

## GMP-Z Annex 8 - Bemonstering van grondstoffen en verpakkingsmaterialen

### Inleiding

De NVZA heeft een door de vereniging erkend systeem voor de beoordeling van toeleveranciers van grondstoffen en verpakkingsmaterialen. Dit systeem bestaat uit een centrale beoordeling, uitgevoerd door een werkgroep van de NVZA en het WINAP, op basis waarvan toeleveranciers als 'betrouwbare leverancier' kunnen worden gecertificeerd. Daarnaast voeren individuele ziekenhuisapotheken een lokale beoordeling uit, gebaseerd op prestaties geleverd door de toeleveranciers [1-3]. Het systeem voor de beoordeling van toeleveranciers is relevant voor de interpretatie van GMP Annex 8 voor de ziekenhuisfarmacie, aangezien de beoordeling en kwalificatie van leveranciers de omvang van de inkeuring bepaalt, inclusief de hiermee samenhangende bemonstering.

GMP item	Richtsnoer GMP-Z	Toelichting GMP-Z
<b>Personnel</b>		
1.	GMP	
<b>Starting materials</b>		
2. The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material has been incorrectly labelled.	2-Z De ziekenhuisapothek dient het beleid t.a.v. inkeuring en bemonstering van grondstoffen te hebben vastgelegd. De omvang van de inkeuring en de bemonstering is tenminste afhankelijk van de centrale beoordeling van de leverancier (al dan niet betrouwbaar), de kwaliteit van de grondstof en de specifieke toepassing ervan [1, 2]. Bij betrouwbare leveranciers kan worden volstaan met bemonstering van één container (grondstofpot) per batch. Bij leveranciers die niet als betrouwbaar zijn gecertificeerd dienen alle eenheden (potten) te worden bemonsterd.	Bij de centrale beoordeling van leveranciers wordt vastgesteld of de leverancier een gevalideerde procedure hanteert waarbij is gewaarborgd dat geen enkele eenheid incorrect wordt gelabeld.

<p>3. This validation should take account of at least the following aspects:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the nature and status of the manufacturer and of the supplier and their understanding of the GMP requirements of the Pharmaceutical Industry;</li> <li>- the Quality Assurance system of the manufacturer of the starting material;</li> <li>- the manufacturing conditions under which the starting material is produced and controlled;</li> <li>- the nature of the starting material and the medicinal products in which it will be used.</li> </ul> <p>Under such a system, it is possible that a validated procedure exempting identity testing of each incoming container of starting material could be accepted for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- starting materials coming from a single product manufacturer or plant;</li> <li>- starting materials coming directly from a manufacturer or in the manufacturer's sealed container where there is a history of reliability and regular audits of the manufacturer's Quality Assurance system are conducted by the purchaser (the manufacturer of the medicinal product) or by an officially accredited body.</li> </ul> <p>It is improbable that a procedure could be satisfactorily validated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- starting materials supplied by intermediaries such as brokers where the source of manufacture is unknown or not audited;</li> <li>- starting materials for use in parenteral products.</li> </ul>	<p>3-Z Met het beoordelingssysteem betrouwbare toeleveranciers wordt invulling gegeven aan de validatie [1].</p> <p>Bij grondstoffen geleverd door betrouwbare leveranciers en van farmaceutische kwaliteit bestaat de daadwerkelijke keuring ten minste uit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- een beoordeling van het etiket en het analysecertificaat;</li> <li>- een beoordeling van de intactheid van de verpakking van de grondstof;</li> <li>- een analytische verificatie van de identiteit van de grondstof. [2].</li> </ul> <p>Bij inkeuring van grondstoffen geleverd door betrouwbare leveranciers behoeft voor wat betreft bemonstering geen onderscheid te worden gemaakt tussen grondstoffen met een parenterale of een andere toepassing. Om de gevolgen van een eventuele verwisseling te voorkomen ondergaan – gezien de ernst van die gevolgen - parenterale eindproducten bereid met grondstoffen afkomstig van betrouwbare leveranciers altijd een analytische eindcontrole voor aflevering waar de identiteitscontrole deel van uitmaakt.</p> <p>Bij de inkeuring van grondstoffen geleverd door leveranciers die niet als betrouwbaar zijn gecertificeerd worden alle verpakkingseenheden bemonsterd voor inkeuring waar de identiteitscontrole een onderdeel van is. De toedieningsroute maakt deel uit van de risico-afweging voor de verdere wijze van uitvoering van de keuring van de grondstof.</p>	<p>Bij toedieningsroutes als bv. parenteraal zal de keuring van de grondstoffen plaatsvinden op parameters rekening houdende met de specifieke toepassing. De controle op endotoxinen is daar een voorbeeld van.</p>
<p>4. The quality of a batch of starting materials may be assessed by taking and testing a representative sample. The samples taken for identity testing could be used for this</p>	<p>GMP</p>	<p>Mengmonsters worden in de ziekenhuisfarmacie zelden gemaakt.</p>

<p>purpose. The number of samples taken for the preparation of a representative sample should be determined statistically and specified in a sampling plan. The number of individual samples which may be blended to form a composite sample should also be defined, taking into account the nature of the material, knowledge of the supplier and the homogeneity of the composite sample.</p>		
<b>Packaging material</b>		
<p>5. The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following: the quantity received, the quality required, the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and what is known of the Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.</p>	<p>5-Z De ziekenhuisapotheek dient het beleid t.a.v. inkeuring en bemonstering van verpakkingsmaterialen (emballage en bedrukte etiketten) te hebben vastgelegd. De omvang van de inkeuring en de bemonstering is afhankelijk van de centrale beoordeling (al dan niet betrouwbaar).</p> <p>In geval van levering van verpakkingsmaterialen door betrouwbare leveranciers vindt visuele inspectie plaats van één eenheid op relevante specificaties, naast een beoordeling van de geleverde partij en een beoordeling van het analysecertificaat [3].</p> <p>In geval van levering van verpakkingsmaterialen door leveranciers die niet als betrouwbaar zijn gecertificeerd wordt nagegaan of een uitgebreider bemonstering en keuring moet worden verricht, afhankelijk van het verpakkingsmateriaal en de toepassing.</p> <p>Inkeuring en bemonstering van emballage kan beperkt blijven tot primair verpakkingsmateriaal.</p>	

### Referenties

1. Smeets OSNM, den Hartigh J. Kwaliteit van grondstoffen. Het predikaat 'betrouwbare leverancier'. Pharm Weekbl 2001;136(25):898-903.
2. Ververs FFT, Smeets OSNM. Betrouwbare leverancier als hoeksteen. Grondstofkeuring vereist nieuw beleid. Pharm Weekbl 2002;137(30):1070-74.
3. Jong de AP, Bogaards MJ, Boom FA. Betrouwbare leverancier als hoeksteen. Kwaliteitsborging van Verpakkingmateriaal. Pharm Weekbl 2002:137;1035-1040.