

Patientenindividuelle Zweitverblisterung

Die Verblisterung von Arzneimitteln für einen jeweils im Voraus benannten Patienten, daher auch die Bezeichnung „patientenindividuelle Zweitverblisterung“, beginnt sich vor allem aufgrund des Nachfragedrucks aus Alten- und Pflegeheimen auch in

*Praktische Aspekte der maschinellen Zweitverblisterung von Fertig-
arzneimitteln*

Von Michael Riesenberger

Deutschland zu etablieren. Die nach dem Apothekengesetz (siehe § 12 (1) ApoG) erforderlichen Versorgungsverträge gaben den Heimleitungen Anlass zur Neuausrichtung der Organisation auch der Arzneimittelversorgung ihrer Bewohner. So konnte die Gesamtverantwortung und auch der

Aufwand des ordnungsgemäßen Lagerns sowie das patientenindividuelle „Stellen“ auf die durch Versorgungsvertrag verpflichtete Apotheke weitergegeben und das Personalbudget der Heime entlastet werden.

Durch Beschreiten des Rechtswegs konnte mittlerweile eine Klarstellung erreicht werden: Das Oberverwaltungsgericht Lüneburg hat mit Urteil vom 16. Mai 2006 (Az.: 11 LC 265/05, Rechtskraft am 3. Juli 2006) festgestellt, dass die patientenindividuelle, maschinelle Zweit-

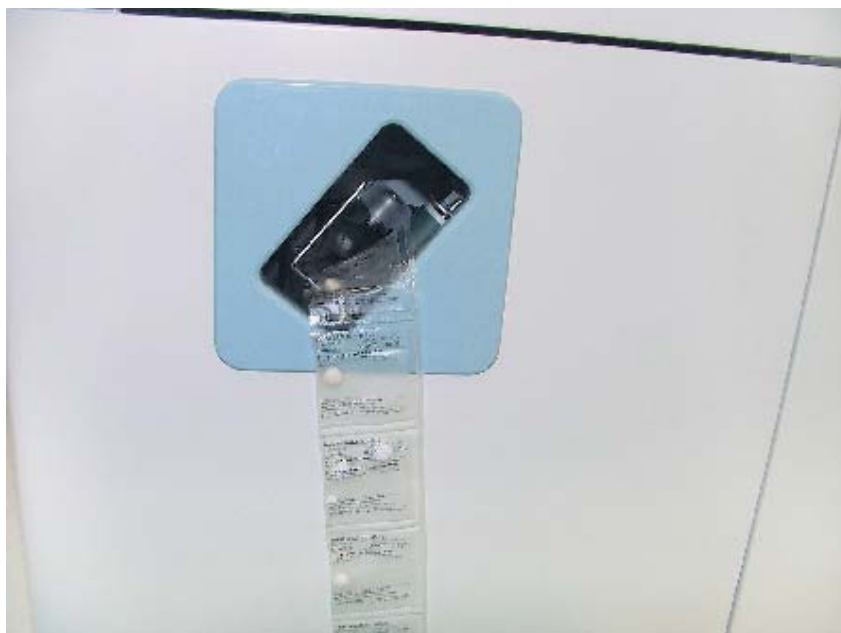
verblisterung in der Apotheke zulässig ist und eine Zulassungspflicht für die so hergestellten Arzneimittel nicht besteht. Mit diesem Urteil wurde der Weg hin zu einer neuen Versorgungsform für den oben genannten Versorgungsbereich geebnet.

Oft unklare Vorstellungen vorhanden

Zwischenzeitlich haben einige Apotheken das Urteil für sich ausgewertet und damit begonnen, automatische Verblisterungsmaschinen anzuschaffen. Nicht zuletzt auch, weil die am Vertrieb ihrer Verblisterungsmaschinen interessierten Firmen mit teilweise fragwürdigen Argumenten, u. a. die Apotheken dürften auch für andere Apotheken verblistern, den Apotheken Renditechancen vorgegaukelt haben, die aufgrund der aktuellen Gesetzeslage von vornherein nicht erzielbar waren (s. u.). So haben auch heute noch viele Apothekeninhaber recht unklare Vorstellungen von den rechtlichen und sachlichen Rahmenbedingungen, die sie, trotz des Lüneburger Urteils, dennoch zu beachten haben. Und nicht wenige Apothekerinnen und Apotheker begehen im Apothekenalltag sanktionierte Rechtsverstöße, weil sie z. B. für andere Apotheken und für die dortigen Patienten mit verblistern, obwohl eine behördliche Erlaubnis gem. § 13 AMG für die Herstellung von Arzneimitteln nicht vorliegt.

Verblistern ist Herstellen

Das OVG Lüneburg hat das maschinelle Verblistern in der Apotheke als „Herstellen von Arzneimitteln“ qualifiziert und für diese Herstellung auch die „grundsätzliche Erlaubnispflicht“ bejaht. Das OVG hat mit gleichem Urteil auch festgestellt, dass diese Art der Arzneimittelherstellung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs zulässig ist. Zum üblichen Apothekenbetrieb gehört regelmäßig die Versorgung der Patienten, die diese Apotheke aufsu- ▷



Fotos: Bliesterpharm

VERBLISTERT Bis die Blistertütchen aus der Maschine laufen, ist ein langer Weg an Know-how, Technik, Genehmigungen, Erfahrung und Kompetenz nötig.



