

# **Pharmazeutische Sekundärverpackung**

Regulatorische Anforderungen sowie technische Aspekte,  
Herausforderungen und deren Realisierung

## **Diplomarbeit**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Master of Science in Engineering  
der  
Fachhochschule Campus Wien  
Master-Studiengang Biotechnologisches Qualitätsmanagement

Vorgelegt von:  
Oliver Stein  
Personenkennzeichen: 1610541016

FH-Hauptbetreuer/in:  
DI (FH) Robert Schwarz  
Zweitprüfer/in:  
Prof. Dr. Karola Vorauer-Uhl

Abgabetermin: 04.09.2018

Erklärung:

Ich erkläre, dass die vorliegende Diplomarbeit von mir selbst verfasst wurde und ich keine anderen als die angeführten Behelfe verwendet bzw. mich auch sonst keiner unerlaubter Hilfe bedient habe.

Ich versichere, dass ich diese Diplomarbeit bisher weder im In- noch im Ausland (einer Beurteilerin/einem Beurteiler zur Begutachtung) in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe.

Weiters versichere ich, dass die von mir eingereichten Exemplare (ausgedruckt und elektronisch) identisch sind.

Datum: .....

Unterschrift: .....

## Zusammenfassung

Wenn ein Arzneimittel hergestellt und verpackt wird, hat das Primärpackmittel einen direkten Einfluss auf die Qualität und kann helfen es vor Einflüssen von außen zu schützen. Es kann aber auch die Umwelt vor den Einflüssen des Arzneimittels und seiner Eigenschaften bewahren. Die Information über die Verwendung, die Art des Arzneimittels, die Stärke, Darreichungsform und weiteres wird jedoch vom Sekundärpackmittel weitergegeben. Dieses muss darüber hinaus ebenfalls eine Schutzfunktion für das Arzneimittel und die Umwelt ausüben und auch marketingtechnische Anforderungen erfüllen. Das Sekundärpackmittel ist demnach Informationsträger, Schutzschicht und Transportmittel in einem. Es wird nicht nur von pharmazeutischem Fachpersonal überreicht, sondern ist auch für Patienten der erste Kontaktpunkt mit dem Medikament. Die angegebenen Daten müssen klar verständlich sein was auch bei gewissen Arzneimitteln bedeutet, dass diese Informationen für sehbehinderte Menschen verfügbar sein müssen. Um all diesen Aufgaben gerecht zu werden, müssen pharmazeutische Unternehmen auf eine Vielzahl von Materialien und technische komplexe Anlagen zurückgreifen, aber trotzdem unter Berücksichtigung der Good Manufacturing Practice agieren.

Erschwerend kommt hier auch noch hinzu, dass Arzneimittelfälschungen mittlerweile ein derart großes Maß angenommen haben, dass internationale Organisationen und Länder beschlossen haben, zusätzliche Anforderungen an die Sekundärpackmittel und ihre Kennzeichnung zu stellen, um dem Einhalt zu gebieten. Durch Aspekte wie die „tamper evidence“, das „track and trace“, die Serialisierung und die Aggregation wurden Techniken gefordert, welche nicht nur den pharmazeutischen Hersteller vor eine Herausforderung stellen, sondern auch die Zusammenarbeit zwischen Hersteller und der Behörde sowie Apotheken voraussetzen.

## **Abstract**

When a drug is manufactured and packaged the primary packaging has a direct impact on the quality and can help to protect the drug from external influences. Additionally it can also protect the environment from the effects of the drug and its properties. However, the information about the use, the type of medication, the strength, the dosage form and other information are communicated through the secondary packaging. In addition, it must also have a protective function for the drug and the environment and also meet marketing requirements. The secondary packaging is therefore the carrier of information, a protective layer and means of transport in one. It is not only presented and passed on by healthcare professionals but is also the first point of contact for the patient with the drug. The data provided must be clear which also means that certain information must be available to visually impaired patients. In order to manage all these tasks pharmaceutical companies need to rely in a variety of materials and complex technical equipment but still operate following Good Manufacturing Practice.

Making matters worse counterfeit medicines have become so prevalent that international organizations and countries have decided to impose additional requirements on secondary packaging and labelling to put an end to these practices. Through aspects such as tamper evidence, track and trace, serialization and aggregation techniques have been required which not only challenge the pharmaceutical manufacturer but also demand collaboration between the manufacturer and the governmental agencies as well as pharmacies.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken die mir geholfen haben diese Arbeit zu verfassen und mich auf meinem Weg unterstützt haben.

Zuerst gebührt mein Dank Prof. DI (FH) Robert Schwarz für die Betreuung und Korrektur der Arbeit. Die vielen Gespräche und die konstruktive Kritik haben mir bei der Erstellung geholfen und diese zu einer positiven Erfahrung gemacht.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Frau Bakk. Phil. Judith Stein bedanken, welche mir in zahllosen Stunden mit Rat und Tat zur Seite stand. Die hilfreichen Anregungen und die Überprüfung der Ausdrucksweise, haben diese Arbeit zu dem gemacht was sie jetzt ist.

Außerdem gebührt mein Dank auch meiner Schwägerin Rebecca Luise Schöngut und meiner Schwiegermutter Monika Schöngut, welche mir emotionalen Halt gaben und immer ein offenes Ohr für meine Sorgen hatten.

Anschließend möchte ich meinen Eltern Dr. Sylvia Stein-Krumholz und Robert Stein für Ihre Unterstützung danken, welche mich auf diesen Weg gebracht hat.

## Inhalt

|  |    |
|--|----|
| Zusammenfassung.....                       | 1  |
| Abstract.....                              | 2  |
| Danksagung.....                            | 3  |
| Inhalt .....                               | 4  |
| 1 Einleitung .....                         | 6  |
| 2 Problemstellung .....                    | 6  |
| 2.1 In scope .....                         | 6  |
| 2.2 Out of scope.....                      | 6  |
| 3 Methode .....                            | 7  |
| 4 Was sind Sekundärpackmittel? .....       | 7  |
| 4.1 Anforderungen .....                    | 7  |
| 4.2 Etiketten.....                         | 8  |
| 4.3 Packungsbeilage.....                   | 9  |
| 4.4 Faltschachteln.....                    | 10 |
| 5 Kennzeichnung .....                      | 11 |
| 6 Anforderung an die Herstellung.....      | 16 |
| 6.1 Faltschachteln.....                    | 16 |
| 6.2 Packungsbeilage.....                   | 17 |
| 6.3 Etiketten.....                         | 18 |
| 7 Qualifizierung .....                     | 20 |
| 7.1 Linienabnahme (Line Clearance) .....   | 22 |
| 7.2 Linienfreigabe .....                   | 23 |
| 8 Packmittelprüfung .....                  | 23 |
| 8.1 Stichprobenentnahme .....              | 25 |
| 8.2 Prüfung des Ausgangsstoffe .....       | 25 |
| 8.3 Lieferantenkontrolle.....              | 25 |
| 8.4 Lagerung.....                          | 26 |
| 8.5 Prüfungen von Sekundärpackmitteln..... | 26 |
| 8.5.1 Faltschachteln.....                  | 26 |
| 8.5.2 Packungsbeilage.....                 | 28 |
| 8.5.3 Etiketten.....                       | 28 |
| 8.6 Audits.....                            | 28 |
| 9 Arzneimittelfälschung .....              | 29 |
| 9.1 Anforderungen .....                    | 30 |
| 9.2 Tack and Trace .....                   | 35 |

|     |                                    |    |
|-----|------------------------------------|----|
| 9.3 | Serialisierung .....               | 35 |
| 9.4 | Tamper Evidence .....              | 36 |
| 9.5 | Aggregation.....                   | 37 |
| 10  | Technische Herausforderungen ..... | 39 |
| 11  | Diskussion.....                    | 42 |
| 12  | Literaturverzeichnis .....         | 44 |
| 13  | Abkürzungsverzeichnis .....        | 48 |
| 14  | Abbildungsverzeichnis.....         | 49 |

## 1 Einleitung

Unter der reinen Betrachtung der Qualität des Arzneimittels könnte der Eindruck entstehen, dass nur das Primärpackmittel auf diese einen Einfluss zu haben vermag. Allerdings erfüllt die Sekundäre Verpackung oder das Sekundärpackmittel eines Arzneimittels mehr Funktionen, außer einer einfachen Hülle zu bieten. Sie kann helfen dem Schutz des Produkts, der Weitergabe von Informationen an den Patienten, der Vermeidung von Fälschung und der Vermarktung zu dienen. Dabei sind den Herstellern strenge Anforderungen gestellt, welche die Beschaffenheit der Materialien, sowie Formatierung der Texte im Beipackzettel bis zur Verarbeitung von sensiblen Daten beschreiben.

Die Verpackung ist das Erste, was ein Kunde von dem Produkt sieht und sollte daher so verarbeitet sein, dass sie mit dem besten wissenschaftlichen Wissen und technischen Möglichkeiten gefertigt und präsentiert wurde, und trotzdem die für den Laien notwendige Information über das Produkt vermittelt. Außerdem sollen Mechanismen wie „tamper evidence“, „track and trace“ oder „end to end“ den Schutz vor Manipulation sowie potentieller Arzneimittelfälschung verhindern um die Gesundheit des Patienten zu schützen und das Vertrauen in die Vertriebskette aufrecht zu erhalten.

## 2 Problemstellung

### 2.1 In scope

Im Zuge dieser Arbeit sollen regulatorische Anforderungen und technische Herausforderungen in Bezug auf Sekundärpackmittel und die Verpackungslinien analysiert werden. Dabei liegt der Fokus auf den treibenden Kräften der Good Manufacturing Practice (EU und USA). Allerdings werden auch im Falle von innovativen Vorstößen die GMP und gesetzliche Vorgaben anderer Länder und internationaler Institutionen evaluiert und ihre Vor- und Nachteile dargestellt.

### 2.2 Out of scope

In dieser Arbeit werden keine speziellen Verpackungsvorgaben behandelt, welche spezielle Verpackungsprozesse oder Etikettierungen benötigen und welche nicht in einem größer angelegten Maßstab agieren (z.B.: Verpackung von infektiösem Material).



### 3 Methode

Für die Durchführung der Arbeit wurden gesetzliche Vorgaben, Fachliteratur und Internetquellen für die Nachforschung konsultiert. Dabei wurde nach Übereinstimmungen und Unterschieden in den Vorgangsweisen und Anforderungen für pharmazeutische Sekundärpackmittel gesucht und die verschiedenen Spezifikationen dargelegt.

Des Weiteren wurde auch der Aspekt der Arzneimittelfälschung berücksichtigt, da dies mit Sekundärpackmittel eng zusammenhängt und ein wesentliches und wiederkehrendes Thema in der Herstellung, Verarbeitung und Distribution von Arzneimitteln ist.

### 4 Was sind Sekundärpackmittel?

Als Sekundärpackmittel werden die Teile eines Fertigarzneimittels verstanden, welche nicht produktberührend sind und die Verpackung komplettieren. Unter diese Bezeichnung fallen im wesentlichen Faltschachteln, Gebrauchsinformationen (u.a.: Beipackzettel, Packungsbeilage) und Etiketten, aber auch Utensilien, welche den Gebrauch des Arzneimittels unterstützen oder vereinfachen (z.B.: Dosierhilfen, Applikatoren).

Sekundärpackmittel dienen vor allem dem Schutz des Primärpackmittels und somit dem Fertigarzneimittel, der Kennzeichnung und der Weitergabe von Informationen zur Handhabung des Produkts an medizinische Fachkräfte und Patienten.

Im Gegensatz zu Sekundärpackmittel haben Primärpackmittel direkten Kontakt zum Produkt und sind daher für die Haltbarkeit und die Verhinderung von Wechselwirkungen zwischen Produkt und Umwelt essentiell. Tertiärverpackungen werden für den Versand und die Logistik benötigt (z.B.: Paletten) (Schwarz, 2017; André, D. et al, 2017)

#### 4.1 Anforderungen

Anforderungen an das Packmittel entstehen durch den Lebensweg entlang der Absatzkette vom Hersteller, über den Lieferanten zum Großhändler und schließlich in den Apotheken, sowie der Verarbeitung des Materials in Packanlagen. Außerdem muss das Produkt einfach und sicher durch den Patienten zu handhaben sein. Unter anderem wird hier die Qualität, Eigenschaft, Beschaffenheit und Funktionalität des verwendeten Materials bewertet. Sehr wichtig ist auch die Anforderung an den Hersteller, seine rezeptpflichtigen Arzneimittel so zu verpacken, dass eine Fälschung besagten Produkts sowie ein Austausch durch illegal hergestellte Produkte oder sonstige Manipulation sofort erkennbar sind.

Im Allgemeinen ist die wichtigste Anforderung der Packmittel der Schutz des Arzneimittels ab der Verpackung bis zum Patienten. Hierfür müssen die bei der Behörde gemeldeten

Spezifikationen der Verpackung bis zum Erreichen des Haltbarkeitsdatums entsprechen. Eine Abweichung von diesen Spezifikationen muss den Behörden sofort mitgeteilt werden und kann bis zum Rückruf aus dem betroffenen Markt führen.

Für Sekundärpackmittel ergeben sich Anforderungen anhand der unterschiedlichen Bestandteile. Diese sind nach der Beschaffenheit sowie Funktion geregelt und ausgelegt.

Prinzipiell werden folgende Aspekte für die Bewertung von Packmittel in Erwägung gezogen:

- Die Funktion des Packmittels
- Die Auswahl des Packmittels
- Die Testung der ausgewählten Materialien
- Füllung (für Primärpackmittel) und Zusammensetzung
- Sterilisation
- Lagerung und Stabilität

Im Verpackungsprozess durchläuft ein Arzneimittel einen Ablauf an dessen Ende ein fertiges Produkt entsteht.

Standards für das Material, die Dimensionen, Konstruktion, Aufmachung, Format und Farben können helfen, Kosten bei der Herstellung und Verarbeitung von Packmitteln zu sparen, während Spezifikationen eine umfassende Beschreibung des Packmittels darstellen, welche dem Packmittellieferanten als Vorlage dienen und als Grundlage für Überprüfungen herangezogen werden. Die Standards und Spezifikationen sind schriftlich festzuhalten und werden für die Freigabe durch die Qualitätssicherung benötigt. Da es bei Packmitteln zu kurzfristigen Änderungen kommen kann, müssen die Erstellung der Packmittelspezifikationen solche Adaptionen problemlos bewältigen können. Der Prozess an sich muss trotzdem robust sein. Standards werden ebenfalls für die Erstellung dieser Spezifikationen benötigt.

Als Grundlage können Angaben des Packmittelherstellers und auch Industriestandards (z.B.: DIN- und ISO-Normen) dienen. Zusätzlich fließen Daten aus den Transportbedingungen und der Lebenszyklus des Fertigprodukts in die Erstellung mit ein. Einige der Punkte zur Überprüfung bei Sekundärpackmittel sind beispielsweise Maße, Materialqualität, Codeprüfung, Bedruckung, Aussehen, Identität und Gewicht.

## 4.2 Etiketten

Die Etikettierung kann sowohl auf dem Primär-, als auch auf dem Sekundärpackmittel angebracht werden. Laut der Richtlinie 2001/83/EG der Europäischen Gemeinschaft,

müssen unter anderem der Name des Arzneimittels, Stärke und Darreichungsform auf dem Etikett vermerkt sein. Sofern ein bedrucken der Oberflächen der Packmittel umständlich oder nicht möglich ist, werden Etiketten angebracht. Dadurch können eine große Stückzahl an Arzneimitteln hergestellt, geprüft und freigegeben werden und danach Teilmengen mit Etiketten versehen und weiterverpackt werden. Spezifikationen stellen sicher, dass die Etiketten den korrekten Packmitteln zugeordnet werden können. Als eindeutige Kennzeichnung werden vorzugsweise 2D-Matrixcodes verwendet, welche kontrolliert und dokumentiert angebracht werden. Dieser Code soll vier Pflichtbestandteile enthalten: den Produktcode („product identifier“), die individuelle randomisierte Seriennummer, die Chargennummer und das Haltbarkeitsdatum (Datz und Prinz, 2016). Als weiteres Element kann eine nationale Entschädigungsnummer für gewisse Märkte gefordert sein. Da die Etiketten mit Haftkleber in einer hohen Durchsatzrate an die Packmittel angebracht werden, ist es erforderlich sicherzustellen, dass die verwendeten Klebstoffe für diese Prozesse entsprechen. Außerdem dürfen die Etiketten nicht mehr rückstandsfrei von den Packmittel zu entfernen sein, um eine mögliche nachträgliche Manipulation zu verhindern.