ENTBLISTERT Der erste Schritt zur Neuverblisterung ist die Entblisterung der Ware – sie findet unter Reinraumbedingungen statt.

chen. Zum üblichen Apothekenbetrieb gehört jedoch regelmäßig nicht die Belieferung von anderen Apotheken mit Arzneimitteln, die mittels industrieller Verfahren, von der liefernden Apotheke zum Zwecke der Abgabe an andere, hergestellt werden: Der Gesetzgeber hat in § 11 Abs. 3 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) eine Ausnahme dahingehend geschaffen, als er dem Inhaber einer Apothekenbetriebs-erlaubnis gestattet, für andere Apotheken bzw. für Krankenhausapotheken anwendungsfertige Zytostatikzubereitungen herzustellen (siehe D. Prütting u. a., „Apothekenvorschriften“, Kommentar zum Apothekengesetz, § 11 (3) ApoG, Rdnr. 27 – 29; Stand: Jan. 2007). Eine weitere Ausnahme zur Belieferung von anderen Apotheken mit patientenindividuell hergestellten bzw. verblisternten Arzneimitteln für Patienten dieser anderen Apotheke hat der Gesetzgeber jedoch nicht geschaffen. Sie ist daher ohne Erlaubnis gem. § 13 AMG nicht statthaft.

Was ist bei der Zweitverblisterung zu beachten?

■ **Räumliche Umgebungsbedingungen.** Unter räumlichen Umgebungsbedingungen versteht man die Summe der zusammenwirkenden Elemente wie die baukonstruktive Ausführung von Wänden, Fußböden, Decken und deren jeweiligen Oberflächenbeschaffenheiten,

aber auch die raumlufthygienischen Eigenschaften im jeweiligen Produktionsbereich. Bedingung für die Eignung von Produktionsräumen ist deren Auslegung unter den Grundsätzen des Kapitels 3 des EG-GMP-Leitfadens:

Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, geplant, konstruiert, nachgerüstet und instand gehalten sein, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind. Ihre Anordnung und Ausgestaltung müssen so ausgerichtet sein, dass es möglich ist, das Risiko von Fehlern auf ein Minimum herabzusetzen und eine gründliche Reinigung und Wartung zu erlauben, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.

Die Eignung der Produktionsräume ist anhand einer Qualifizierung unter Anwendung der Regeln 3.1 – 3.17 des EG-GMP-Leitfadens nachzuweisen. So sollen z. B. die Räumlichkeiten nicht selbst ein Kontaminationsrisiko für die herzustellenden Arzneimittel darstellen. Durch sorgfältige Auswahl der Baumaterialien, der Beleuchtung, der raumluftechnischen Anlage

(Luftfeuchtigkeit, Temperatur, generelle Luftzufuhr) lassen sich nachteilige Einflüsse auf die patientenindividuell zu verblisternden Arzneimittel weitgehend vermeiden. Zur Vermeidung der Verschleppung von Verunreinigungen in die Produktionsbereiche sind entsprechende Schleusen in mehrfacher Hinsicht die Mittel der Wahl. So lässt sich Ungeziefer weitgehend aus den Produktionsbereichen heraushalten. Schleusen vermeiden auch, dass Produktionsbereiche als Durchgangsbereiche für Personal und Material benutzt werden.

Für eine sorgfältige Reinigung und ggfs. Desinfektion der Räume bedarf es der frühzeitigen Berücksichtigung eines hygienischen Designs schon beim Aufbau der Räumlichkeiten: Boden und Wand, sowie Wände gegeneinander sind so auszuführen, dass keine spitzen oder rechten Winkel entstehen, da in diesen Ecken nur schlecht gereinigt werden kann. Die naht- bzw. stoßfreie Ausführung von Wand-Boden-, Wand-Wand- bzw. Wand-Wand-Boden-Anschlüssen, in Form der Hohlkehle bzw. der gerundeten „Ecken“, ist ein Lösungsansatz z. B. im Bereich der Hygiene- und Reinigungsvorplanung. Darüber hinaus sind Fenster so anzubringen, dass flächenbündige Anschlüsse an die Wände möglich sind, damit Absetzflächen für Staub weitestgehend vermieden werden.

Jede Art von Versorgungsleitung sollte in oder hinter den Wänden installiert sein, damit keine freiliegenden Leitungen zu Staubfängern werden können. Soweit möglich sind auch Monitore, PC-Tastaturen und frei verlegte Kabel aus den Produktionsbereichen zu verbannen. Dort wo sie unverzichtbar sind, sind sie in geeigneter Weise so aufzustellen, dass Leitungswege möglichst kurz werden. Am besten lässt man Monitore und Tastatu-

Rechtliche Rahmenbedingungen

Die rechtlichen Rahmenbedingungen und die mit zu berücksichtigenden GMP-Anforderungen finden sich im Beitrag von Diebold und Schmidt (siehe Deutsche Apotheker Zeitung 2007, Nr. 10 vom 8. 3. 2007).

ren in eine Grundkonstruktion (Wand, Gehäuse, Schaltschrank) flächenbündig ein.

Die Raumluftversorgung ist immer wieder Gegenstand von Diskussionen. Die Meinungen gehen da sehr weit auseinander. Letztlich zählt jedoch, dass bei der Zweitverblisterung von Arzneimitteln auch die raumlufttechnischen Umgebungsbedingungen denen der Erstverpackung nicht nachstehen dürfen. Dort wo offenes Produkt gehandhabt wird, müssen qualifizierte und konditionierte Bedingungen vorherrschen und eingehalten und mittels geeigneter Aufzeichnungssysteme protokolliert werden. Als Orientierung für die Luftqualität bei der Zweitverblisterung von Arzneimitteln kann hier der Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens herangezogen werden. Während die etablierten pharmazeutischen Unternehmen und Auftragshersteller durch eigene Untersuchungen Raumklassen konzipiert haben, die auf Grundlage

der Fortschreibung der Anforderungen des im Anhang 1 beschriebenen Modells der Risiko-basierten Raumluftefordernisse stehen, sind Auftragshersteller im Bereich Verblisterungsdienstleistung und Apotheken (Eigenverblisterung und Verblisterung für Dritte) substanziell und personell dazu meist nicht in der Lage. Die raumlufttechnischen Anforderungen des Anhangs 1, hier die Raumklasse D für weniger kritische Schritte bei der Herstellung steriler Produkte, ist dem möglichen Kontaminationsrisiko bei der Zweitverblisterung von Arzneimitteln angemessen. Mit der Raumklasse D sind auch Anforderungen an die Mikrobiologie verbunden. Das Arzneibuch (Ph. Eur. 5. Ausgabe, Grundwerk 2005 durch Verweis aus dem 5. Nachtrag 11/2006) schreibt im Kapitel 5, Abschnitt 5.1.4 eine bestimmte Grenze für Kontaminanten (Bakterien, Pilze und Hefen) für orale Darreichungsformen vor, die nicht überschritten werden darf. Die

Vorlasten in den Fertigarzneimitteln der pharmazeutischen Unternehmer zum Zeitpunkt ihrer Freigabe sind sowohl den verblisternden Apotheken als auch den im Lohnauftrag verblisternden Betrieben nicht bekannt. Es entspricht dem grundsätzlichen pharmazeutischen Qualitätsanspruch (siehe Kapitel 3 EG-GMP-Leitfaden), jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden, also keine zusätzlichen Kontaminationslasten bei der Zweitverblisterung einzubringen.

Diesen Anspruch vor Augen, muss auch das Auseinzeln der Fertigarzneimittel und das Befüllen der Kanister (Tablettenvorratsgefäß für die einzelnen Arzneimittel, welches in der Maschine entnehmbar installiert wird) kritisch hinterfragt werden. Die Bevorratungsmengen an Arzneimitteln in den Kanistern der Verblisterungsautomaten sollten aus Stabilitätserwägungen heraus die Reichweite von maximal 14 Kalendertagen nicht überschreiten. Liegen belastbare Stabilitätsdaten (Anbruchstabilitäten) für die Lagerung nach der Entnahme des Arzneimittels aus dem originalen Primärpackmittel vor, ist eine Verlängerung dieses Zeitraums möglich. Der Zeitraum darf jedoch nicht über die durch Realzeitdaten belegten Stabilitätszeiten hinaus verlängert werden. Das Befüllen der Kanister ist daher gleichfalls unter konditionierten „Klasse D“-Bedingungen, oder besser, vorzunehmen. Dazu bedarf es eines separaten Raumes und einer Reinraumwerkbank, in der ausgeinzelt wird. Beim Auseinzeln entstehender Feinstaub und Partikel gebundene Kontaminanten verbleiben im Abluftfilter der Werkbank. So kann vermieden werden, dass Kontaminanten im Kanister siedeln. Vor jeder Neubefüllung sind die Kanister zu reinigen. (Siehe EG-GMP-Leitfaden Kapitel 3, Regeln 3.34 – 3.37). Eine Kreuzkontamination der anderen Produktionsbereiche findet ebenso wenig statt, wie eine Gefährdung der Gesundheit des Personals, welches mit dem Auseinzeln beschäftigt ist. ▷



SAUBERKEIT UND HYGIENE Die Zweitverblisterung ist gesetzestechnisch dem Herstellen von Arzneimitteln gleichgestellt.

■ **Ausrüstung zur Verblisterung.** Die heute im Markt erhältlichen Maschinen verwenden Kanister als Vorratsbehälter. Diese Kanister bieten nur wenig bis gar keinen Schutz des offenen Produkts vor den Einflüssen wie Luftsauerstoff (Oxidation), Feuchtigkeit und Licht. Zwar gibt es Möglichkeiten zumindest im „Binnenklima“ die Luftfeuchtigkeit niedrig zu halten. Über die tatsächliche Wirksamkeit der kleinen mit Trocknungsmittel gefüllten Beutelchen in den Kanistern gibt es jedoch bislang keine, unter kontrollierten wissenschaftlichen Bedingungen entstandene Arbeiten.