### 4.3 Packungsbeilage

Als Mittel zur Bereitstellung an Informationen zu Gebrauch des und Hinweisen zu dem Arzneimittel stellt die Packungsbeilage einen wesentlichen Teil des Sekundärpackmittels dar. Da das Ausmaß des Textumfangs über die Jahre mit regulatorischen Bestimmungen und Anforderungen gewachsen ist, gibt es klare Schriftvorgaben, welche die Lesbarkeit durch den Patienten gewährleisten sollen und welche in der Richtlinie 2001/83/EG der Europäischen Gemeinschaft unter Artikel 59 festgelegt sind. In Artikel 65(c) besagter Richtlinie wird diese Lesbarkeit durch die Veröffentlichung von ausführlichen Angaben in Abstimmung mit Mitgliedsstaaten sowie interessierten Parteien welche, unter anderem, die eben genannte Lesbarkeit der Angaben auf der Etikettierung und auf der Packungsbeilage gewährleistet. Dazu wurde eine Richtlinie zur Erstellung der Packungsbeilage veröffentlicht, die sogenannte „Readability Guideline“ (European Commission, 2009). Generell ist Ziel der Richtlinie, die Gestaltung auf die Bedürfnisse der Patienten, sowie des medizinischen Personals, welche die Arzneimittel verabreichen, zuzuschneiden. Sektion A dieser Richtlinie gibt genaue Angaben zu Schriftgröße und Schriftart, Entwurf der Information, Überschriften, Farbe, Satzbau, Schreibstil, benutztes Papier und die Verwendung von Symbolen sowie Piktogrammen. Allerdings stößt die Technik an die vorgegebenen Druckformatgrenzen, sobald Angaben in mehreren Sprachen gedruckt werden müssen (z.B.: Schweiz). Unter anderem wurde auch die Frage gestellt ob die Packungsbeilage an sich im Hoch- oder Querformat gedruckt werden soll

(Fuchs, Götze, Voigt, 2016), da für die in der „Readability Guideline“ empfohlene Formatierung keine evidenzbasierte Untersuchung existiere, welche diese Vorgabe unterstütze. Die FDA beschreibt die Beschriftungsanforderungen, Inhalt sowie Formatierung der Gebrauchsinformationen für Verschreibungspflichtige Arzneimittel im Code of Federal Regulation (CFR), 21 CFR 201.56(d) und 201.57. Die Richtlinie gibt Auskunft über die Sektionen der Gebrauchsinformation und die Verteilung der Informationen über diese, die Hervorhebung von Textstellen wie z.B.: Warnhinweisen, die Formatierung der Schrift (Überschrift, Kreuzreferenzen, Schriftgröße und Schriftart) sowie die Nutzung von Abkürzungen (u.a.: Milligramm als mg).

Da die Packungsbeilage beim Verpacken des Arzneimittels im Schnellverfahren auf ein, entsprechend der Größe der Faltschachtel, kleines Format gefaltet werden muss, werden die Gebrauchsinformationen immer öfters vorgefaltet oder andere Formen genutzt (z.B.: klebegebundene Broschüren). Wie bei der Etikettierung, ist eine Kennzeichnung der Packungsbeilage zur Verhinderung der Verwechslung in Form eines Codes erforderlich (z.B.: 2D-Matrixcodes).

Eine in dem EU GMP Leitfaden Volume 4 Kapitel 5 „Produktion“ genannte Anforderung an die Linienabnahme (englisch: „Line clearance“) bezieht sich auf die Sicherstellung, dass die Arbeitsflächen, Verpackungslinien, Drucker und andere Geräte vor Beginn der Verpackungsoperation gereinigt wurden und frei von allen Produkten, Materialien und Dokumenten sind, welche in vorhergehenden Verpackungsvorgängen genutzt wurden, sofern diese nicht für den aktuellen Betrieb gebraucht werden. Diese Linienfreigabe soll anhand von adäquaten Checklisten durchgeführt werden. Dadurch soll sichergestellt werden, dass es zu keiner Vermischung von Informationen zu Produkten kommt, für die andere Packungsbeilagen und die darin enthaltenen Informationen gelten. Letztendlich wird hierdurch die Sicherheit des Produkts und der Gesundheit des Patienten garantiert.

#### 4.4 Faltschachteln

Da der Fokus bei der Übermittlung eines Antrags zur Zulassung eines Arzneimittels in der USA (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 1999) normalerweise bei dem Primärpackmittel liegt, da dieses einen direkten Kontakt mit dem Produkt hat, reicht es eine kurze Beschreibung zu dem Sekundärpackmittel dem Antrag beizufügen. Allerdings ändert sich diese Anforderung sobald das Sekundärpackmittel eine zusätzliche schützende Rolle für das Arzneimittel übernimmt. In diesem Fall müssen dem Antrag mehr Informationen hinzugefügt und Daten gezeigt werden, welche veranschaulichen das die Sekundärverpackung auch wirklich den gewünschten Schutz bieten kann. Die Anforderungen sprechen von einer Eignung für den

vorgesehenen Verwendungszweck (englisch: „Suitability for the intended use“). Genauer geht es um den adäquaten Schutz und der Kompatibilität mit der Darreichungsform sowie der Nutzung von Materialien für das Sekundärpackmittel, welche als sicher in Kombination mit der Darreichungsform und der Art der Verabreichung gelten. Als adäquater Schutz für ein Verschlusssystem für Behältnisse ist Schutz vor Faktoren (z.B.: Licht und Temperatur) gemeint, welche zu einem Qualitätsverlust des Arzneimittels und zur Verringerung der Haltbarkeit führen können. Solche Qualitätsverluste werden meistens durch Licht, Entweichung von Lösemitteln, reaktive Gase (z.B.: Sauerstoff), Absorption von Wasserdampf und mikrobieller Kontamination verursacht. Allerdings sind nicht alle Arzneiformen auf dieselbe Art und Weise von diesen Degenerationseffekten betroffen. Wie das Produkt reagiert kann durch Tests bestimmt werden. Da das Sekundärpackmittel keinen direkten Kontakt mit dem Arzneimittel hat, ist es gewöhnlich von geringerer Bedeutung aus welchem Material es gefertigt ist. Trotzdem sollte darauf geachtet werden wie permeabel das Material ist, da hier Druckertinte oder Adhäsionsmittel durchdringen und so das Produkt kontaminieren könnten. Daher sollte in der Risikoanalyse in solch einem Fall die Möglichkeit der Kontamination des Produkts durch das Sekundärpackmittel bewertet werden.

Ähnliche Anforderungen lassen sich in Annex 9 zu der Technical Report Serie Nummer 902 der WHO finden. Hier wird bei der Funktion des Packmittels prinzipiell zwischen „Containment“ (Einschließung) und „Protection“ (Schutz) unterschieden. Das Containment wird als fundamentale Funktion des Packmittels beschrieben und sein hochqualitatives Design soll sowohl den Anforderungen des Arzneimittels, als auch der des Herstellungs- und Distributionssystem entsprechen. Die Erfordernisse für den Schutz sind ähnlich der, welche von der FDA gefordert werden, unter anderem Schutz gegen Licht, Feuchtigkeit, Sauerstoff, biologische Kontamination und Schaden durch mechanische Einflüsse. Zusätzlich erwähnt der Annex 9, dass ein Packmittel die physikalischen Eigenschaften aller Arzneiformen erhalten muss und diese gegen Schaden oder Bruch schützen muss, die Identität des Produkts nicht verändern darf, die Charakteristika eines Arzneimittels so erhalten soll, damit dieses seinen Spezifikationen entspricht und einen Schutz vor verfälschende oder unerwünschte chemische, biologische oder physische Einflüssen bietet.

## 5 Kennzeichnung

Bestimmungen zur Kennzeichnung von Sekundärpackmitteln legen fest, dass Angaben so zu gestalten sind, dass die Information welche auf Etiketten und Packungsbeilagen zur Verfügung stehen, sowohl von medizinischem Fachpersonal, als auch von Patienten

leicht verstanden werden können und das medizinische Produkte korrekt und sicher angewendet werden können. Dabei bestimmen die Zulassungsbehörden der Länder, in die das Produkt geliefert werden soll, die Vorgaben. In der EU besteht die Möglichkeit das Arzneimittel über ein zentralisiertes Verfahren zuzulassen, wobei die Zulassung für alle Mitgliedsstaaten am gleichen Tag erfolgen sollte. Die Zulassung erfolgt in diesem Fall über die Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency; EMA). Die EMA besteht aus Mitgliedern der EU und des Europäischen Wirtschaftsraumes in denen 24 offizielle Amtssprachen gesprochen werden. Die Gesetze der jeweiligen Länder sind innerhalb der EU harmonisiert und den Anforderungen der EMA angepasst. Daher ist ein standardisiertes Vorgehen für die unterschiedlichen Länder und Sprachen möglich. Hierfür gibt es Vorlagen welche das Format, die Platzierung von Text und die Mindestschriftgröße für jede Sprache vorgeben.

Die Kennzeichnung umfasst unter anderem den Namen der Firma und die Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens, die Bezeichnung des Arzneimittels, Angaben zu Stärke und Darreichungsform, die Zulassungsnummer, die Chargenbezeichnung („Ch.-B.“, sollte dies nicht möglich sein, ist das Herstellungsdatum anzugeben), der Inhalt und das Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl, die Art der Anwendung, die Wirkstoffe nach Art und Menge, das Verfallsdatum („verwendbar bis“) und der Hinweis, dass das Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden soll. Außerdem müssen Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, laut Artikel 56a der Direktive 2001/83/EG die Bezeichnung des Arzneimittels auf der äußeren Umhüllung in Blindenschrift enthalten. Dies gilt jedoch nicht zu sonstigen Angaben zur Darreichungsform und zu der Personengruppe, für die das Arzneimittel bestimmt ist. Sofern die Primärverpackung in einer Umhüllung verpackt ist, die den Vorgaben entspricht, muss die Primärverpackung nur Angaben zum Namen des Arzneimittels, Namen des Inhabers, das Verfallsdatum und der Chargenbezeichnung aufweisen während die restlichen Angaben auf der Sekundärverpackung angebracht werden. Dies trifft auch zu, wenn die die Primärverpackung so klein ist, dass der Aufdruck der Angaben nicht möglich ist. In diesem Fall müssen mindestens der Name des Arzneimittels, die Art der Verabreichung, das Verfallsdatum, die Chargenbezeichnung und der Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Einheiten angegeben sein. Dabei können für diese Bezeichnungen allerdings geeignete Abkürzungen benutzt werden.

Arzneimittel dürfen nur mit einer Packungsbeilage in Verkehr gebracht werden, sofern nicht alle laut Artikel 59 und 62 erforderlichen Information an der äußeren Umhüllung angebracht werden können. Gemäß dieser Artikel muss die Packungsbeilage Angaben gut verständlich und in einer festgelegten Reihenfolge enthalten. Dazu zählen die

Identifizierung des Arzneimittels (Name, Stärke, Darreichungsform usw.), Die Anwendungsgebiete, eine Aufzählung an Informationen, die vor der Einnahme des Arzneimittels bekannt sein müssen (wie die Gegenanzeige, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen mit beispielweise Alkohol, Tabak oder Nahrungsmitteln welche die Wirkungsweise beeinträchtigen können oder besondere Warnhinweise) und die für die ordnungsgemäße Verwendung erforderlichen üblichen Anweisungen (wie Dosierung, Art und Weg der Anwendung und Häufigkeit der Verabreichung). Je nach Art des Arzneimittels kann gegebenenfalls auch die Dauer der Behandlung (sofern diese begrenzt sein sollte), Maßnahmen im Fall einer Überdosierung (sowie beispielsweise Symptome und Erste Hilfe Maßnahmen), Maßnahmen für den Fall, dass die Verabreichung einer oder mehrerer Dosen unterlassen wurde, Hinweise auf das Risiko bei Absetzung des Arzneimittels (z.B.: Entzugserscheinungen) und ausdrückliche Empfehlung einen Arzt oder Apotheker zu konsultieren, angegeben werden. Wie schon für die Faltschachtel muss aufgrund eines Ansuchens von Patientenorganisationen ein Format für Packungsbeilagen von Arzneimitteln welche für die Anwendung bei Menschen bestimmt sind, erstellt werden, welches für blinde oder sehbehinderte Menschen geeignet ist.

In den USA sind die Anforderungen der Kennzeichnung für Verschreibungspflichtige (englisch: „prescription“) und Rezeptfreie (englisch: „Over the counter drugs“; OTC) Medikamente im „Code of Federal Regulation“ (CFR) geregelt und in „Guidance for Industry“ Dokumenten erklärt. Für Verschreibungspflichtige Arzneimittel wurde 2006 eine Regelung final beschlossen, welche als „Physician Labeling Rule“ (PLR) bezeichnet wurde, da diese an Ärzte und anderes medizinisches Personal gerichtet war. Mit ihr sollten Informationen über Verschreibungspflichtige Medikamente leichter zu lesen sind und die Handhabung vereinfacht werden (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, 2013). Dabei stellt sich diese Information aus drei Sektionen zusammen:

- Die wichtigsten Informationen („Highlights“)
- Inhaltsangabe („Table of Contents“)
- Vollständige Fachinformation („Full Prescribing Information“, FPI)

Die Highlights beinhalten ausgewählt Informationen der FPI, welche von medizinischem Personal normalerweise benötigt wird oder welche als die wichtigsten angesehen werden. Die Inhaltsangabe listet die Sektionen und Subsektionen der FPI. Die FPI selbst enthält die komplette und detaillierte Fachinformation, welche für die sichere und effektive Nutzung des Arzneimittels notwendig ist.

Die Sektion der Highlights stellen eine kurzgefasste, informative Zusammenfassung von essentiellen Fachinformationen dar und soll keine wortwörtliche Wiederholung der FPI sein. Da sie aber eine Selektion aus Informationen aus der FPI darstellt, verlangt die Auswahl an Informationen, die in den Highlights stehen soll, ein Wissen über die Notwendigkeit dieser Informationen in gewissen Situationen. Aufgrund der begrenzten Fläche und der Wichtigkeit der Informationen, unterliegt die Highlights Sektion gewissen Formatierungsvorlagen welche die Lesbarkeit und Verfügbarkeit der Information garantieren sollen.