Bei der Verblisterung steuert eine entsprechende Maschinen-Software die einzelnen Kanister. Durch Einpflegen der Arzneimittel in die Software „weiß“ die Maschine, in welchem Kanister welches Arzneimittel mit Zulassungsnamen, mit der genauen Chargenbezeichnung und dem Verfalldatum vorhanden ist. Jeder Kanister wird mittels Chip identifiziert. Der Verblisterungsautomat wird ebenfalls über die vorerwähnte Software gesteuert. Die Software bedarf der Validierung unter verschiedenen Risikokriterien, u. a. ob die Steuerung die richtige Platzierung der Kanister erkennt, die

qualifizierung sind u. a. die mechanischen Funktionen der Kanister, die gelenkten Transportwege der Tabletten, die dem Schwerkraftprinzip folgend nach Freisetzung aus den Kanistern über Trichter oder Führungsschächte nach unten in einen Sammel- und dann in einen Vereinigungstrichter fallen. Tabletten, die mittels einer solchen Maschine automatisch zweitverblister werden sollen, benötigen eine grundsätzliche mechanische Stabilität, damit sie beim Fallen und anderen mechanischen Beanspruchungen nicht zerbrechen oder von ihrer Formsubstanz „Splitterteile“ verlieren, die später zu einer Fehldosierung führen könnten (s. u.). Das Verblisterungsunternehmen wird sich daher, vor einer ersten Verblisterung des jeweiligen Produkts, durch reale Versuche mit dem Produkt davon zu überzeugen haben, dass dieses den mechanischen Strapazen der Zweitverblisterung widersteht (Validierung des Verpackungsverfahrens, EG-GMP-Leitfaden Regel 1.3). Die Verpflichtung zur Qualifizierung der Ausrüstung besteht für jeden pharmazeutischen Nutzer. – Unabhängig davon, ob es sich bei diesem Nutzer um einen Herstellungsbetrieb mit Erlaubnis gem. § 13 AMG handelt, oder um den Inhaber einer Apothekenbetriebs-erlaubnis gem. § 1 ApoG. Beide unterliegen i. S. des § 3 Abs. 2 AMWHV dem EG-GMP-Leitfaden (s. o.) und durch § 5 Abs. 2 AMWHV (i. V. mit Kapitel 3 EG-GMP-Leitfaden) der Pflicht zur Qualifizierung von Betriebsräumen und deren Ausrüstung (Maschinen, Anlagen, Anlagenteile, Infrastruktur). Durch die mechanische Beanspruchung der Tabletten (und Dragees) wird auf dem Fallweg und dem mehrfachen Anprallen auf den inneren Oberflächen der Fallwegführungen (u. a. Trichter, Führungskanäle) feinsten Abrieb erzeugt. Dieser Abrieb schlägt sich auf die inneren Oberflächen nieder. Bedingt durch das Aufprallen weiterer Tabletten wandert der Abrieb in Richtung Vereinigungstrichter und kann im Schlauchblister wieder gefunden werden. ▷



BEFÜLLEN EINES BLISTERAUTOMATEN Vorratsbehältnisse, aus denen die Maschine die Arzneimittel für die Verblisterung abrufft.

Einen Lichtschutz bieten die Kanister nicht, da der Kanisterkorpus aus transparentem Kunststoff gefertigt wird. Zwar ist die tatsächlich einfallende Lichtmenge bedingt durch das Maschinengehäuse und den inneren mechanischen Aufbau der Geräte nochmals reduziert. Ein Lichteinfluss auf die Beschaffenheit des Arzneimittels im Kanister kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Es stellt sich die Frage nach einer Sonderbeleuchtung oder nach gesteuerter Lichtintensität im Produktionsraum (die dann wieder in Konflikt mit den Anforderungen der Arbeitsstättenrichtlinien führen kann, wenn die dortigen Beleuchtungsvorschriften nicht dauerhaft eingehalten werden).

vorgegebene Zahl an Tabletten in der richtigen Zusammensetzung in den jeweiligen Schlauchblister einbringt, die Bezeichnungen der Arzneimittel, die Chargen- und Verfalldaten ordnungsgemäß auf den Schlauchblistern aufgebracht werden, die Namen des Auftragsherstellers und die der Auftrag gebenden Apotheken richtig übernommen und aufgedruckt werden und die Chargenrückverfolgung der einzelnen Arzneimittel zum jeweiligen Patienten funktioniert. Die Maschinenfunktionen sind zu qualifizieren, wobei die Designqualifizierung der Maschine vom Nutzer weitgehend nicht beeinflusst werden kann. Kritische Stellen der Maschinen-

Hier sind adäquate kurze Reinigungsfristen anzusetzen und die automatisierte mechanische Reinigung, möglichst in einer Spülmaschine, nach einem gleich bleibenden und validierten Reinigungsverfahren, zu bevorzugen (siehe dazu § 6 AMWHV „Hygienemaßnahmen“). Technische Lösungen sind bekannt, werden jedoch derzeit von keinem Anbieter verfolgt. Den Verblisterungsunternehmen obliegt daher die Verpflichtung den Nachweis zu führen, dass keine relevanten Staubkontaminationen in die Blister gelangen (siehe dazu Regel 5.10 EG-GMP-Leitfaden). Hinsichtlich der einzuhaltenden Grenzen bei der Verschleppung potenzieller (Feinstaub-)Verunreinigungen wird man sich an den Angaben zur Reinigungsvalidierung im Kapitel C 13.11, Abschnitt 6.4 (Validierungs-/Qualifizierungsinspektionen: Akzeptanzkriterien; abgedruckt in: Oeser/Sander, PharmBetrV – Kommentar, 16. Lieferung, Stand: Juli 2005) orientieren. Nach dem Mengenkriterium dürfen im Folgeprodukt (= nächstes Blistertüchchen) nicht mehr als 10 ppm der(s) Wirkstoff(e)s des Vorprodukts (der Vorprodukte) enthalten sein, jedoch nach dem Dosiskriterium nicht mehr als 1 vom Tausend der therapeutischen (Einzel)tagesdosis des Vorproduktes / der Vorprodukte in der maximalen therapeutischen Einzeltagesdosis des Folgepro-

duktes enthalten sein. Die Verschleppung von Feinstaubanteilen innerhalb der Herstellung für ein und denselben Patienten ist als unkritisch anzusehen. Feinstaubverschleppungen aus vorangegangenen Verblisterungen in Blister für nachfolgende Patienten müssen jedoch auf jeden Fall vermieden werden. Die Belüftung der Maschinen erfolgt meist über eingebaute Ventilatoren. Diese sind jedoch in der Standardauslegung des Verblisterungsgeräts nicht geeignet, Staubpartikel zu entfernen oder eine gerichtete Luftführung im Inneren der Maschine zu erzeugen. Vielmehr wird die an der Siegelstation erzeugte warme Luft (die Siegelstationen arbeiten bei Temperaturen um 70° C) aus dem Maschinengehäuse diffus abgesaugt und in den Umgebungsraum abgegeben. Hier sind Maschinenkonstruktionen zu bevorzugen, die eine Absaugung über einen gesonderten Absaugkanal erlauben und die Umgebungsluft nicht mit Staub kontaminieren. Die derzeit im Markt befindlichen Verblisterungsmaschinen sind unter dem Licht der Anforderungen der GMP-Regeln, ohne technisch-konstruktive Anpassungen in der Design Qualifizierung, durchweg nicht ordnungsgemäß qualifizierbar. Beispielsweise sind die Maschinen konstruktionstechnisch so auszulegen, dass Medien- und Versorgungsleitungen nicht

selbst zu Ablageflächen für Kontaminanten werden: es bietet sich an, Ver- und Entsorgungsleitungen über die Gehäuseoberseite einer Maschine zu führen, oder aber über Anschlussmöglichkeiten, die sich im Boden unter den Maschinen befinden. Auch aus Arbeitsschutzgründen sollten Maschinen nicht akzeptiert werden, deren Ver- und Entsorgungsleitungen seitlich aus dem Maschinengehäuse herausführen. Produktführende und -berührende Oberflächen sind so auszuführen, dass eine ordnungsgemäße Hygiene ermöglicht wird, schlecht zu reinigende Innenwinkel genauso vermieden werden wie raue (ungeglättete und nicht polierte) Schweißnähte.

■ **Verpackungsmaterialien für die Verblisterung.** Für die Verblisterung liefern die Maschinenvertreiber das Verbrauchsmaterial an die Betreiber der Maschinen. Bislang gibt es nur wenige Kenntnisse zu diesen Materialien. Die Qualifizierung des Verpackungsmaterials hinsichtlich Verträglichkeit als Arzneimittelverpackung bzw. die Eignung für den direkten Kontakt mit Lebensmitteln konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Auch fehlt die Kenntnis zu weiteren Parametern des Verpackungsmaterials: welche Wasserdampf- und Gasdiffusion lässt das Verpackungsmaterial zu? Welchen Lichtschutz bietet das Verpackungsmaterial? Bis heute: keinen. Farbige Schlauchfolie ist im Bereich der Zweitverblisterung bislang nicht etabliert, obwohl auch Tabletten verblister werden, die aus Lichtschutz bietenden Blistern ausgeeinzelt werden. Gleiches trifft für Tabletten zu, die gegen Sauerstoff und/oder Luftfeuchtigkeit geschützt primär verpackt waren. Die behördlichen Anforderungen, basierend auf den Regeln des EG-GMP-Leitfadens, Kapitel 5, gehen dahin, dass ein Eignungsnachweis für das Primärpackmittel bei der Zweitverblisterung gefordert wird. Dazu gehören die physikalisch-chemischen Parameter, u. a. Restmonomergehalt, Folienstärke, Gasdiffusionskoeffizient



UNVERZICHTBAR Die Kontrolle der Maschine durch den Menschen ist auch beim Verblistern unverzichtbar.

schaften gegen Luftsauerstoff und Wasserdampf, genauso, wie adäquate chemisch-physikalische Möglichkeiten, die Folien nach dem Wareneingang auf Identität und ihre Verarbeitbarkeit zu prüfen. Den Verpackungsmaterialien wird bislang nicht die Aufmerksamkeit zuteil, die gem. EG-GMP-Leitfaden gefordert wird. In verblisterten Apotheken wird im Hinblick auf die Wareneingangskontrolle „Packmittel“ die Prüfung der Schlauchfolien, unter Missachtung der Anforderungen der § 11 Abs. 1 und § 13 ApBetrO, nicht durchgeführt.