Folgende Punkte sollten in der Sektion beinhaltet sein:

- Der Titel und die Beschränkungsaussage
- Der Name des Produkts, die Darreichungsform, die Art der Verabreichung
- Das Datum der Erstzulassung in der USA
- Warnhinweise in einem hervorgehobenen Feld
  - Limitiert auf 20 Linien müssen hier alle Risiken mit Referenz auf die vollständige Auflistung in der FPI hier erfolgen
- Jüngste wichtige Veränderungen
- Hinweise und Verwendung
- Dosierung und Anwendung
- Dosierungsform und Stärke
- Kontraindikationen
- Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen
- Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
- Verwendung in bestimmten Populationen
- Informationen zur Patientenberatung
- Änderungsdatum



|  |  |
|--|--|
| <p><b>HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION</b></p> <p>These highlights do not include all the information needed to use Imdicon safely and effectively. See full prescribing information for Imdicon.</p> <p><b>IMDICON® (cholinolol) CAPSULES</b><br/>Initial U.S. Approval: 2000</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>WARNING: LIFE-THREATENING HEMATOLOGICAL ADVERSE REACTIONS</b></p> <p>See full prescribing information for complete boxed warning. Monitor for hematological adverse reactions every 2 weeks for first 3 months of treatment (5.2). Discontinue Imdicon immediately if any of the following occur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia/agranulocytosis (5.1)</li> <li>• Thrombotic thrombocytopenic purpura (5.1)</li> <li>• Aplastic anemia (5.1)</li> </ul> </div> <p>-----<b>RECENT MAJOR CHANGES</b>-----</p> <p>Indications and Usage, Coronary Stenting (1.2) 2/200X<br/>Dosage and Administration, Coronary Stenting (2.2) 2/200X</p> <p>-----<b>INDICATIONS AND USAGE</b>-----</p> <p>Imdicon is an adenosine diphosphate (ADP) antagonist platelet aggregation inhibitor indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducing the risk of thrombotic stroke in patients who have experienced stroke precursors or who have had a completed thrombotic stroke (1.1)</li> <li>• Reducing the incidence of subacute coronary stent thrombosis, when used with aspirin (1.2)</li> </ul> <p>Important limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For stroke, Imdicon should be reserved for patients who are intolerant of or allergic to aspirin or who have failed aspirin therapy (1.1)</li> </ul> <p>-----<b>DOSAGE AND ADMINISTRATION</b>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stroke: 50 mg once daily with food. (2.1)</li> <li>• Coronary Stenting: 50 mg once daily with food, with antiplatelet doses of aspirin, for up to 30 days following stent implantation (2.2)</li> </ul> <p>Discontinue in renally impaired patients if hemorrhagic or hematopoietic problems are encountered (2.3, 8.6, 12.3)</p> | <p>-----<b>DOSAGE FORMS AND STRENGTHS</b>-----</p> <p>Capsules: 50 mg (3)</p> <p>-----<b>CONTRAINDICATIONS</b>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematopoietic disorders or a history of TTP or aplastic anemia (4)</li> <li>• Hemostatic disorder or active bleeding (4)</li> <li>• Severe hepatic impairment (4, 8.7)</li> </ul> <p>-----<b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia (2.4% incidence; may occur suddenly; typically resolves within 1–2 weeks of discontinuation), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), aplastic anemia, agranulocytosis, pancytopenia, leukemia, and thrombocytopenia can occur (5.1)</li> <li>• Monitor for hematological adverse reactions every 2 weeks through the third month of treatment (5.2)</li> </ul> <p>-----<b>ADVERSE REACTIONS</b>-----</p> <p>Most common adverse reactions (incidence &gt;2%) are diarrhea, nausea, dyspepsia, rash, gastrointestinal pain, neutropenia, and purpura (6.1).</p> <p><b>To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact (manufacturer) at (phone # and Web address) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.</b></p> <p>-----<b>DRUG INTERACTIONS</b>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticoagulants: Discontinue prior to switching to Imdicon (5.3, 7.1)</li> <li>• Phenytoin: Elevated phenytoin levels have been reported. Monitor levels. (7.2)</li> </ul> <p>-----<b>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatic impairment: Dose may need adjustment. Contraindicated in severe hepatic disease (4, 8.7, 12.3)</li> <li>• Renal impairment: Dose may need adjustment (2.3, 8.6, 12.3)</li> </ul> <p><b>See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling</b></p> <p style="text-align: right;"><b>Revised: 5/200X</b></p> |
|--|--|

Abbildung 5-1: Beispiel einer Highlights Sektion (Quelle: [https://www.medscape.com/viewarticle/566885\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/566885_2))

Auch die Angaben und das Format für Rezeptfreie Arzneimittel stellen eine Anforderung an die Lesbarkeit und das Verständnis der Informationen sowie die sichere und effektive Nutzung der Arzneimittel. Allerdings ist hier der Fokus nicht auf medizinischem Personal, sondern auf Konsumenten. Die Informationen müssen wie für die Verschreibungspflichtigen Arzneimittel, auch anhand einer festgelegten Reihenfolge aufgelistet sein. Diese sind: Der Titel, Wirkstoff(e), Verwendungszweck, Verabreichung, Warnungen, Anleitung zum Gebrauch, andere Informationen, Inaktive Bestandteile und eventuell Fragen und Anregungen.

## 6 Anforderung an die Herstellung

Die Herstellung von Sekundärpackmitteln ist, unabhängig von der Art des Packmittels, an die jeweiligen GMP Anforderungen und den daraus resultierenden Mindestanforderungen an die Qualität gekoppelt. Um dieser gerecht zu werden, ist es notwendig, sich mit dem kompletten Prozess und den dafür angewendeten Ressourcen kritisch auseinander zu setzen.

An erster Stelle ist es wichtig, sich über die Risiken innerhalb des Prozesses der Herstellung bewusst zu werden. Hierfür eignet sich eine Risikoanalyse, beispielsweise in Form einer FMEA oder FMECA, um die unterschiedlichen Schritte und deren Einflüssen zu bewerten und Maßnahmen zu planen, sowie diese zu etablieren. Dies dient nicht nur dem Zweck Gefahren zu identifizieren und wesentliche Risiken zu minimieren oder gar zu eliminieren, sondern ist auch eine essentielle Grundlage für die Qualifizierung oder Validierung und Erstellung von Arbeitsanweisungen (SOPs). Weiter ist es wichtig, dass sich das Personal, wie bei der Validierung anderer Bereiche, über die Kundenanforderungen bewusst ist und bestimmte Regeln, sowie die Angaben und Arbeitsschritte gemäß SOP einhalten. Dabei sind Rollen und Verantwortlichkeiten über die Arbeitsbereiche der Herstellung, Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle klar gemäß GMP Richtlinien geregelt.

Die Anforderungen an die Qualität gemäß Good Manufacturing Practice (GMP) sowie der current Good Manufacturing Practice (cGMP) definieren klare Vorgaben, welche alle Prozessschritte der Herstellung von Sekundärpackmittel beinhalten. Sie umfassen die Anlage, Materialien und deren Prüfung bei Warenannahme, Lagerung, Produktion und Inprozess-Kontrollen, Weiterverarbeitung, Endkontrolle und Versand. Am Ende soll das Produkt sicher und reproduzierbar hergestellt werden, damit alle möglichen Gefahren für den Patienten ausgeschlossen werden können.

### 6.1 Faltschachteln

Wie schon erwähnt haben Faltschachteln die Aufgabe das Produkt zu schützen, Informationen für Verbraucher und medizinisches Personal weiter zu geben. In manchen Fällen kann die Faltschachtel auch die Verwendung vereinfachen. Faltschachteln können aus unterschiedlichen Arten von Karton hergestellt werden, wobei in der pharmazeutischen Industrie meist GC2 (gestrichener Primärfaserkarton) oder GD1 (gestrichener Karton mit Recyclinganteil) verwendet wird. Primärfaserkarton bestehen aus Holzstofflagen welche zwischen zwei Zellstofflagen liegen. Die Oberseite der Zellstofflage ist gebleicht und pigmentgestrichen.

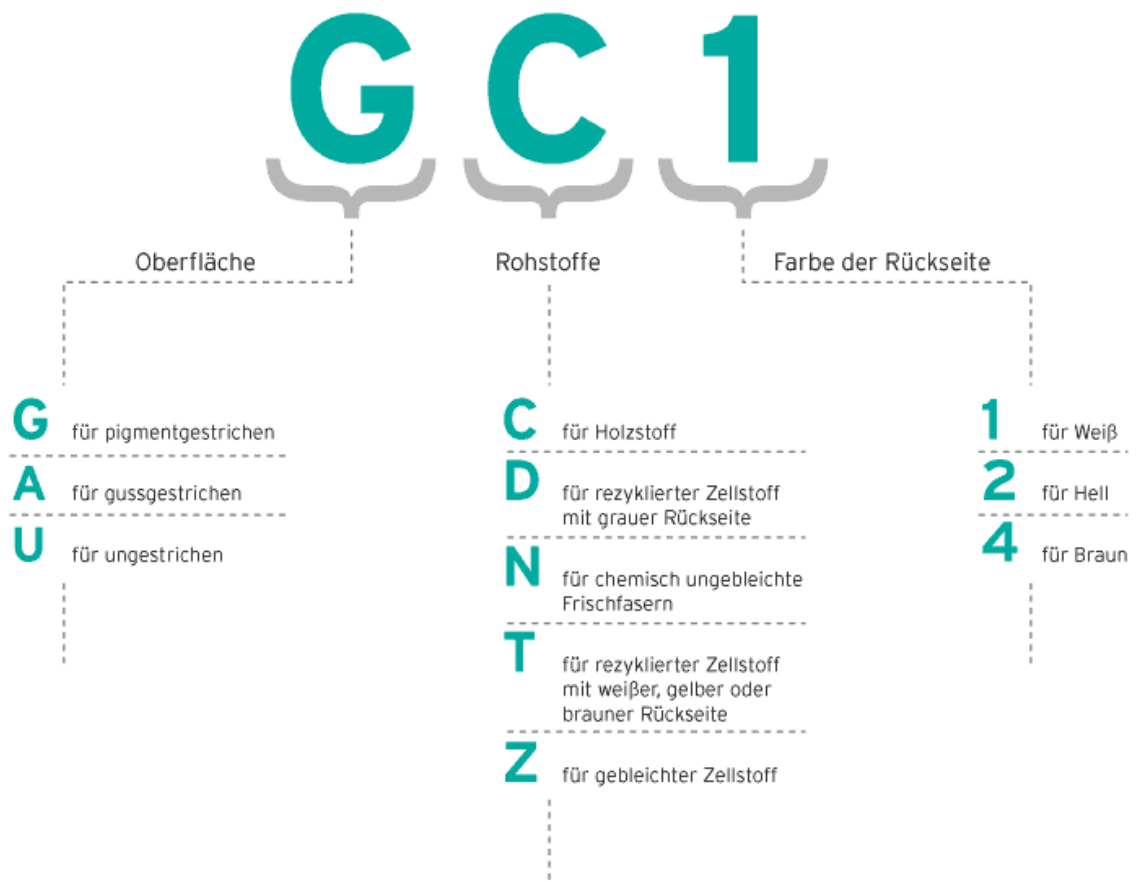


Abbildung 6-2: Kartonsortenbezeichnung (Quelle: <https://www.packung24.de/tipps/faltschachtelkarton-das-material-aus-dem-faltschachteln-entstehen/>)

Obwohl die Grammatur (Das Flächengewicht des Kartons gemessen in der Maßeinheit  $\text{g/m}^2$ ) in mancher Literatur zur Herstellung von Sekundärpackmitteln angegeben wird ( $200 - 300 \text{ g/m}^2$ ) ist diese in GMP Beratern als kaufmännische Größe angegeben. Um die technische Kartonqualität besser zu beschreiben, wird hier empfohlen, Werte für die Biegefestigkeit sowie der maximalen Dicke zu erfassen. Beispielweise ist eine hohe Biegefestigkeit vonnöten, wenn man größere Zuschnitte an Faltschachteln benötigt, da diese einen störungsfreien Abpackprozess gewährleisten. Zu beachten gilt auch, dass die Kartonoberfläche für das gewählte Druckverfahren geeignet ist.

## 6.2 Packungsbeilage

Um die Verarbeitung auf den Verpackungslinien zu gewährleisten sollte das Flächengewicht der Packungsbeilage umso geringer ausfallen, je größer die Fläche dieser ist. Das Flächengewicht beträgt zwischen  $40 - 60 \text{ g/m}^2$ , wobei dieses größer ist wenn das Papier ungefalzt und kleiner, wenn es vor- oder endgefalzt ist. Das Papier welches hier zum Einsatz kommt wird Dünndruckpapier genannt. Die Verarbeitung von Packungsbeilagen soll die Möglichkeiten, diese in unterschiedlich große Sekundärpackmittel zu verpacken sicherstellen. Um dies zu erreichen, wird das Papier

auf verschiedene Arten und unter Verwendung unterschiedlicher Techniken gefaltet. Hierfür werden Maschinen verwendet, um das Papier mit einer scharfe Knickkante zu versehen. Diese Papiertechnik wird „Falzen“ genannt.

Zur Verfügung stehen unterschiedlichen Formate und Ausführungsarten:

**Plano:** Also Plano werden Packungsbeilagen beschrieben welche ungefalzt sind und genau auf die Wünsche des Kunden zugeschnitten werden. Dieses Variante wird erst unmittelbar vor der Einführung in das Sekundärpackmittel auf das erforderliche Format gefalzt. Dieses Format ist für kleine Packungsbeilagen mit relativ wenig Text geeignet.

**Vorgefalzt:** Diese Formate werden beim Hersteller so vorgefalzt, dass Sie halbiert, gedrittelt werden oder parallele Brüche haben. Ähnlich wie beim Format Plano, wird hier erst unmittelbar vor dem Einbringen in das Sekundärpackmittel auf das Finale Format endgefalzt.

**Kleingefalzt:** Kleingefalzt beinhaltet unterschiedliche Varianten (Kreuzfalz, Leporello oder Zick-Zackfalz sowie Wickelfalz) welche bereits auf das Endformat gefalzt wurden und in der Verpackungslinie nur noch dem Sekundärpackmittel beigefügt bzw. gespendet werden müssen.

**Outserts/Inserts:** In beiden Fällen werden großformatige Beipackzettel auf ein kleines Format gefalzt. Bei Inserts werden unterschiedliche Stellen verklebt, während bei Outserts die Packungsbeilage mit einem Verschlussetikett gesichert wird. Dies soll bei beiden Varianten ein Aufspringen verhindern. Das Etikett der Outserts kann nach einmalige Öffnen nicht mehr verschlossen werden und kann daher auch als Manipulationsschutz betrachtet werden.

**Booklet:** Booklets sind kleine Broschüren wie Bedienungsanleitungen oder Gebrauchsinformationen. Sie kommen bei hohem Seitenumfang zu Einsatz bei der herkömmliche Beipackzettel an ihre Grenzen stoßen würden. Außerdem eignen sich Booklets um nonverbale Anweisungen und Gebrauchsinformationen zu kommunizieren.

Um die verschiedenen Packungsbeilagen der korrekten Verpackungslinie zuzuordnen, werden diese mit eindeutigen Kennzeichen versehen. Diese sind entweder Balkencodes und Sichtmarken an den Schnittkanten von ungefalzten und 2D-Matrixcodes sowie ein über die letzte Faltkante gedruckter Balkencode bei endgefalzten Packungsbeilagen.

### 6.3 Etiketten

Für die Weitergabe von essentiellen Informationen über das Produkt an den Anwender wie Verwendung, Inhalt, Verfallsdatum und anderen Informationen sind Etiketten von

äußerster Wichtigkeit, da Sie unterstützend die Patientensicherheit aufrechterhalten. Die verwendeten Material- und Klebstoffarten sowie das Druckverfahren sind durch die unterschiedlichen Darreichungsformen der Arzneimittel und den jeweiligen Einflüssen (mechanisch, chemisch, physikalisch) auf die individuellen und spezifischen Anforderungen der Produkte und Verarbeitungsprozesse der Hersteller anzupassen. Um sicherzustellen, dass Etiketten nicht rückstandslos vom Packmittel entfernt werden können, müssen diese fest und kontinuierlich mit diesem verklebt werden. Haftetiketten eignen sich, im Vergleich zu mit Leim versehenen Etiketten, besser für diesen Zweck, da sie auch bei höheren Abpackgeschwindigkeiten verwendet werden können.

Um eine korrekte Medikation durch medizinisches Personal oder Patienten sicherzustellen, müssen Informationen wie Wirkstoff, Herstellername, Dosierung, Verfallsdatum und Chargennummern gut lesbar auf die Etiketten gedruckt werden. Hierfür werden Mindestschriftgrößen in den jeweiligen Ländern und Regionen unterschiedlich angegeben.