■ **Kennzeichnung der patientenindividuell hergestellten Blister.** Die Kennzeichnung der Blister ergibt sich aus § 10 Abs. 11 und § 21 AMG. Sie muss den Anforderung des § 10 Abs. 8 Satz 1 AMG entsprechen, wobei keine Kennzeichnung mit Blindenschrift erforderlich ist. Auf dem jeweiligen Einzelblister

sind daher folgende Angaben mindestens erforderlich:

- Name und Vorname des Patienten, ggfs. Name des Pflegeheims und die Zimmer-/Wohnungsnummer (§ 21 Abs. 2 Nr. 1 lit. b AMG);
- Name/Firma des pharmazeutischen Unternehmers, also der verblisterten Firma, ebenso wie der Name der Apotheke, unter deren Namen das patientenindividuell hergestellte Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird (§ 9 Abs. 1 AMG);
- Name des jeweiligen Arzneimittels im Blister. Mit „Name“ sind der zulassungskonforme Name des Fertigarzneimittels einschließlich aller durch den Zulassungsbescheid als Namensbestandteile festgestellte zusätzlichen Bezeichnungen anzugeben: z. B. ASS-„Firmenname“ 100 mg;
- die Chargenbezeichnung zu jedem Einzelarzneimittel im jeweiligen Einzelblister (Rückverfolgbarkeit);

– Verfalldatum der zweitverblisterten Zusammenstellung der verschiedenen Arzneimittel. Diese Angabe soll den Patienten davor schützen, ein der unkontrollierten Einwirkung von Licht, Luftsauerstoff oder Feuchte ausgesetztes Arzneimittel einzunehmen, dessen Qualität nicht mehr den Anforderungen entspricht.

In diesem Zusammenhang ist die zwingende Überprüfung der Anbruchstabilitäten nach Entnahme der Arzneimittel aus der ersten Primärverpackung in die Diskussion einzubringen (s. u.). Auf die Angabe der Verfalldaten der verschiedenen im Einzelblister verpackten Arzneimittel kann aus hiesiger Sicht verzichtet werden. Die dem originalverpackten Arzneimittel beigegebenen Verfalldaten sind auf die Zweitverblistierung nicht übertragbar, da diese mit anderen Packmitteln erfolgt, die vom originalen Packmittel und deren ▶

Anzeige

Nach § 130a Abs. 8 SGB V haben wir über unser Gesamtsortiment Verträge mit Krankenkassen abgeschlossen.
Unsere Kooperationspartner:



Nach § 78 Abs. 3 AMG haben wir über unser Gesamtsortiment auch einen Vertrag mit einer privaten Krankenversicherung abgeschlossen.
Unser Kooperationspartner:

Barmenia
Versicherungen

Das Generika-Unternehmen mit dem ersten PKV-Vertrag!

Bleiben Sie entspannt mit
ALIUD® PHARMA
GeniALES Konzept –
entspannend einfach

ALIUD® PHARMA GmbH & Co. KG
Gottlieb-Dalmier-Str. 19 · D-89150 Laichingen
Tel.: 0 73 33/96 51-0 · Fax: 0 73 33/96 51-6004

www.aliud.de · info@aliud.de

Mehr als günstig.





QUALITÄTSKONTROLLE Die letzte Verantwortung liegt immer noch beim Apotheker – die Qualitätskontrolle ist unerlässlich.

physikalisch-chemischen Eigenschaften abweichen. Zudem würde die Angabe dieser Verfalldaten keinen Sicherheitsgewinn darstellen. Es ist anzunehmen, dass mehrere Verfalldaten den Patienten bzw. auch die Pflegenden eher irritieren und darunter dann die Compliance leidet.

■ **Qualitätskontrolle und Freigabe.** Nach den Vorgaben des § 14 AMWHV („Prüfung“), sind Ausgangsstoffe und Endprodukte unter der Verantwortung einer Leitung der Qualitätskontrolle zu prüfen. Während in der herstellenden pharmazeutischen Industrie hierfür Stichproben nach einem entsprechenden statistischen Prozedere ausreichen, um die Grundgesamtheit zu beurteilen, reicht eine statistische Methode bei der Kontrolle der Zweitverblisterung bei Weitem nicht aus: einerseits werden vollkommen unterschiedliche Arzneimittel miteinander verpackt, andererseits fehlt eine mechanisch kontrollierte direkte Zuführung der jeweiligen Tablette in den Blister, die zu 100% ausschließt, dass eine Tablette nicht auch in einen anderen Blister fallen konnte, weil sich, durch den Fallweg bedingt, geringste Verzögerungen bei der Ankunft der Tablette im eigentlichen Zielblister ergeben und diese daher in den nächst folgenden Blister (u. U. für einen anderen Patienten ...) fällt. Oder es werden aufgrund mechanischer oder anderer maschi-

neller Störereignisse mehr Tabletten ausgelöst, als die angeforderte Anzahl, die für den jeweiligen Blister angefordert war. Hier ist eine optische 100%-Kontrolle der Blister zu fordern, damit keine Fehldosierungen den Patienten erreichen, die für ihn fatale und evtl. letale Folgen (z. B. bei einer Arzneimittelunverträglichkeit) haben könnten. Zwar werden die Fehlerquoten anhand der Maschinenqualifizierung zu ermitteln sein, da aber die Folgen von Falschdosierungen bzw. -verblisterungen fatale Konsequenzen haben können, kann von der 100%-Kontrolle nicht abgewichen werden. Wer in eine andere Richtung argumentiert, nimmt billigend gesundheitliche Beeinträchtigungen, bis hin zu das Leben der Patienten bedrohenden Situationen, in Kauf!

Die zwischenzeitlich verfügbaren Prüfautomaten sind technisch noch nicht in der Lage, einzelne Tabletten z. B. nach Identität zu erkennen und zu prüfen. Vielmehr beschränkt sich die automatisierte Prüfung bislang auf das Erkennen von Flächenäquivalenten und Formen. Sie können damit Tablettenbruchstücke erkennen und sie können zählen, ob die „richtige“ Anzahl Tabletten im jeweiligen Blister enthalten ist. Erschwert wird diese Prüfung zudem durch die beim Herstellungsprozess aufzubringende Kennzeichnung der einzelnen Blister.

Die Kontrolle der Blister ist in einem entsprechenden Protokoll zu dokumentieren und, in Herstellungsbetrieben mit Erlaubnis gem. § 13 AMG, der Sachkundigen Person zur Freigabe gem. § 16 AMWHV vorzulegen. Die Abläufe einschließlich Maßnahmen, die bei Abweichungen zu ergreifen sind, sind Bestandteil des gem. § 3 AMWHV zu betreibenden Qualitätssicherungssystems. Die verblisternden Apotheken sollten sich hier nicht in Sicherheit vor den Anforderungen der in der AMWHV geforderten Qualitätskontrollen wöhnen: Der Rückzug auf die Anforderung des § 7 Abs. 2 ApBetrO („Bei einer Rezeptur kann von einer Prüfung abgesehen werden, sofern die

Qualität des Arzneimittels durch das Herstellungsverfahren gewährleistet ist“) kann aufgrund der Bestimmungen des § 6 Abs. 1 ApBetrO nicht verfangen. Die technischen Systeme sind zu komplex, als dass das Herstellungsverfahren alleine die Qualität des hergestellten Arzneimittels sichert. Trotz Qualifizierung der Maschinen, trotz Validierung der Software, sind Fehlfunktionen nie auszuschließen. Daher dürfen mittels automatisierter patientenindividueller Verblisterung hergestellte Fertigarzneimittel nicht unter dem Aspekt des § 7 Abs. 2 ApBetrO ohne abschließende Qualitätskontrolle abgegeben werden. Aufzeichnungen sind zu führen und der Inhaber der Apothekenbetriebs-erlaubnis hat, nach erfolgreich verlaufender Qualitätskontrolle, die jeweils hergestellten Arzneimittel freizugeben.

■ **Stabilitäten der Arzneimittel.** Wer Arzneimittel herstellt, muss in der Lage sein anzugeben, wie lange das jeweilige Arzneimittel verwendbar ist. Die pharmazeutischen Unternehmer prüfen die Laufzeitstabilität ihrer Produkte anlässlich des Antrags auf Zulassung (§ 22 Abs. 1 Nr. 14 AMG) und danach fortlaufend. Die pharmazeutischen Unternehmen wählen die jeweilige Primärverpackung zur Absicherung der Arzneimittelqualität über die angegebenen Laufzeiten. Aus wirtschaftlichen Erwägungen heraus wird dabei sicherlich die Wahl auf das Primärpackmittel fallen, welches unter dem Aspekt der Laufzeitstabilität am besten geeignet und wirtschaftlich vertretbar ist. Daten zu Anbruchstabilitäten fester Darreichungsformen sind meist nicht verfügbar. Die Kenntnis der Anbruchstabilitäten ist jedoch ein Qualität bestimmendes Merkmal dieser Art der Arzneimittelverblisterung, wenn über den Wochenblister hinaus auch an Monatsblister gedacht wird. Zudem muss sichergestellt sein, dass auch die Arzneimittel des Wochenblisters während dieser Zeit keine Qualitätsminderung erfahren, denn bevor der Wochenblister befüllt wird, hat das Arzneimittel u. U. auch

tig wird, sollte frei von ansteckenden Erkrankungen sein. Kein Beschäftigter sollte in direkten Kontakt mit dem offenen Arzneimittel gelangen. Beim Ausblistern der Fertigarzneimittel, auch unter einer entsprechenden Werkbank, die Produkt- und Personenschutz bietet, ist das Tragen von Handschuhen selbstverständlich. Schmuck und Uhren sind im Produktionsbereich tabu! Im Produktionsbereich ist das Tragen sauberer Arbeitskleidung und spezieller Arbeitsschuhe Pflicht. Diese dürfen außerhalb des Produktionsbereichs nicht getragen werden. Durch Abtrennung des Produktionsbereichs von übrigen Firmenflächen, die Zugangskontrolle und den Umkleedingszwang in der Personalschleuse, wird vom Ablauf her organisatorisch deutlich gemacht, dass hier ein Umgebungswechsel stattfindet, der mit dem Einhalten besonderer Verhaltensregeln einhergeht. Dazu gehört u. a. auch, dass man sich einer hygienischen Handwäsche unterzieht und keine Nahrungsmittel oder Getränke in den Produktionsbereich mitgenommen bzw. dort verzehrt werden dürfen.