In Österreich beschreibt die Kennzeichnungsverordnung (2008) unter den Allgemeinen Bestimmungen in §2, dass die Schriftgröße gemäß der Angaben (in diesem Fall Namen des Arzneimittels, Stärke, Darreichungsform und gegebenenfalls Angaben zur Anwendung) wenn es die zur Verfügung stehende Fläche zulässt, mindestens 1.8 Millimeter (entspricht 8 Punkt) zu betragen hat.

In Deutschland beschreibt das Arzneimittelgesetz (AMG) unter §10: Kennzeichnung, dass Angaben in gut lesbarer Schrift angebracht werden sollen. Fachliteratur (Rimkus, Stieneker, 2013) beschreibt diese Lesbarkeit als eine minimale Schriftgröße von 1.4 Millimeter (entspricht 7 Punkt), ebenfalls unter der Voraussetzung, dass das Etikett über genügend Platz verfügt. Sofern der Etikettenplatz nicht ausreicht sind auch kleinere Schriftgrößen zulässig, solange diese weiterhin deutlich lesbar ist. Dabei wird diese „deutliche Lesbarkeit“ anhand eines normalsichtigen Betrachters unter normalen Sichtverhältnissen ohne besondere Anstrengung und Konzentration determiniert.

Die „Readability Guideline“ der Europäischen Kommission (2009) empfiehlt für Etiketten die Schriftgröße mit dem Design für die Packungsbeilage abzugleichen, jedoch sollte diese nicht kleiner als 7 Punkt sein (oder eine Größe aufweisen, bei der das kleine „x“ mindestens 1.4 Millimeter groß ist). Zwischen den Linien sollte ein Platz von zumindest 3 Millimeter sein. Die Informationen, welche auf dem Etikett angegeben werden muss, sind in der Direktive 2001/83/EG unter Artikel 54 angegeben. Allerdings erwähnt die „Readability Guideline“, dass gewisse Angaben kritisch für die sichere Nutzung des

Medikaments sind. Diese sind der Name des Medikaments, die Stärke und gegebenenfalls der Gesamtgehalt und die Art der Verabreichung.

In den USA gibt es unterschiedliche Anforderungen für Rezeptpflichtige und Rezeptfreie Arzneimittel. Die „Guidance for Industry - Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products“ (2013) empfiehlt für rezeptpflichtige Arzneimittel eine Mindestschriftgröße von 10 Punkt, sofern die Fläche auf dem Etikett über ausreichend Platz verfügt. Die Schrift soll ebenfalls gut lesbar sein und nicht zu eng aneinander liegen, es sind aber keine spezifischen Schriftarten vorgeschrieben.

Für Rezeptfreie Arzneimittel beschreibt die „Guidance for Industry - Labeling OTC Human Drug Products“ (2009), dass eine Größe von 8 Punkt für Überschriften, 6 Punkt für Untertitel und Text sowie 5 Punkt für Stichwörter empfohlen wird. Der Aufbau der Rezeptfreien Etiketten in den USA folgt einem vorgegebenen Format. Dieses beinhaltet den Titel („Drug Facts“), Wirkstoff(e), Verwendungszweck, Verabreichung, Warnungen und andere Informationen.

Der EU GMP Leitfaden beschreibt in Teil 1 Kapitel 5: Produktion unter Punkt 5.54, dass der Etikettierungsprozess normalerweise so schnell wie möglich nach dem Abfüllen und Verschließen erfolgen soll. Sollte dies nicht der Fall sein, dann soll ein Verfahren zur Zwischenlagerung des Packmittels angewandt werden, um eine Verwechslung oder Falschetikettierung zu verhindern. Nicht etikettierte Behältnisse müssen in geschlossenen Gebinden zwischengelagert werden. Dabei ist die bei der Kennzeichnung des Gebindes größte Sorgfalt anzuwenden. Vor Einbringung der Behältnisse in den Etikettierprozess sind die Identität der Behältnisse und die Kennzeichnung des Gebindes zu prüfen.

## 7 Qualifizierung

Verpackungsprozesse und die benutzten Geräte benötigen Validierungs- und Qualifizierungsvorgänge welche in derselben Art und Weise wie für andere Prozesse in einer Einrichtung zur Herstellung von pharmazeutischem Arzneimittel durchgeführt werden. Gemäß Vorgaben Annex 15 des EU-GMP Leitfadens sind alle für die Herstellung von Sekundärpackmittel benutzte Ausrüstung und Anlagen zu Qualifizieren und Herstellungsprozesse zu Validieren. Eine Validierung der Prozesse wird im Leitfaden zwar nicht direkt gefordert allerdings kann davon ausgegangen werden, dass die europäischen Behörden im Zuge der Qualifizierung der Verpackungsanlage eine Validierung des Verpackungsprozesses erwarten (Schwarz, 2017). Im Zuge dessen wird vom Hersteller bestätigt, dass die Verpackungsanlage für den vorgesehenen Zweck geeignet ist und erwartungsgemäß innerhalb der vorher bestimmten Parameter arbeitet. Der komplette

Verpackungsprozess sollte im Rahmen eines Validierungsmasterplans erfasst werden. Dieser sollte so aufgebaut sein, dass die risikobasierten Aktivitäten und Funktionen identifiziert, die Qualifizierungsstrategie festgelegt, die Erstellung notwendiger Risikoanalysen für das Equipment und der Schnittstellen beschrieben und die Anlagen, Geräte, Software und zu kalibrierende Messmittel aufgelistet wurden. Bei komplexen Systemen welche aus mehreren Komponenten und Arbeitsschritten bestehen und an denen unterschiedliches Personal mitwirkt, ist es besonders essentiell die Risikoanalyse mit Beteiligung der jeweiligen verantwortlichen Mitarbeiter als Team zu erstellen. Dabei sollte der Fokus auf dem Einfluss des Systems auf das Produkt evaluiert werden. Bei der Durchführung von komplexen Risikoanalysen bieten Vorgehensweisen wie die FMEA eine gute Unterstützung, um die unterschiedlichen Risikobereiche gegliedert den jeweiligen Verantwortungsbereichen zu zuordnen. Risiken für Sekundärpackmittel befassen sich mit der korrekten Kennzeichnung des Produkts, sowie die Lesbarkeit und richtige Positionierung von Etiketten, korrekte Zuteilung von Packungsbeilagen zu Faltschachteln und außerdem ist ein Zonenkonzept zu erstellen, damit die unterschiedlichen Bereiche für Lager und Produktion ausgewiesen werden können. Durch die Qualifizierung soll sichergestellt werden, dass der Verpackungsprozess mit korrekt betriebenen und gewarteten Anlagen und unter Verwendung der festgelegten Materialien durchgeführt wird.

Der Ablauf der Qualifizierung wird mit der Erstellung und Durchführung der jeweiligen Prüfdokumente vollzogen. Die Prüfdokumente entsprechen den einzelnen Qualifizierungsschritten DQ, IQ, OQ und PQ. Die Design Qualification (DQ) sieht einen Vergleich des Designs oder Aufbaus der Anlage und der Geräte mit den entsprechenden Anforderungen vor. In der Regel wird das Lastenheft des Auftraggebers mit der Pflichtenheft des Lieferanten verglichen. Die Installation Qualification (IQ) sieht vor, die Installation der Anlage auf Übereinstimmung mit dem genehmigten Design abzugleichen. Außerdem wird der Einfluss der Umgebung auf die Anlage und den Prozess bewertet (z.B.: Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Druck). Die Funktion im Rahmen der IQ kann entweder nach Aufstellung der Anlage vor Ort oder zu Teilen bereits beim Lieferanten getestet werden. Innerhalb der Operational Qualification (OQ) werden die Funktionen der Anlage auf die Übereinstimmung mit den Anforderungen geprüft. Zum Zeitpunkt der Durchführung der OQ sollte bereits eine Beschreibung der Arbeitsschritte, Reinigung und Wartung innerhalb einer SOP zur Verfügung stehen. Als Letztes wird mit einer Performance Qualification (PQ) nachgewiesen, dass die Anlage innerhalb der festgelegten Prozessparameter ein reproduzierbares Ergebnis liefern kann. Dabei haben alle Prüfschritte unter denselben Umgebungsbedingungen zu erfolgen, wie sie im

Routineprozess auch vorzufinden sind. Außerdem müssen alle Schritte, die zwischen den jeweiligen Verpackungslinien stattfinden (Linienabnahme und Linienfreigabe) sowie alle Zeiten für Tests dem Routineprozess entsprechen.

### 7.1 Linienabnahme (Line Clearance)

Im Falle von Sekundärpackmittel kann auf den EU GMP Leitfadens Teil 1 Kapitel 4 Dokumentation unter Punkt 4.19 und Kapitel 5 Produktion unter den Punkten 5.49 bis 5.62 verwiesen werden. Unter anderem wird hier die Linienabnahme (englisch: Line Clearance) erwähnt und der Vorgang beschrieben. Diese beschreibt, dass vor jedem Verpackungsprozess sichergestellt werden soll, dass der Arbeitsbereich, die Verpackungslinien, Druckmaschinen und andere Geräte sowie Ausrüstung sauber und frei von allen vorher verwendeten Produkten, Materialien und Dokumenten sind, sofern diese nicht für die aktuell gefahrene Produktion benötigt werden. Die Linienabnahme erfolgt anhand von geeigneten Checklisten. Durch die Checklisten wird sichergestellt, dass kritische und anlagenspezifische Stellen überprüft werden. Allerdings werden nicht nur die Gerätschaften selbst, sondern auch die Umgebung und der Raum mit allen gelagerten Utensilien, Resten und Gebinden laut Liste kontrolliert werden. Es wird auch sichergestellt, dass Muster die während des Verpackungsprozesses entnommen wurden, entfernt werden. Die ausgefüllte Checkliste wird als Nachweis der Chargendokumentation beigefügt.

Die Überprüfung einer GMP gerechten Linienabnahme wird durch eine zweite Person verifiziert. Um Kreuzkontaminationen, Vermischungen und Verwechslungen im Verpackungsbereich zu vermeiden ist eine gründliche Reinigung der Verpackungslinie essentiell. Bei dieser werden nach der gültigen Reinigungsanweisung sowohl das zu verpackende Gut, als auch lose Verpackungsmaterialien des Vorauftrags entfernt. So soll die Kombination von Reining und Linienabnahme sicherstellen, dass weder Beipackzettel, Faltschachteln oder Etiketten des Vorauftrages auf den nachfolgenden Verpackungsprozess übertragen werden. Der genaue Ablauf dieses Prozesses ist in einer SOP festzuhalten. In dieser werden die genauen Abläufe definiert und anlagenspezifische Vorgaben werden eindeutig formuliert, um keine Fehlinterpretation durch das Personal zu ermöglichen. Es muss klar festgelegt sein, welches Personal für welche Schritte verantwortlich ist. So können beispielsweise die Reinigung durch das Produktionspersonal und die Kontrolle und Freigabe durch Verantwortliche der Inprozess-Kontrolle durchgeführt werden.



## 7.2 Linienfreigabe

Nach der Linienabnahme wird die Verpackungslinie für den folgenden Verpackungsprozess vorbereitet. Hierfür müssen alle für den Verpackungsauftrag notwendigen Komponenten (Produktions- und Verpackungsmaterialien) vorbereitet werden und die produktspezifischen Geräteeinstellungen, wie zum Beispiel Temperatur, Gewicht, Geschwindigkeit, vorgenommen werden. Diese Vorbereitung wird Einrichten der Verpackungslinie genannt und wird, wie schon bei der Linienabnahme, mit Checklisten überprüft. Mitarbeiter der Inprozess Kontrolle oder anderes autorisiertes Personal kontrollieren die Anlage auf Konformität mit den Spezifikationen durch Anlaufmuster. Unter anderem erfolgt die Prüfung des Produkts auf die korrekte Angabe des Aufdrucks, Chargennummer und Bezeichnung und Verfallsdatum. Außerdem wird die Verpackung auf Dichtigkeit, Beschaffenheit und Abmessungen geprüft. Sofern es Abweichungen während des Anfahrens der Linie gibt, sind diese innerhalb des Prozesses des Abweichungsmanagement zu behandeln. Alle während der Einrichtung der Anlage entstandenen Muster müssen vor dem Anlauf des Verpackungsprozesses entfernt werden.

Nach dem Einrichten der Verpackungslinie und der erfolgreichen Überprüfung dieser auf die Konformität, erfolgt die eigentliche Freigabe der Linie (Linienfreigabe). Neben der Dokumentation dieser Freigabe durch Checklisten, welche dem Verpackungsprotokoll und in weiterer Folge der Chargendokumentation beigefügt wird, sollte der genaue Prozess wie für die Linienabnahme in Form einer SOP festgehalten sein. Die eindeutige Kennzeichnung der Verpackungslinie ist eine Voraussetzung für die Linienfreigabe. Dazu muss die Auftragsnummer, Chargenbezeichnung und Produktbezeichnung gut sichtbar an der Verpackungslinie angezeigt sein. Die eigentliche Durchführung der Linienfreigabe sollte durch produktionsunabhängiges Personal erfolgen, beispielsweise durch Mitarbeiter der Inprozess-Kontrolle.

## 8 Packmittelprüfung

Um sicherzustellen, dass der Patient ein optimales und sicheres Arzneimittel erhält, muss das Qualitätsmanagementsystem folgende Punkte berücksichtigen, um die von einem Packmittel geforderte Qualität zu erreichen:

- Die Anforderungen der nationalen Behörden und relevanten Gesetzgebung
- Das Produkt
- Der Produktionsprozess
- Die internen Richtlinien des Herstellers

Schlechte Verpackungsprozesse, welche als Resultat von Mängeln in der Qualitätssicherung mit Bezug auf die Verpackung entstehen, können weitreichende Konsequenzen haben und defekte Verpackungen können zu Produktrückrufen führen. Solche Defekte können beschädigte Packmittel sein, in falsch oder unleserlich bedruckten Etiketten oder Packungsbeilagen resultieren.

Laut des Annex 9 der Technical Report Serie Nummer 902 der WHO sind die Spezifikationen der Pharmakopöen und Standards der nationalen Arzneimittel Qualitätskontrolllabore als Minimum anzusehen. Der wesentliche Teil der Qualitätskontrolle wird vom Hersteller des Arzneimittels während der Produktion, Freigabe und bei der Überwachung nach der Markteinführung des kompletten Produkts, welches aus dem Arzneimittel, dem Primärpackmittel und dem Sekundärpackmittel besteht, bewerkstelligt.

Die Qualitätskontrolle für den Verpackungsprozess umfasst mehrere wesentliche und kritische Anforderungen. Einige der Mindestanforderungen der Qualitätskontrolle sind:

- Es müssen angemessene Räumlichkeiten, trainiertes Personal und zugelassene Prozeduren verfügbar sein, um Stichproben zu ziehen, Inspektionen durchzuführen und unter anderem Packmittel zu testen.
- Packmittelstichproben müssen mit Methoden gezogen werden und von qualifiziertem Personal durchgeführt werden, welche von der Qualitätskontrolle zugelassen worden sind.
- Die Testmethode muss validiert sein
- Aufzeichnungen müssen gemacht werden um zu zeigen, dass die Stichprobenentnahme, die Inspektionen und die Testprozeduren auch wirklich durchgeführt wurden und dass Abweichungen aufgezeichnet und investigiert wurden.

Das Sekundärpackmittel hat unterschiedliche Anforderungen und Funktionen zu erfüllen. Unter anderem beschreibt es das verpackte Arzneimittel nach Art, Dosierung, Menge und Anwendung. Zusätzlich soll es aber auch als Schutz dienen, fälschungssicher sein, Marketingaspekte und andere Funktionen erfüllen wie z.B.: die Kindersicherung. Diese unterschiedlichen Funktionen spiegeln die Komplexität der Packmittelprüfung wider. Daher müssen die Ausgangsmaterialien auf die erforderliche Qualität geprüft, damit die Herstellungsvorgänge in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis; GMP) erfolgen.

Die Prüfpflichten seitens des Arzneimittelherstellers umfassen Kontrollen der Behältnisse, äußere Umhüllungen, Kennzeichnungsmaterialien, Packungsbeilage und Packmittel. Qualitätsmängel könnten im schlimmsten Fall Gefahren für die Gesundheit von Patienten bedeuten.

### 8.1 Stichprobenentnahme

Stichproben müssen so gewählt werden, dass sie einen repräsentativen Überblick über die gesamte Charge zulassen. Hierfür müssen Gesichtspunkte wie die Homogenität und die Uniformität berücksichtigt werden. Dabei werden beispielsweise Aspekte wie die Korrektheit des Etiketts, der Packmittelmaterialeien sowie Annahme der Zusendung, der Detektion von Fälschungen des Produkts, des Einhalten von Stichproben und Muster überprüft. Die Menge an Proben, welche gezogen werden, muss statistisch ermittelt werden und in einem Probenplan festgehalten werden. Sollte eine Packmittellieferung aus mehreren Chargen besteht, muss jede Charge hinsichtlich Probennahme, Prüfung und Freigabe einzeln betrachtet werden.

### 8.2 Prüfung des Ausgangsstoffe

Die Prüfung von Ausgangsstoffen erfolgt anhand einen Prüfplans, welcher als Minimalanforderung die Berücksichtigung der erhaltenen Menge, der Qualität, der Art des Materials (z.B.: Primärpackmittel oder bedrucktes Packmittel), die Produktionsmethode und was von dem Qualitätssicherungssystem des Verpackungsmittelherstellers bekannt ist, erfordert.

### 8.3 Lieferantenkontrolle

Der Bezug von Ausgangsstoffen erfolgt im Optimalfall von zugelassenen Packmittellieferanten, welche über die Spezifikationen bescheid wissen. Es empfiehlt sich die Konformität des Lieferanten mittels einer Qualifikation zu standardisieren und durch Audits seitens des Arzneimittelherstellers sicherzustellen. Diese Audits können, im Bedarfsfall, auch von Dritten durchgeführt werden, sofern diese dem Qualitätsmanagementsystem des Arzneimittelherstellers entsprechen. Aufgrund der Vielfalt an unterschiedlichen Materialien, der Komplexität der Herstellungsprozesse und spezifischen Prüfparameter können gewisse Packmittelprüfungen auch direkt beim Lieferanten durchgeführt werden. In diesem Fall muss der Arzneimittelhersteller nachweisen können, dass die von ihm bezogenen Packmittelkomponenten spezifikationskonform sind und beim Lieferanten einer entsprechenden Prüfung unterzogen wurden. Zu diesem Zweck und um diese Konformität sicherzustellen, ist eine schriftliche Vereinbarung zwingend erforderlich. Sofern Packmittel mit speziellen

Anforderungen gewünscht werden, wird empfohlen diese mittels konkreter Ergebnisse anhand von Analysenzertifikate (Certificate of Analysis, CoA) bestätigen zu lassen.

## 8.4 Lagerung

Sowohl die USA als auch Europa verlangen bei der Lagerung von Sekundärpackmitteln eine Übereinstimmung mit dem geltenden GMP Regularien. Dabei sollte ausreichend Platz vorhanden sein, sodass es zu keiner Vermischung der unterschiedlichen Verpackungsmaterialien kommen kann. Die Eigenschaften des Wirkstoffs definieren welche Art von Packmittel benötigt wird. Beispielsweise sind die Anforderungen von Arzneimitteln, welche bei 2 – 8°C gelagert werden müssen anders als die für licht-sensitive Produkte. Wenn das Arzneimittel steril bleiben muss, sollte das Packmittel diesen Zustand unterstützend aufrechterhalten, auch wenn das Primärpackmittel geöffnet wurde.

Die Haltbarkeitsdauer steht immer in Verbindung mit den Lagerbedingungen und der Stabilität des Arzneimittels und seines Wirkstoffs und wird durch diese bestimmt. Als „normale“ Lagerbedingungen werden ein trockener, gut durchlüfteter Raum mit Temperaturen zwischen 15 – 25°C, oder (je nach klimatischen Bedingungen) bis zu 30°C angesehen (World Health Organization, 2002).

## 8.5 Prüfungen von Sekundärpackmitteln

Die Art der Testung von Packmitteln variiert von Hersteller zu Hersteller. Die Tests der Qualitätskontrolle, welche sich nach Vorgaben aus Pharmakopöen oder spezifischen intern vorgegebenen Tests richten können, sollten die Identität des betroffenen Materials überprüfen. Alle dokumentierten Spezifikationen der Verpackungsmaterialien müssen die Art, das Ausmaß und die Anzahl an Routinetests beinhalten. Die Routinetests können für verschiedene Arten von Verpackungsmaterial unterschiedlich ausfallen. Allerdings umfassen sie normalerweise visuelle Inspektionen, Tests zur Identifizierung des Materials, Dimensionierungen, physikalische Tests, chemische Tests und mikrobiologische Test. Nicht alle diese Überprüfungen treffen auf Sekundärpackmittel zu.

Auf jeden Fall richtet sich die praktische Durchführung der Packmittelprüfung letztendlich nach den mit dem Lieferanten festgelegten Dokumenten.

### 8.5.1 Faltschachteln

Die Prüfung von Faltschachteln umfasst einerseits die Kontrolle auf den Druck von Text, Sicherheitsmerkmalen und Codes. Dabei werden die Prüfmuster mit vorher bestimmten und freigegebenen Druckvorlagen verglichen. Unter anderem werden das Format, die Textpositionierung, Textfehler, Position des Firmenlogos und Codes kontrolliert. Diese Arbeit kann von Arzneimittelhersteller an den Packmittellieferanten unter der

Voraussetzung ausgelagert werden, dass dieser über die Druckvorlage verfügt und die Ergebnisse innerhalb eines Prüfprotokolls ausweist. Des Weiteren wird das Packmittel auf seine Oberflächenbeschaffenheit, wie Perforation, Klebestellen, Biegsamkeit, Rillen und das Aufstellverhalten überprüft. Beim Aufstellen oder Aufrichten soll die Faltschachtel während der Verpackung so gefaltet werden, dass die Faltschachtel einerseits am Boden geschlossen ist und andererseits aufrecht steht. Aufgrund der verschiedenen Arten von Karton, welche für die Herstellung von Faltschachteln in Frage kommen, können diese Parameter vom Material aus denen der Karton besteht, beeinflusst werden. Trotz der Existenz von festgelegten Spezifikationen, können aufgrund von Umgebungsbedingungen, wie zum Beispiel Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder der Lagerzeit, Schwankungen auftreten. Das Flächengewicht und die Qualität des Kartons können einen wesentlichen Einfluss auf die Stabilität und auf die Aufstellkräfte der Faltschachtel haben.

Eine der wichtigsten Prüfpunkte, ist die Kontrolle des aufgedruckten Codes, da dieser neben der enthaltenen Information auch eine wesentliche Funktion im Fälschungssicherheitskonzept des Produkts erfüllt. Dabei werden als Erstes technische Aspekte wie die Positionierung und die Lesbarkeit überprüft. Abstände zu Kanten werden ebenfalls berücksichtigt, damit die Lesbarkeit entlang der Verpackungslinie sichergestellt werden kann. Sofern ein Balkencode verwendet wird, müssen die Strichdicke und der Abstand zwischen den Strichen innerhalb der Toleranzen liegen. Einige Hersteller verwenden 2D-Matrixcodes verwendet, da diese mehr Informationen in einem teilweise kleinerem Format speichern können. In jeden Fall muss die Lesbarkeit der Codes mit einem geeigneten Lesegerät bestätigt und dokumentiert werden.

Sogenannte „variable Daten“ wie die Chargennummer, das Verfallsdatum und das Herstellungsdatum, werden direkt an der Verpackungslinie aufgedruckt. Die Beschriftungen für die Chargennummer (Ch. B.) und das Verfallsdatum (verwendbar bis), sind als Hinweise auf der Faltschachtel bereits vorgedruckt. Die Positionierung und die verfügbare Fläche für diese Hinweise sind an der Wareneingangskontrolle zu überprüfen.

Ist zusätzlich, gemäß Vorgaben, eine Beschriftung mittels Brailleschrift („Blindenschrift“) vorgesehen, so sind dieselben Kontrollen und Test auf Richtigkeit und Lesbarkeit anhand von Druckvorlagen zu überprüfen. Wichtig hierbei ist, dass die Punkte der Brailleschrift tief genug sind, um vom Patienten ertastet zu werden, aber auch nicht zu stark ausgeprägt sind als das diese aufreiben oder zu flach werden.

Um die Fälschungssicherheit des Produkts zu garantieren, muss ein Data Matrix Code zur eindeutigen Identifizierung (Serialisierung) auf eine lackfreie Stelle der Faltschachtel

aufgedruckt werden. Diese Stelle muss durch die Wareneingangskontrolle verifiziert werden. Außerdem können weitere Merkmale wie Hologramme, Mikrotex te oder fälschungssichere Verschlüsse verwendet werden. Diese Verschlüsse dienen dem Manipulationsschutz, da durch eine visuelle Kontrolle von medizinischen Personal bzw. den Patienten direkt vor Anwendung geprüft werden kann, ob das Produkt bereits geöffnet wurde.

### 8.5.2 Packungsbeilage

Ähnlich der Vorgaben und Anforderungen an die Faltschachtel ist bei Packungsbeilagen ebenfalls auf das Format, die Richtigkeit der Angaben und Codes, sowie auf Platzierung dieser zu achten. Ein essentieller Punkt ist die korrekte Falzung des Papiers (Faltung mit maschinellen Mitteln). Dabei muss das Packmittel die korrekte Höhe aufweisen und über glatte Kanten verfügen, um an der Verpackungslinie einfach eingezogen werden zu können. Auch hier ist das spezifizierte Flächengewicht zu überprüfen, da eine Abweichung zu Problemen in der Verarbeitung entlang der Verpackungslinie führen kann. Eine komplette Überprüfung des Textes einer Packungsbeilage, ist aufgrund des schieren Umfanges zu zeitaufwendig und im Falle einer anderen Sprache schlichtweg nicht möglich. Der Text sollte mindestens mittels eines Prüffilms abgeglichen werden, sofern dieser nicht vom Lieferanten geprüft wird oder ein digitaler Abgleich möglich ist. Die Überprüfung der Lesbarkeit bezieht sich auf die Druckqualität des Textes. Der Inhalt eines Musters kann, sofern möglich, mit einem Negativ abgeglichen werden. Die Stichprobe sollte glatt und faltenfrei sein.

### 8.5.3 Etiketten

Auch bei den Etiketten werden Formate und Codes überprüft. Etiketten können auf unterschiedliche Weise auf das Arzneimittel aufgeklebt werden. Gemäß der Art der Etiketten ist die Laufrichtung des Bands mit den Etiketten abzustimmen, um beim Auftragen jedes Etikett korrekt auf dem Packmittel zu positionieren. Sind die Etiketten selbstklebend ist die Haftfähigkeit zu kontrollieren. Etiketten dürfen nicht rückstandsfrei vom Packmittel zu lösen sein.

## 8.6 Audits

Die Verpackung von Arzneimitteln wird als eine der Risikofaktoren angegeben, welche einen Einfluss auf die Qualität des Arzneimittels haben kann. Aufgrund der Anforderungen an die Patientensicherheit, dem Schutz vor Arzneimittelfälschungen und der immer größer werdenden Menge an unterschiedlich verpackten und gekennzeichneten Arzneimitteln, wird die Qualität der Verpackung anhand eines gut gestalteten Prozesses und einer soliden Qualifikation gemessen. Deshalb ist dies immer mehr in den Fokus von Auditoren

gerückt. Um ein Gefühl dafür zu bekommen, welche Aspekte von Verpackungslinien für Auditoren von Interesse sein könnten, kann es helfen die „Aide-Memoire“ der Pharmaceutical Inspection Convention zu studieren. Im Falle des „GMP Inspection related to packaging“ Dokumentes werden verschiedene Bereiche erwähnt, welche in einer GMP Inspektion einer Verpackungs- und Kennzeichnungslinie evaluiert werden können. Allerdings ist zu beachten, dass es sich hierbei um eine Liste mit unterstützendem Charakter für Inspektoren handelt und die Bereiche, welche begutachtet werden, nicht nur auf diese zu limitieren ist.

Um nur einige Bereiche und Punkte zu nennen, befasst sich die Liste mit:

- Lagern: Ausreichend Platz, Reinheit, Physische Trennung, Umgebungsbedingungen
- Qualitätskontrolle: Prüfplan, Tests und Geräte, Inprozess-Kontrollen
- Verpackungslinie: Aufbau, Validierung, Überwachung
- Verpackungsanlage: Linienabnahme, Checklistenüberprüfung, Qualifizierung
- Dokumentation: Chargendokumentation, SOPs
- Personal: Trainingsstatus, Ausführung der Arbeiten
- Qualitätssicherheit: Risikomanagement, Selbstinspektion, FreigabeprozEDUREN, Change control, Nachforschung bei Rücksendungen und Produktbeschwerden

## 9 Arzneimittelfälschung

Gefälschte Medikamente sind Produkte, die keinen, einen inkorrekten oder den Wirkstoff in abweichenden Mengen, im Vergleich zum Originalprodukt, enthalten. Außerdem können diese auch mit schädlichen Substanzen kontaminiert sein und so entweder gar keine Wirkung haben oder sogar gefährlich für den Patienten sein. Herstellung, Lagerung und Transport erfolgt meist über Wege und Systeme, welche den Standards der Pharmaindustrie oder der Behörden nicht entsprechen. Diese gefälschten Medikamente werden dabei entweder nach einer massiven Bewerbung durch Online Plattformen und Spam Mail Werbung über den Postweg aus Drittstaaten oder mittels der existierenden Vertriebskette nach Europa, in die USA oder andere Länder und Regionen geschmuggelt. Laut WHO ist eine von zehn medizinischen Produkten in sogenannten Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen gefälscht. In einem Bericht zu Produktpiraterie von 2015 wurde alleine in Österreich im Jahr 2015 479 Sendungen von Zoll beschlagnahmt welche 17268 gefälschte Medikamente enthielten. Dabei handelte es sich größtenteils um Lifestyle Präparate wie Potenzmittel, Diätpillen und Haarwuchsmittel (Bundesministerium für Finanzen ,2015).

Die Richtlinie 2001/83/EG der Europäischen Gemeinschaft (2001) definiert gefälschte Arzneimittel als jedes Arzneimittel, bei dem die Identität, die Verpackung und Kennzeichnung, der Namen oder die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe und deren Gehalt sowie die Herkunft, der Hersteller, das Herstellungsland oder Herkunftsland und Angaben zum Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gefälscht wurden.

Die WHO (World Health Organization, 2018) definiert gefälschte Arzneimittel als Substandard, nicht registriert oder unlizenziert. Substandard Medikamente werden als außerhalb der Spezifikation (englisch: „out of specification“) definiert und sind zwar zugelassen, aber erfüllen die Spezifikationen nicht. Nicht registrierte oder unlizenzierte Arzneimittel haben kein Verfahren zur Evaluierung oder Zulassung durch nationale oder regionale Behörden durchlaufen und haben daher keine Marktfreigabe in den Ländern erhalten, in denen sie vertrieben, verkauft oder genutzt werden. Gefälschte medizinische Produkte sind solche, die ihre Identität, Zusammensetzung oder Herkunft bewusst betrügerisch falsch darstellen.