■ **Dokumentation.** Die Dokumentationspflichten ergeben sich einerseits aus den Bestimmungen der AMWHV und im Apothekenbereich aus der ApBetrO. Es ist grundsätzlich sicherzustellen, dass durch Maßnahmen der Dokumentation es jederzeit möglich ist nachzuvollziehen, welcher Patient mit welchem Wochen- bzw. Monatsblister welche(s) Arzneimittel (nach Zulassungsnamen und mit der originären Chargenbezeichnung) erhalten hat. Nur dadurch ist zu gewährleisten, dass im Falle erforderlicher Rückrufe auch der Patient erreicht wird. Damit eine nachvollziehbare Dokumentation möglich ist, muss das Arzneimittel mit seinem Zulassungsnamen und dem jeweiligen Kanister „fest“ verknüpft werden. Die Kanister verfügen jeweils über einen Chip, der diese Daten aufnimmt. Bei jeder individuellen Befüllung, diese hat direkt mit den „frisch“ ausgeeinzelten Tablet-

ten/Dragees zu erfolgen und nicht aus „Zwischenvorratsgefäßen“ wie z. B. ApoNorm Kruken o. Ä., sind dann die Chargennummern im EDV-System der Verblisterungsmaschine zu hinterlegen, da diese beim Herstellen der Blister als zwingendes Kennzeichnungsmerkmal vorgeschrieben sind. Zusätzlich ist die Anzahl der eingefüllten Tabletten zu dokumentieren, damit sichergestellt wird, dass nach vollständigem Aufbrauchen der Tabletten aus ausgeeinzelten Originalblistern auch ein eventueller Chargenwechsel bei der folgenden Befüllung der Patientenblister aus einem zweiten Kanister mit dem gleichen Arzneimittel dokumentiert wird. Gleiches gilt im Übrigen auch für die manuell zuzuführenden Arzneimittel, die nicht mit einem Kanister verknüpft in der EDV zu hinterlegen sind. Alle Abläufe sind in Verfahrensanweisungen („SOP“ oder „VAW“) zu beschreiben sowie in entsprechenden Protokollen zu dokumentieren und durch Unterschrift der jeweiligen Personen zu bestätigen. Die patientenindividuell verblisterten Arzneimittel sind in einem Herstellungsprotokoll aufzuführen und durch die Leitung der Herstellung mit dem Vermerk der ordnungsgemäßen Herstellung und Inprozesskontrolle zu versehen (§ 13 AMWHV), soweit keine Abweichungen von den standardisierten Abläufen aufgetreten ist. Die Leitung der Qualitätskontrolle lässt die gefertigten Blister zu 100% kontrollieren oder kontrolliert selbst (§ 14 AMWHV). Es wird sich hierbei, bis ausgereifte technische Systeme zur Verfügung stehen, um rein visuelle Kontrollen handeln. Die Abläufe der Qualitätskontrolle sind gleichfalls in entsprechenden Verfahrensanweisungen zu hinterlegen und die Durchführung der Qualitätskontrolle in entsprechenden Prüfprotokollen zu bestätigen. Die Protokolle müssen auf jeden Fall jeden einzelnen Patienten und die für ihn individuell verblisterten Arzneimitteln nach Zulassungsnamen mit Angabe der Einzeldosierung (z. B. Ra-

mipril XY-Pharma 5 mg) und die zugehörige Chargennummer des jeweiligen Arzneimittels tagsgenau enthalten.

Die Sachkundige Person gem. § 14 AMG gibt dann die hergestellten Blister gem. § 16 AMWHV frei und dokumentiert die Freigabe in dem gem. 19 AMG zu führenden Freigaberegister. In der Apotheke sind vergleichbare Aufzeichnungen für die Verblisterung von Arzneimitteln ebenfalls zu führen (siehe § 6 Abs. 3 ApBetrO).

Fazit

Wer Fertigarzneimittel zum Zwecke der Patienten individuellen Zweitverblisterung verarbeitet, wird die vorgenannten regulatorischen, sowie die technisch-infrastrukturellen und dokumentarischen Verpflichtungen als Standards zu erfüllen haben. Es gibt nur eine Arzneimittelqualität! Und diese kann nicht unter dem Lichte zweier unterschiedlicher Herstellungskonzepte (Apotheke versus Erlaubnisbetrieb gem. § 13 AMG) auseinander diskutiert werden. Die Erfüllung dieser Standards dürfte aus sachlichen, persönlichen und wirtschaftlichen Erwägungen heraus nur in Betrieben mit Herstellungserlaubnis gem. § 13 AMG und in sehr großen Versorgungsapotheken (ohne Herstellungserlaubnis – versorgte eigene Bettenzahl > 1500) tatsächlich gelingen. Kleineren Apotheken mit nur kleiner Versorgungsbettenzahl, soweit sie nicht auch für andere Apotheken im Rahmen einer Erlaubnis gem. § 13 AMG für diese verblistern dürfen und dadurch die kritische Bettenzahl (s. o.) erreichen, kann nur ange raten werden, sich an ein Verblisterungsunternehmen mit Erlaubnis gem. § 13 AMG zu wenden. ◀

Anschrift des Verfassers:

Dipl.-Ing. Dr. M. Riesenberger, MDRA
Regierungspharmaziedirektor Fachapotheke für das Öffentliche Gesundheitswesen, Fachapotheke für Pharmazeutische Technologie, Bezirksregierung Düsseldorf, Dezernat 24 – Pharmazie und Medizinprodukte, Postfach 30 08 65, 40408 Düsseldorf