Die EMA unterscheidet zwischen zwei Arten der Fälschung. Einerseits wird ein gefälschtes Präparat beschrieben welches als ein echtes Arzneimittel mit einer Wirkung beworben wird (falsified medicines) und andererseits wird eine Fälschung eines Produkts eines anderen Herstellers beschrieben welches kopiert oder imitiert und verkauft wird, ohne das hierfür eine Zulassung oder Rechte existieren. Diese Art der Fälschung verletzt das Markenrecht (counterfeit medicines) (European Medicines Agency, 2018).

Die FDA definiert den Terminus des gefälschten Arzneimittels (englisch: „Counterfeit drug) als ein Arzneimittel dessen Verpackung oder Etikett, welches ohne Autorisierung den Markennamen, den Handelsnamen oder andere Kennzeichnungen trägt und daher fälschlicherweise den Eindruck vermittelt vom eigentlicher Hersteller oder anderen Unternehmen produziert, verpackt oder vertrieben worden zu sein (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration ,2018).

Abgesehen von der Gefahr für die Gesundheit der Patienten und dem wirtschaftlichen Schaden, sind Maßnahmen erforderlich, um das Vertrauen der Konsumenten in die Vertriebskette aufrecht zu erhalten.

## 9.1 Anforderungen

In Europa ist die sogenannte „Falsified Medicines Directive“ 2011/62/EU (2011) zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG am 8.Juni 2011 veröffentlicht worden. In ihr wurde die Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette



festgelegt. Es wird vermerkt, dass Verpackungen von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln gemäß Artikel 54a Absatz 1 der geänderten Richtlinie 2001/83/EG mit eindeutige Sicherheitsmerkmalen versehen sein müssen, welche eine Überprüfung der Echtheit sowie eine Identifizierung jeder einzelnen Verpackung durch Großhändler oder Apotheker ermöglichen und, dass die Verpackung über eine Vorrichtung verfügen muss, welche die Überprüfung ermöglicht, ob die äußere Hülle manipuliert wurde. Mit der Veröffentlichung der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 wurden die genauen technischen sowie rechtlichen Anforderungen an Hersteller von Arzneimitteln im Europa konkretisiert und es wurde eine Frist bis zum 9. Februar 2019 für das in Kraft treten gesetzt. Gemäß der Verordnung müssen Länder der EU der EWR und die Schweiz sogenannte National Medicines Verification Organisations (NMVO) stellen, welche ein National Medicines Verifications System (NMVS) implementieren, um die Echtheitsprüfung verifizierungspflichtiger Arzneimittel zu ermöglichen. Hersteller können dann Ihre eindeutigen Kennungen (unique identifier, UI) an den Europäischen Daten Hub übermitteln und die Verifizierung erfolgt über das NMVS. Dies soll eine end-to-end Verifizierung der Arzneimittel garantieren (vgl. Abbildung 1).

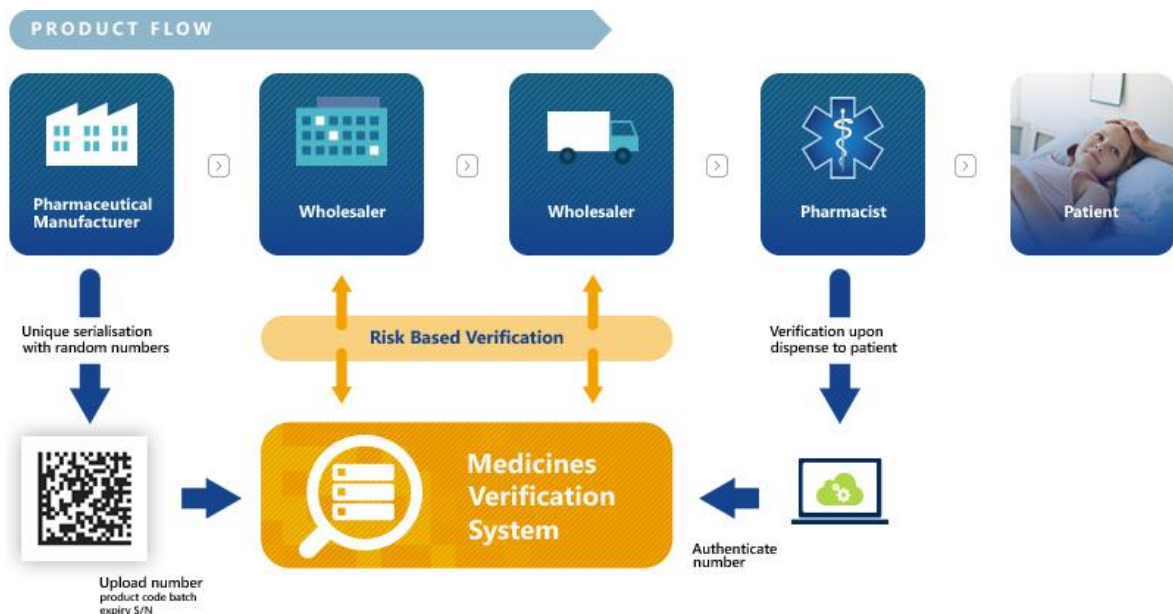


Abbildung 9-3: System der end-to-end Verifizierung (Quelle: <https://emvo-medicines.eu/mission/emvs/>)

Hersteller benötigen einen Data Matrix Code, welcher eine eindeutige Kennung enthält („unique identifier“) und müssen eine Maßnahme gegen Manipulation an der äußeren Verpackung jedes einzelnen Produkts anbringen. Zum Zeitpunkt der Abgabe wird das Arzneimittel gescannt, überprüft und anhand eines nationalen (oder internationalen) Datenspeichers verifiziert. Wenn die Information der Verpackung mit der des Datenspeichers übereinstimmt, wird das Produkt im System aus dem Betrieb genommen

und dem Patienten übergeben. Andernfalls, wenn eine Warnung in Bezug auf dieses Paket vorliegt, hebt das System dies als ein außergewöhnliches Ereignis hervor und das Paket wird dem Patienten nicht zur Verfügung gestellt. Bei einer Untersuchung muss festgestellt werden, ob die Packung gefälscht wurde oder nicht.

Prinzipiell ist das Tragen der Sicherheitsmerkmale für Verschreibungspflichtige Medikamente verpflichtend, während es für Nicht-Verschreibungspflichtige Medikamente nicht verpflichtend ist (Artikel 54a Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG). Jedoch sind hiervon gewisse Präparate gemäß Anhang I (Liste der Verschreibungspflichtigen Arzneimittel oder Arzneimittelkategorien, die gemäß Artikel 45 Absatz 1 die Sicherheitsmerkmale nicht tragen dürfen, „White List“) und Anhang II (Liste der Nicht-Verschreibungspflichtigen Arzneimittel oder Arzneimittelkategorien, die gemäß Artikel 45 Absatz 2 die Sicherheitsmerkmale tragen müssen, „Black List“) der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 ausgenommen. Außerdem ist es von Land zu Land unterschiedliche geregelt, ob ein Arzneimittel verschreibungspflichtig ist oder nicht. Mitgliedsstaaten können den Anwendungsbereich gemäß Absatz 5 erweitern. Somit kann das gleiche Arzneimittel in unterschiedlichen Mitgliedsstaaten gewisse Sicherheitsmerkmale tragen müssen oder auch nicht. Die Überprüfung der Echtheit des individuellen Erkennungsmerkmals soll gewährleisten, dass das Arzneimittel vom rechtmäßigen Hersteller stammt, während die Überprüfung der Unversehrtheit der Vorrichtung gegen Manipulation zeigen soll, ob die Verpackung, seitdem diese den Hersteller verlassen hat, geöffnet oder verändert wurde. Somit soll sichergestellt werden, dass der Inhalt der Packung echt ist.

Das eindeutige Erkennungsmerkmal enthält neben einem Produktcode die randomisierte Seriennummer, die Chargennummer, das Ablaufdatum und eine nationale Kostenerstattungsnummer, falls diese von Mitgliedsstaaten, in denen das Produkt in Verkehr gebracht werden soll, gefordert wird. Diese Informationen müssen von den Herstellern in einem zweidimensionalen Barcode kodiert werden. Gemäß der delegierten Verordnung 2016/161 gelten für diesen Code bestimmte Vorgaben an die Druckqualität und die maschinelle Lesbarkeit. Abgesehen davon müssen der Produktcode, die Seriennummer sowie die nationale Kostenerstattungsnummer in einem für Menschen lesbaren Format auf die Verpackung gedruckt werden. Falls möglich, sollen diese Informationen neben dem zweidimensionalen Barcode, welcher das individuelle Erkennungsmerkmal enthält, gedruckt werden.



Abbildung 9-4: Beispiel des Aufdrucks eines zweidimensionalen Barcodes (Data Matrix Code) und der Informationen in einem für Menschen lesbaren Format (Quelle: <https://www.amvs-medicines.at/schutz-vor-gefaelschten-arzneimitteln/serialisierung-und-verifizierung/>)

In dem Absatz betreffend den Import von pharmazeutischen Wirkstoffen, hat die EU Regeln innerhalb der „Falsified Medicines Directive“ für Länder erlassen, welche nicht der EU oder dem EWR angehören. Nach diesen Regeln ist einer Einfuhr eine schriftliche Bestätigung der zuständigen Behörde beizulegen, um zu garantieren, dass die GMP Standards des exportierenden Landes sowie die Kontrolle des herstellenden Standorts mit den Anforderungen der EU übereinstimmen. Diese Anforderungen werden den Ländern, welche als Drittländer von der Kommission gelistet werden, nicht auferlegt. Unter anderem zählen zu diesen Drittländern die USA, Schweiz, Japan, Brasilien, Australien und Israel. Außerdem haben Singapur, Neuseeland und Südkorea um eine Aufnahme angesucht.

In den USA wurde durch den Erlass des „Food and Drug Administration Amendments Act of 2007“ unter Sektion 913 die Entwicklung einer standardisierten numerischen Identifikation und die Entwicklung eines Standards für die Identifizierung, Validierung, Authentifizierung und Verfolgung sowie Rückverfolgung von Verschreibungspflichtigen Medikamente gefordert. Im Zuge der Veröffentlichung dieser Legislatur wurde die Sektion 505D des „Federal Food, Drug, and Cosmetic Act“ (FFDC) geschaffen, in welcher vom „Secretary of Health and Human Services“ die Entwicklung von Standards, sowie die Identifikation und Validierung von Technologien gefordert wurde. Diese Standards und Methoden sollen die Vertriebskette von Medikamenten vor Fälschungen oder abgelaufenen, falsch gekennzeichneten, fehlgeleiteten oder sonstig minderwertigen Produkten schützen. Außerdem sollten weitere Standards für die Identifizierung,

Validierung und Authentifizierung sowie Maßnahmen für das „Tracking and Tracing“ von Verschreibungspflichtigen Arzneimitteln entwickelt werden. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden wurde eine eindeutige Identifikation mittels einer sogenannten „Standardized Numerical Identification“ (SNI), welche an der Verpackung oder der Palette angebracht wird, spätestens 30 Monate nach der Inkraftsetzung der Legislatur gefordert.

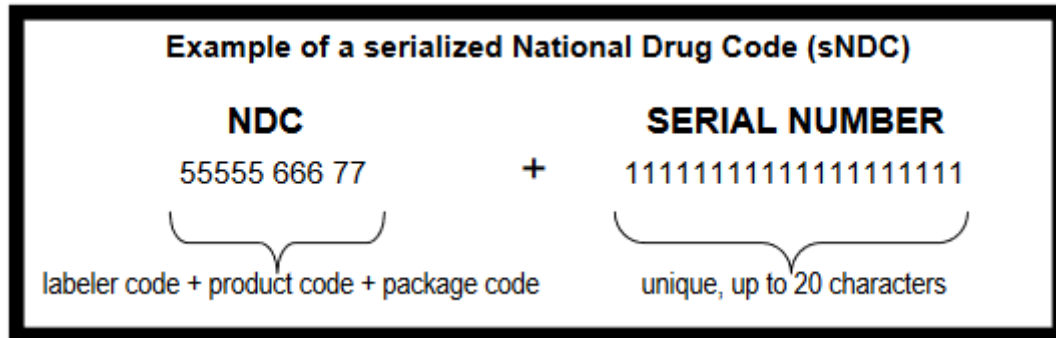


Abbildung 9-5: Beispiel einer Standardized Numerical Identification (SNI) (Quelle: <https://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM206075.pdf>)

Die SNI für die meisten Verschreibungspflichtigen Arzneimittel soll ein serieller nationaler Arzneimittel Code sein („serialized National Drug Code“ oder sNDC). Dieser wiederum besteht aus einem „National Drug Code“ (NDC), welche einem spezifischen Produkt zugeordnet werden kann, und einer eindeutigen Seriennummer, welche von Hersteller für jede individuelle Verpackung generiert wird. Die Seriennummer besteht aus Zahlen oder einer Kombination aus Zahlen und Buchstaben und umfasst maximal 20 Zeichen. In der durch die FDA vorgeschlagenen SNI nicht enthalten sind das Haltbarkeitsdatum und die Lotnummer, da diese laut FDA Regularien schon auf das Etikett des Produkts gedruckt werden müssen. Allerdings ist es dem Hersteller überlassen, diese Informationen doch in die SNI unter der Vorgabe, dass die SNI noch immer den Regularien entspricht, zu inkorporieren.

Die SNI soll sowohl in einem maschinell als auch menschlich lesbaren Format auf die Verpackung gedruckt werden. Jedoch spezifiziert die FDA derzeit nicht, wie dies umgesetzt werden soll. Als maschinell lesbare Formate werden zweidimensionale Barcodes und „radio-frequency identification“ (RFID) vorgeschlagen. Aufgrund der Auswahl an unterschiedlichen Größen und Formen der Packmittel welche für Arzneimittel zur Verfügung stehen, schreibt die FDA auch nicht vor, wo auf der Verpackung die SNI platziert werden soll. Die Platzierung muss nur den Etikettierungsvorgaben nach Sektion 502(c) des FFDC Act entsprechen und soll in einer Art und Weise angebracht werden, dass sie jederzeit gescannt werden kann und die Integrität des Packmittels nicht beeinflusst.

Die vorgeschlagene SNI ist auch mit internationalen Standards kompatibel. Hierfür wird erwähnt, dass der sNDC innerhalb einer sogenannten „Global Trade Item Number“ (GTIN) implementiert werden könnte. Die GTIN ist eine Identifikationsnummer, welche von der GS1 (weltweite, privatwirtschaftliche Organisation) verwaltet und vergeben wird. Mit ihr können Produkte eindeutig identifiziert werden.

## 9.2 Tack and Trace

Sowohl die EU als auch die USA beschreiben, dass eine Form der Rückverfolgbarkeit des Arzneimittels innerhalb der Vertriebskette auf elektronischem Wege möglich sein muss. Hierbei muss es einerseits möglich sein, das Produkt vom Hersteller, über Großhändler, Krankenhäuser oder Apotheken bis zum Patienten (Track), als auch besagte Produkte vom Verteiler entlang der Kette zurück bis zum Hersteller verfolgen zu können (Trace). Diese Rückverfolgbarkeit wird über die Serialisierung, den Manipulationsschutz (tamper evidence), der Aggregation und die Meldung an die zuständigen Behörden gewährleistet.

## 9.3 Serialisierung

Serialisierung ist das Aufdrucken eines maschinenlesbaren Codes auf jede einzelne Verpackung. Dadurch wird der Weg vom pharmazeutischen Hersteller bis zum Kunden genau nachverfolgt, da jede einzelne Packung eine individuelle Nummer erhält. Dabei darf die Nummer nicht seriell vergeben werden, sondern muss zufällig gewählt werden. Durch die Serialisierung ist jederzeit der aktuelle Status des Arzneimittels durch die jeweiligen Institutionen abrufbar. Dadurch kann erörtert werden, ob das Produkt im Umlauf ist, zurückgezogen wurde, zerstört worden ist oder verwendet beziehungsweise nicht verwendet wird. In einer Apotheke kann beispielsweise nach Einscannen des Barcodes oder der Seriennummer entschieden werden, ob das Arzneimittel ausgegeben wird. Dazu wird geprüft, ob das Medikament vom Hersteller in die Vertriebskette ausgegeben wurde und daher die Daten in die Datenbank überspielt worden sind. Zusätzlich wird kontrolliert, ob die Seriennummer existiert und mit dem vorliegenden Produkt übereinstimmt und ob das Medikament durch Rückrufe oder andere Prüfungen vom Verkauf ausgeschlossen wurde. Erst nach Ausschluss dieser beschränkenden Kriterien wird das Arzneimittel an den Patienten ausgehändigt. Die Verantwortung die Serialisierungsdaten zu generieren und dem Verifizierungssystem bereitzustellen, liegt beim pharmazeutischen Hersteller.

Momentan wird die Serialisierung von verschiedenen Ländern auf eigene Art und Weise gehandhabt. Prinzipiell kommen dabei Haftetiketten, 2D-Matrixcodes oder Balkencodes zum Einsatz. Die unterschiedlichen Herangehensweisen erschweren eine universelle Lösung über die Landesgrenzen hinaus und stellt pharmazeutische Unternehmen vor ein

logistisches und technisches Problem, wenn diese in verschiedene Länder exportieren wollen.

#### 9.4 Tamper Evidence

Gemäß Artikel 54 Buchstabe o der delegierten Verordnung (Europäische Kommission, 2015) sind pharmazeutische Unternehmen angehalten, Sekundärpackmittel so zu produzieren, dass eine Manipulation vor der erstmaligen Verwendung durch medizinisches Personal oder den Patienten ersichtlich ist. Hierfür gibt es keine direkten Vorgaben seitens der Verordnung, wie solch eine Vorrichtung auszusehen hat. Eine Norm, DIN EN 16679:2015-03 „Merkmale zur Überprüfung von Manipulationen an Arzneimittelverpackungen“ aus Deutschland, legt Anforderungen an die Packmittel fest und beschreibt Anbringung, Verwendung und Prüfung von Merkmalen zur Überprüfung von Manipulation an den Verpackungen. Einerseits soll der Originalzustand einer Verpackung durch eine Begutachtung des Packmittels geprüft werden können und andererseits muss die Lesbarkeit der Pflichtangaben selbst durch das Öffnen der Verpackung nicht beeinträchtigt werden.

Die Norm beschreibt unterschiedliche technische Möglichkeiten für fälschungssichere Verschlüsse auf Sekundärpackmittel, wie z.B.: Faltschachteln. Zu diesen Möglichkeiten gehören unter anderem das Bekleben einer Faltschachtel an der Öffnung mit einem Etikett, das Verschließen der Öffnung mit Klebstoff oder einer Kombination aus Klebstoffen und eine optionale zusätzliche Anbringung einer Perforation, welche bei dem erstmaligen Öffnen eingerissen wird.



Abbildung 9-6: Technische Möglichkeiten der Verschlüsse von Sekundärverpackungen. (Quelle: <https://www.august-faller.com/de/loesungen/sicherheit/serialisierung/serialisierung.html>)

Gemäß 21 CFR 211.132 „Tamper-evident packaging requirements for over-the-counter (OTC) human drug products“ ist in den USA von der FDA die Regelung des Manipulationsschutzes beschrieben. Allerdings richtet dieser sich hier an Nicht-

Verschreibungspflichtige Medikamente, die sogenannten „Over the Counter“ (OTC) Arzneimittel. Ausnahmen gelten für dermatologische Produkte, Zahnputzmittel, Insulinpräparate und Pastillen. Die Definition des „tamper-evident packages“ wird als eine oder mehrere Barrieren, bei welcher, sofern durchbrochen oder fehlend, vernünftigerweise erwartet werden kann, dass ein Konsument diese Manipulation erkennt. Um diese Erkennung zu gewährleisten, ist ein eindeutiges Design oder identifizierendes Charakteristika (wie z.B.: ein Muster, der Markenname, das Logo oder ein Bild) nötig. Dieses eindeutige Design, welches als „distinctive by design“ beschrieben wird, bedeutet, dass die Verpackung nicht durch gewöhnliche verfügbare Methoden oder Materialien dupliziert werden kann. Die visuelle Indikation der Verpackungsintegrität kann sowohl auf dem Primär- als auch auf dem Sekundärpackmittel angebracht werden. Außerdem soll sichergestellt werden, dass diese nicht durch eine vernünftige Handhabung während der Herstellung, Distribution, Transport, Lagerung oder dem Verkauf beschädigt werden kann. Für gewisse OTC Arzneimittel muss auch eine Beschreibung des Manipulationsschutzes auf dem Etikett des Arzneimittels vorhanden sein. Des Weiteren darf dieses Etikett nicht durch ein Fehlen oder öffnen des Manipulationsschutzes beeinträchtigt werden. Auch die identifizierenden Charakteristika müssen beschrieben sein.

## 9.5 Aggregation

Um eine effektives logistisches Konzept zu erstellen, ist es von Vorteil zu wissen welche Einzelverpackungen sich in welchem Karton auf den jeweiligen Paletten befinden. Hierzu kann das Prinzip der Aggregation angewendet werden. Dies ist die Bezeichnung einer Hierarchie zwischen unterschiedlichen Verpackungsgrößen, welche durch einzigartige Identifikationsnummern geregelt werden und als virtuelle Struktur die echte physikalische Struktur der Verpackungssituation widerspiegelt. Einfacher gesagt beschreibt sie eine sogenannte „Eltern-Kind Beziehung“ zwischen den unterschiedlichen Verpackungsarten. Im Prinzip wird hier eine Verbindung zwischen den Identifikationsnummern der Einzelverpackungen (Kind) und der Kartons, sowie den Paletten in der diese verpackt werden (Eltern) erstellt.



Abbildung 9-7: Links: Verpackungen mit eindeutigem Erkennungsmerkmal; Mitte: Die einzelnen Verpackungen werden in Kartons verpackt, welche wiederum eine einmalige Identifikation erhalten (erste „Eltern-Kind Beziehung“); Rechts: Die Kartons werden auf Paletten gepackt, welche wieder eine einmalige Identifikationsnummer erhalten (zweite „Eltern-Kind Beziehung“) (Quelle: <https://www.vetter-pharma.com/de/services-solutions/packaging-solutions/serialisierung>)

Die Aggregation wird umgesetzt, da diese einerseits in Ländern wie den USA, Brasilien, China und der Türkei gefordert werden, allerdings auch, weil Großhändler oder andere Kunden diese immer mehr fordern. In der EU ist dieses Prinzip momentan noch nicht gefordert, allerdings wird es durchaus empfohlen. Absatz 19 der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 (Europäische Kommission, 2015) beschreibt unter anderem, dass Arzneimittel entlang der gesamten Lieferkette zusätzlichen Überprüfungen seitens der Großhändler auf ihre Echtheit unterzogen werden sollten. Dies soll das Risiko von der Einbringung von gefälschten Produkten möglichst geringhalten. Sofern ein Großhändler also keine Möglichkeit hat, einen übergeordneten Code zu überprüfen hinter dem eine Aggregationshierarchie steht, würde dies bedeuten, dass er jede einzelne Verpackung auf ihre Echtheit überprüfen müsste, sofern er das Produkt nicht direkt vom Hersteller bezogen hat. Auf diesen Umstand wird in Absatz 20 eingegangen. Hier wird es dem Großhändler überlassen ob dieser sich für das Ablesen der einzelnen Serialisierungsnummern oder eines Aggregationscodes entscheidet. Da das Einlesen der einzelnen Nummern mit einem erheblichen logistischen sowie zeitlichen Aufwand verbunden ist, könnte die Aggregation in Zukunft von Großhändlern und anderen Kunden gefordert werden. Das Erfassen der Information über die kleineren Verpackungsgrößen durch das Ablesen einer Identifikationsnummer auf einer größeren Verpackung (Karton oder Palette) nennt sich im englischen „Inference“.

Der Vorteil der Aggregation ist, dass sich das Produkt über die komplette Vertriebskette verfolgen lässt. Es ist auch leichter auf Rückrufe zu reagieren und durch ein Ablesen eines Codes an der Palette können alle Einzelverpackungen dieser wieder in die angeschlossene Datenbank überführt werden. Des Weiteren können Produkte leichter gefunden werden ohne übermäßig viele Paletten vom Markt zu entfernen.



Als Nachteil wird vermutet, dass bei der Aggregation mit einem erheblichen Zeitaufwand zu rechnen ist, welchen den Durchsatz von Verpackungslinien reduzieren könnte. Um dem entgegenzuwirken, müssten diese Linien auf- oder nachgerüstet werden.

## 10 Technische Herausforderungen

Die Anforderungen, die an die Hersteller von pharmazeutischen Arzneimitteln gestellt werden, um zu garantieren, dass der Patient ein sicheres Produkt erhält welches innerhalb der Vertriebskette vor Fälschungen sicher ist, stellt diese vor eine nicht unerhebliche Herausforderung. Die Umsetzung genannter Anforderungen muss mit Thematiken des Marketings vereinbart werden und gleichzeitig innerhalb der Möglichkeiten der Verpackungslinien und der eingesetzten Geräte liegen.

Gemäß der Vorgaben der Kennzeichnung bezüglich der Lesbarkeit und dem Aufdruck von Codes (z.B.: Balken-, Data-Matrix- und 2D-Matrixcodes) oder anderer Information auf Faltschachteln und Etiketten, muss auf das ausgewählte Material, den Code und die Drucktechnologie, die Laufgeschwindigkeit und die IT-Infrastruktur geachtet werden. Am Ende der Verpackungslinie soll ein lesbarer Code ohne Doppelvergabe auf dem Produkt vorhanden sein. Somit müssen beispielsweise die gewählte Kartonoberfläche und dessen Veredelung der Faltschachtel für die Bedruckung mit unterschiedlichen Druckverfahren geeignet sein (Ink-jet, Laser, Tinte, usw.) Außerdem muss der Durchsatz so eingestellt sein, dass die Tinte genügend Zeit zum Trocknen hat, um nicht bei weiterer Verarbeitung zu verwischen. Der Code selbst ist auch ausschlaggebend für die Auswahl des Materials. Balkencodes verzeihen Fehler im Druckbild nur selten, da fehlende Linien oder ein abweichendes Verhältnis zwischen Balken und Lücken sowie der dicke der Balken die Aussage des Codes verändern kann. Bei einem 2D-Matrixcode kann hingegen bis zu einem Viertel des Codes Fehlen, ohne das Information verloren geht. Außerdem lassen sich diese im Vergleich zu Balkencodes leichter von gewölbten Oberflächen ablesen. Allerdings ist der Umfang an Informationen des 2D-Matrixcodes zu hinterfragen. Der GTIN wird nicht in allen Ländern genutzt und Informationen wie die Chargennummer und das Verfallsdatum müssen während oder nach dem Verpackungsprozess aufgedruckt werden. Daher können zusätzliche Geräte vonnöten sein, welche in die Verpackungslinie integriert werden müssen und Hersteller oftmals mit einem Platzproblem konfrontieren. Zusätzlich müssen diese Geräte mit der bestehenden Anlage eingestellt und qualifiziert werden und in die IT-Infrastruktur eingebunden werden. Der Ausbau ist mit Investitionskosten und laufenden Kosten verbunden und kann den Durchsatz aufgrund einer notwendigen reduzierten Maschinenleistung verringern. Da unterschiedliche Länder ihre eigenen Lösungen für das Umsetzen des Serialisierungskonzepts etabliert haben, ist es für

pharmazeutische Unternehmen schwierig die verschiedenen Vorgaben und Voraussetzungen einzuhalten.

Im Gegensatz zu Faltschachteln, bei denen die Kartonqualität und die Druckverfahren sich in einem überschaubaren Rahmen befinden und bei den meisten pharmazeutischen Verpackern zum Einsatz kommen, ist bei Haftetiketten die Materialvielfalt der genutzten Papier- und Kunststofffolien um einiges größer und auch die Druckverfahren zahlreicher. Außerdem unterscheidet sich auch die Verarbeitung der Etiketten signifikant von der Verarbeitung der Faltschachteln. Für Faltschachteln werden die Formen aus ganzen Kartonlagen ausgestanzt und danach vereinzelt mit einem Code versehen. Etiketten durchlaufen den Drucker auf Rollen und müssen während des Aufdrucks unter Spannung gehalten werden. Dies bedeutet, dass sich die Etiketten während des Druckes leicht ausdehnen und danach wieder zusammenziehen. Dieser Aspekt ist für die Thematik der Lesbarkeit des Codes zu berücksichtigen. Außerdem muss der Code auch dann noch vollkommen maschinell lesbar sein, wenn er auf kleinen halbrunden Flaschen klebt.

Ein anderer nicht unwesentlicher Punkt ist die zu verarbeitende Datenmenge. Wo vorher noch eine Charge mit einer Seriennummer und nicht zu unterscheidenden Einzelverpackungen verarbeitet wurde, muss jetzt jede dieser einzeln verpackten Produkte eindeutig identifizierbar sein. Auch der Zeitpunkt der Abgabe, das abgegebene Medikament und der Ort sind zu erfassen. Außerdem muss in einigen Ländern entlang der Verpackungshierarchie, wie Kartons und Paletten, die Rückverfolgbarkeit auf die Einzelverpackung mit Codes sichergestellt werden. Zusätzlich müssen diese Daten mit den zuständigen nationalen Behörden oder dem Europäischen System ausgetauscht werden, was auch bedeutet, dass Daten von an den Patienten abgegebenen oder aus dem Verkehr gezogenen Verpackungen erfasst und kommuniziert werden müssen. Aufgrund der hohen Menge an Arzneimittel welche jährlich an Patienten ausgegeben werden, ergibt dies einen beachtlichen Aufwand. Es genügt nicht mehr, die Verpackungslinie so einzurichten, dass der Etikettendrucker und die Kameras einmal eingestellt werden und danach die komplette Charge produziert wird, da einerseits manche Daten erst an der Verpackungslinie generiert werden (z.B.: Chargennummer, Verfallsdatum) und andererseits weil diese Daten an andere IT-Systeme übertragen werden müssen. Dabei laufen einige Systeme jedoch noch ohne Verbindung zu einer zentralen oder globalisierten Serialisierungsdatenbank, was wiederum die Generierung der Serialisierungsnummern erschwert. Im Zuge des Verpackungsprozesses erhält jede Einzelverpackung eine individuelle Seriennummer, welche auf der Faltschachtel aufgedruckt werden muss. Da dies während des Verpackungsprozesses geschieht, bedeutet das, dass die Produktionslinie die Seriennummer bereitstellen muss, diese vom

Drucker auf die Faltschachtel gedruckt wird und die Nummer dann überprüft werden muss. Dieser Vorgang benötigt computergesteuerte Geräte und Anlagen welche beschafft, eingerichtet und qualifiziert werden müssen. Wenn auf mehreren Linien gleichzeitig verpackt wird muss sichergestellt werden, dass es zu keinen Duplikationen kommt. Dies wiederum erfordert ein innerhalb des Unternehmens zentral verwaltetes Konzept. Daher müssen Seriennummer zentral generiert, der Verpackungslinie übergeben und von dieser geholt werden. Um dies zu bewerkstelligen, muss die Linie an das Verwaltungssystem angebunden werden, was wiederum die Notwendigkeit des Aufbaus einer entsprechenden IT Infrastruktur aufzeigt. Durch diese Infrastruktur werden sowohl interne Daten der Verpackungslinien, als auch externe Daten von Kunden, Lieferanten und Behörden verarbeitet werden müssen. Die Bereitstellung der Daten kann auch nicht über gängige Methoden wie per E-Mail oder Fax erfolgen, da hier ein gesicherte elektronische Verbindung erforderlich ist. Letztendlich werden die generierten Seriennummern, wie viele andere Daten, von dem Unternehmen gemäß der gesetzlich vorgeschriebenen Vorgaben gespeichert und archiviert werden müssen.

Wenn pharmazeutische Unternehmen Ihre Faltschachteln mit der Blindenschrift (Braille-Schrift) versehen, so müssen Aspekte wie Punktabstand, Zeichenabstand, Punktdurchmesser, Zeilenabstand und Prägehöhe berücksichtigt werden. Dies stellt Drucker und Lagerkonzepte vor einen beträchtlichen Mehraufwand. Das Material darf durch die Erhebung der Braille Schrift nicht reißen und die Punkte dürfen bei der Lagerung nicht beschädigt oder allzu sehr flachgedrückt werden. Zusätzlich erfordert die Aufbringung von Braille Schrift längere Anlaufzeiten der Geräte und es werden umfassende Kontrollen verlangt.

## 11 Diskussion

Die Anforderungen an das Sekundärpackmittel zeigen, dass in Zukunft der Aufbau und die Abnahme der Verpackungslinien immer komplexer für die pharmazeutischen Unternehmen wird. Für den Prozess müssen verschiedene Geräte innerhalb einer Anlage zusammenarbeiten und die Daten müssen generiert, erfasst, aufgedruckt und weitergegeben werden. Das Vorhaben die pharmazeutischen Arzneimittel fälschungssicher zu machen, erfordert die Verarbeitung dieser Daten, ob Sie nun nur an den einzelnen Verpackungen oder gleich an der kompletten Verpackungshierarchie entstehen. Die jeweiligen Länder haben dies bisher mit eigenen Strategien gelöst, jedoch zeigt sich, dass es in Zukunft von Vorteil wäre, wenn zumindest manche Aspekte, wie zum Beispiel der 2D-Matrixcode, auf eine universelle Art und Weise gebraucht werden könnte.

Trotz des Brexit hat Großbritannien beschlossen den Vorgaben der delegierten Verordnung Folge zu leisten. Dies trifft auch auf Länder zu, die eigentlich nicht im Geltungsbereich dieser liegen. Obwohl normalerweise Länder wie die USA oder Länder der EU eine gewisse Vorreiterrolle für neue GMP Regularien oder neue Technologien vorweisen, ist interessanterweise hier zu beobachten, dass die Türkei als erstes Land wesentliche Serialisierungsvorgaben aufgegriffen und diese innerhalb einer gesetzlichen Vorschrift für die gesamte Lieferkette festgehalten hat. Dem ging ein Abrechnungsbetrug vor, bei dem ein auf der Verpackung angebrachter Coupon genutzt wurde und das Arzneimittel mit einer gefälschten Schachtel wieder in den Handelskette übergeben wurde (Kleissendorf, R., 2018). Länder wie die Türkei, Korea oder Saudi Arabien verlangen neben dem 2D-Matrix Code auch noch die variablen Daten, wie GTIN, Chargennummer, Verfallsdatum oder Seriennummer) neben diesem gedruckt werden. Dadurch ergibt sich ein erheblicher Platzbedarf. Andere Länder wie Frankreich oder Belgien haben zwar ein Kodierungsprinzip, dies stimmt aber nicht mit den Anforderungen der delegierten Verordnung überein. Wie dies gelöst wird, wird sich beim Inkrafttreten der Verordnung im Februar 2019 zeigen. In China wird ein Balkencodesystem, welches sich aus einer Artikelnummer und einer randomisierten kostenpflichtigen Seriennummer zusammensetzt, welche vom chinesischen Systemprovider bezogen werden muss, genutzt. Allerdings wurde dieses System 2016 im Rahmen eines 5 Jahres Plans außer Kraft gesetzt. Es wird erwartet, dass es durch einen 2D-Matrixcode 2020 ersetzt wird. Sollten sich Unregelmäßigkeiten bei der Menge an Abfragen oder sonstige Unregelmäßigkeiten zeigen, konnten die chinesischen Behörden direkt eingreifen, da sie der Systeminhaber sind.

Es bleibt zu bezweifeln, dass es im Februar 2019 ein einheitliches Überprüfungssystem geben wird, da nicht klar ist, inwiefern unterschiedliche EU Länder in der Lage sein werden, in den Apotheken Verifizierungen vorzunehmen. Außerdem führen die unterschiedlichen Serialisierungssysteme weltweit bei multinationalen Konzernen zu schwierig zu bewältigenden Aufgaben.

Im Zuge der Datenintegrität ist, mit Bezug auf die Serialisierungsprinzipien, bis jetzt noch nicht vollständig geklärt, ob es Unternehmen erlaubt ist, Analysen zu Trends, welche auf Lieferengpässe hinweisen können, oder Marktanalysen mit den erhobenen Daten durchzuführen. Außerdem können auch Details zum Produktionsprozess wie Durchsatz und Unterbrechungen oder Informationen zu Auftragsstart und Auftragsende erhoben werden. Auf jeden Fall wird am Anfang der Aufwand die IT Infrastruktur aufzubauen größer sein, als der Nutzen der daraus gezogen wird. Zusätzlich ist noch nicht klar oder erfassbar, inwiefern bekannte Probleme bei Digitalisierungen, wie Systemausfälle oder gezielte Angriffe, sich auf die Serialisierung auswirken wird. So können Fälscher versuchen gefälschte Produkte in das System einzuschleusen oder echte Datensätze mit Seriennummern zu kopieren. Allerdings können die Daten auch helfen die Produktion und den Vertrieb der Arzneimittel seitens der pharmazeutischen Unternehmen besser zu planen. Es stellt sich die Frage, ob mit den Daten mehr als nur eine Verifizierung stattfindet und die Systeme sich später als „Datengrab“ erweisen oder ob das Potential genutzt werden kann, um unter anderem Vorteile wie die Kostensenkung durch gezielte Produktion oder genauere Rückrufe zu erreichen.

Durch das Verifizierungssystem ist eine Verbindung in jeder Apotheke und an jeder Registrierkasse notwendig. Wenn man dieses System mit einer Internetverbindung kombiniert, kann dies zu einer breiteren Verfügbarkeit des Sortiments der jeweiligen Apotheke führen. So können Einkäufe Online erledigt werden und andere Tätigkeiten elektronisch empfangen und bearbeitet werden. Auch Patienten könnte eine Vernetzung zugutekommen, um Beipackzettel abzurufen, das Verfallsdatum eines gekauften Produkts abzufragen und sogar individuelle Packungen zu registrieren. Die letzte Unbekannte ist, wie mit diesen Daten seitens der EU-Datenschutzverordnung und generellen Datenschutzgesetzen umgegangen wird.

## 12 Literaturverzeichnis

**André, D., Gausenpohl, C., Henkel, I., Kleissendorf, R., Mendel, S.** (2017): GMP Berater – Nachschlagwerk für Pharmaindustrie und Lieferanten, Band 5 (13), Maas und Peither AG GMP Verlag, Schopfheim

**Basta, N.** (2016): 2016 Product Security Report, URL: <http://pharmaceuticalcommerce.com/special-report/2016-product-security-report/> [03.06.2018]

**Bergen, M. und Brückner, T.** (2017): Status quo von securPharm e.V., Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1, S. 45 – 49

**Bundeskanzleramt** (2018): Gesamte Rechtsvorschrift für Kennzeichnungsverordnung 2008, Österreich, URL: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20005827> [05.07.2018]

**Bundesministerium für Finanzen** (2015): Produktpirateriebericht 2015, S. 10 – 11, URL: [https://www.bmf.gv.at/zoll/produktpiraterie/Produktpirateriebericht\\_2015.pdf?6alyda](https://www.bmf.gv.at/zoll/produktpiraterie/Produktpirateriebericht_2015.pdf?6alyda) [20.05.2018]

**Bundesministerium für Finanzen** (2016): Produktpirateriebericht 2016, S. 9 – 10, URL: [https://www.parlament.gv.at/PAKT/VHG/XXV/III/III\\_00375/imfname\\_626626.pdf](https://www.parlament.gv.at/PAKT/VHG/XXV/III/III_00375/imfname_626626.pdf) [20.05.2018]

**Datz, G. und Prinz, H.** (2016): Der Weg zu einer FMD-konformen Pharmaproduktion, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 3, S. 1660 – 1165

**Europäische Kommission** (2015): Delegierte Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission vom 2. Oktober 2015 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung genauer Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln, Brüssel, URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2016\\_161/reg\\_2016\\_161\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_de.pdf) [05.06.2018]

**Europäisches Parlament und der Rat** (2001): Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel, URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_de.pdf) [12.05.2018]

**Europäisches Parlament und der Rat** (2011): Richtlinie 2011/62/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 8. Juni. 2011 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Verhinderung des Eindringens von gefälschten Arzneimitteln in die legale Lieferkette, URL:[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2011\\_62/dir\\_2011\\_62\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_de.pdf) [05.07.2018]

**European Commission** (2009): Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medical products for human use, Revision 1, Brüssel, URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/2009\\_01\\_12\\_readability\\_guideline\\_final\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf) [14.06.2018]

**European Commission** (2010): Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Chapter 4: Documentation, Revision 1, Brüssel, URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4\\_01-2011\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf) [05.07.2018]

**European Commission** (2014): Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Part 1 Chapter 5: Production, Brüssel, URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter\\_5.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter_5.pdf) [20.06.2018]

**European Commission** (2015): Eudralex Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 15: Qualification and Validation, Brüssel, URL: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10\\_annex15.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf) [05.07.2018]

**European Medicines Agency** (2018): Falsified medicines, URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/general/general\\_content\\_000186.jsp&mid=WC0b01ac058002d4e8](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000186.jsp&mid=WC0b01ac058002d4e8) [15.05.2018]

**European Medicines Verification Organisation** (2018): European Medicines Verification System, URL: <https://emvo-medicines.eu/mission/emvs/> [10.06.2018]

**Fischer, U. und Schüler, K.** (2014): Kennzeichnung, Die PTA in der Apotheke, Umschau Zeitschriftenverlag GmbH, Heft 05, S. 72 – 73

**Fuchs, J., Anna Götze, E., Voigt, C.** (2016): Landscape versus portrait format in package leaflets, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 8, S. 1178 – 1184

**Heiler, U.** (2016): Auf welcher Palette ist was?, URL: <https://www.atlanticzeiser.com/de/blog/auf-welcher-palette-ist-was/> [12.06.2018]

**Kleissendorf, R.** (2018): Codierung und Serialisierung von Faltschachteln in der Pharmazeutischen Industrie, URL: <https://ppt-kleissendorf.de/de/codierung-und-serialisierung-von-faltschachteln-in-der-pharmazeutischen-industrie/> [15.05.2018]

**Kortland, H.** (2017): Regulatorische Hinweise zum Aufbringen der Sicherheitsmerkmale gemäß der Fälschungsschutzrichtlinie, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2, S. 194 – 197

**LSPediA** (2016): Inference and the Pharma Industry: An Explanation, URL: <https://lspedia.com/2016/08/31/inference-and-the-pharma-industry-an-explanation/> [01.06.2018]

**Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme** (2009): Aide-Memoire – GMP inspection related to packaging, Schweiz, URL: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/pic-s-aide-memoire-on-gmp-inspection-related-to-packaging-pi-028-1> [20.05.2018]

**Richter, D.** (2016): Fälschungssicherheit, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 6, S. 803 – 806

**Rimkus, F.R. und Stieneker, F.** (2013): Pharmazeutische Packmittel – Primär-/Sekundärpackmittel, Qualität, regulatorische Anforderungen, Editio Cantor Verlag, Aulendorf

**Rump, S. und Nickerl, R.J.** (2017): Track und Trace in der Pharmaindustrie, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1, S. 54 – 59

**Schulze, R. und Wesch, M.W.** (2016): Technische Spezifikationen der Sicherheitsmerkmale auf Pharmaverpackungen, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 3, S. 416 – 420

**Schwarz, R.** (2017): Verpackungsvalidierung, Pharmind, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 3, S. 346 – 352

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (1999): Guidance for Industry - Container Closure Systems for Packaging Human Drugs



and Biologics, USA, URL:  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070551.pdf> [25.06.2018]

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (2009): Guidance for Industry - Labeling OTC Human Drug Products, USA, URL:  
<http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/UCM150994.PDF> [20.06.2018]

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (2013): Guidance for Industry - Safety Considerations for Container Labels and Carton Labeling Design to Minimize Medication Errors, USA, URL:  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm349009.pdf> [20.06.2018],

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (2010): Guidance for Industry - Standards for Securing the Drug Supply Chain - Standardized Numerical Identification for Prescription Drug Packages, USA, URL:  
<https://www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm206075.pdf>  
[22.05.2018]

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (2013): Guidance for Industry - Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products – Implementing the PLR Content and Format Requirements, USA, URL:  
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm075082.pdf> [22.05.2018]

**U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration** (2018): Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, URL:  
<https://legcounsel.house.gov/Comps/Federal%20Food,%20Drug,%20And%20Cosmetic%20Act.pdf> [22.05.2018]

**World Health Organization** (2002): WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations – Annex 9: Guidelines on packaging for pharmaceutical products, Report 36, S. 119 - 140, Schweiz, URL:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42424/WHO\\_TRS\\_902.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42424/WHO_TRS_902.pdf?sequence=1)  
[02.05.2018]

**World Health Organization** (2018): Substandard and falsified medical products, URL:  
<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> [29.05.2018]

## 13 Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| AMG   | Arzneimittelgesetz                                |
| CFR   | Code of Federal Regulation                        |
| cGMP  | current Good Manufacturing Practice               |
| DIN   | Deutsches Institut für Normung                    |
| DQ    | Design Qualification                              |
| EG    | Europäische Gemeinschaft                          |
| EMA   | European Medicines Agency                         |
| EU    | Europäische Union                                 |
| EWR   | Europäischer Wirtschaftsraum                      |
| FDA   | Food and Drug Administration                      |
| FFDC  | Federal Food, Drug, and Cosmetic Act              |
| FMEA  | Failure Mode and Effects Analysis                 |
| FMECA | Failure Mode and Effects and Criticality Analysis |
| FPI   | Full Prescribing Information                      |
| GMP   | Good Manufacturing Practice                       |
| GTIN  | Global Trade Item Number                          |
| IQ    | Installation Qualification                        |
| ISO   | International Organization for Standardization    |
| NDC   | National Drug Code                                |
| NMVO  | National Medicines Verification Organisation      |
| NMVS  | National Medicines Verification System            |
| OQ    | Operational Qualification                         |
| OTC   | Over the counter                                  |
| PLR   | Physician Labelling Rule                          |
| PQ    | Performance Qualification                         |

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| RFID | Radio-frequency identification        |
| sNDC | serialized National Drug Code         |
| SNI  | Standardized Numerical Identification |
| SOP  | Standard Operating Procedure          |
| WHO  | World Health Organization             |

## 14 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 5-1: Beispiel einer Highlights Sektion.....   | 15 |
| Abbildung 6-2: Kartonsortenbezeichnung .....  | 17 |
| Abbildung 9-3: System der end-to-end Verifizierung.....   | 31 |
| Abbildung 9-4: Beispiel des Aufdrucks eines zweidimensionalen Barcodes (Data Matrix Code) und der Informationen in einem für Menschen lesbaren Format .....   | 33 |
| Abbildung 9-5: Beispiel einer Standardized Numerical Identification (SNI) .....   | 34 |
| Abbildung 9-6: Technische Möglichkeiten der Verschlüsse von Sekundärverpackungen.   | 36 |
| Abbildung 9-7: Links: Verpackungen mit eindeutigem Erkennungsmerkmal; Mitte: Die einzelnen Verpackungen werden in Kartons verpackt, welche wiederum eine einmalige Identifikation erhalten (erste „Eltern-Kind Beziehung“); Rechts: Die Kartons werden auf Paletten gepackt, welche wieder eine einmalige Identifikationsnummer erhalten (zweite „Eltern-Kind Beziehung“) ..... | 38 |