

## **Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung**

### **■ Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne toxisches Potenzial**

**Stand der Revision: 25.11.2008**

**Die Erläuterungen sind eine Zusammenfassung der Anforderungen pharmazeutischer Regeln. Sie dienen der Information und als Empfehlung und ergänzen die Leitlinie zur Qualitätssicherung „Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne toxisches Potenzial“. Bei der Beschreibung der Prozesse bzw. der Erstellung von Standardarbeitsanweisungen (SOP) sind die Inhalte der Erläuterungen zu berücksichtigen.**

### **Inhaltsübersicht**

- I Herstellung und Prüfung der Rezepturen
  - I-1 Plausibilitätsprüfung der Verordnung
  - I-2 Ausgangsprodukte
    - I-2.1 Hilfsmittel
    - I-2.2 Qualitätsprüfung der Ausgangsprodukte
  - I-3 Herstellung
    - I-3.1 Zuordnung zu den Risikogruppen
      - I-3.1.1 Aseptische Herstellung mit niedrigem Risiko (Risikogruppe 1)
      - I-3.1.2 Aseptische Herstellung mit mittlerem Risiko (Risikogruppe 2)
      - I-3.1.3 Herstellung mit hohem Risiko (Risikogruppe 3)
    - I-3.2 Herstellungsanweisung
    - I-3.3 Hygienemaßnahmen
    - I-3.4 Arbeitsschutzmaßnahmen
  - I-4 Kennzeichnung
  - I-5 Endprüfung
  - I-6 Dokumentation
  - I-7 Verpackung, Lagerung und Transport
- II Ergänzende Maßnahmen – Räumlichkeiten
  - II-1 Raumqualität
  - II-2 Laminar-Airflow Werkbänke (LAFW)
  - II-3 Reinigung und Desinfektion
- III Ergänzende Maßnahmen – Personal
  - III-1 Qualifikation, Schulung, Unterweisung
  - III-2 Hygienemaßnahmen
  - III-3 Arbeitsmedizinische Untersuchung
  - III-4 Validierung des Verfahrens
    - III-4.1 Herstellung
    - III-4.2 Umgebungsprüfungen
- IV Ergänzende Maßnahmen – Reinigung
- V Selbstinspektion
- VI Hilfsmittel/Literatur
- VII Arbeitshilfen

## **I Herstellung und Prüfung der Rezepturen**

### **I-1 Plausibilitätsprüfung der Verordnung**

Die Plausibilität der ärztlichen Verordnung muss überprüft werden. Es ist vorteilhaft, wenn die Gesamtmedikation des Patienten bekannt ist. Unklarheiten sind durch Rücksprache mit dem verordnenden Arzt zu beseitigen (§ 7 Abs. 1 ApBetrO). Neben dem üblichen Rezeptformular empfiehlt sich die Verwendung eines Anforderungsbogens, der die standardisierte Verordnung und Bearbeitung erlaubt.

#### **Die Plausibilitätsprüfung sollte insbesondere umfassen:**

- Name, Vorname des Patienten
- Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten
- Körpergewicht, Körpergröße
- Patientenindividuelle Faktoren, wie z. B. Leber- und Nierenwerte, Diabetes mellitus
- Verordnete Arzneimittel/Wirkstoffe (Art und Menge) und Indikation
- Regeldosierung und daraus resultierende individuelle Dosis
- Angaben zur Trägerlösung (Art und Menge)
- Mögliche Inkompatibilitäten der verwendeten Bestandteile
- Mögliche Instabilitäten
- Applikationsart (Bolus, Kurzinfusion oder Infusion), Applikationssysteme, Applikationszeiten
- Behandlungszeitraum
- Interaktionen

### **I-2 Ausgangsprodukte**

Als Ausgangsprodukte sollten, wenn möglich, für die parenterale Anwendung vorgesehene Fertigarzneimittel (arzneistoffhaltige und Infusionsträgerlösungen) verwendet werden. Die erforderliche pharmazeutische Qualität der Ausgangsstoffe ist nachzuweisen. Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneistoffen und Trägerlösung ist zu prüfen (5).

#### **I-2.1 Hilfsmittel**

Bei der Herstellung werden als Hilfsmittel bevorzugt sterile Einwegartikel verwendet, z. B. Einmalspritzen und Kanülen, Spikes, Adapter, Überleitungssysteme und Verschlusskonen. Auf Medizinprodukten muss eine CE-Kennzeichnung vorhanden sein.

**Spezifikation der verwendeten Behältnisse und Medizinprodukte:**

- Es werden sterile Behältnisse für Parenteralia nach Arzneibuch verwendet. Bevorzugt werden leere oder mit Trägerlösung vorgefüllte Kunststoffbehältnisse, z. B. Einmalspritzen, Infusionsbeutel und -flaschen, Reservoirs für tragbare Pumpen.
- Die pharmazeutische Qualität leerer Behältnisse soll durch ein Prüfzertifikat des Herstellers belegt sein.
- Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel, Trägerlösung und Primärpackmittel ist zu prüfen.
- Nach Befüllung wird die Dichtheit der Behältnisse in geeigneter Weise sichergestellt, z. B. durch einen Kombiverschluss bei Einmalspritzen mit Luer-Lock-Anschluss oder einen elastischen Wiederverschluss bei Infusionsbeuteln.

**Es gilt:**

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

**I-2.2 Qualitätsprüfung der Ausgangsprodukte**

Die verwendeten Fertigarzneimittel werden regelmäßig gemäß § 12 ApBetrO stichprobenweise geprüft (3, 4). Das Ergebnis der Prüfung wird dokumentiert. Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird auf das Kapitel VII „Arbeitshilfen“ hingewiesen.

**Die stichprobenhafte Prüfung der Fertigarzneimittel sollte mindestens umfassen:**

- Farbe
- Klarheit
- Unversehrtheit der Primärbehältnisse
- Verfallsdatum, ggf. Aufbrauchsfrist
- Partikelfreiheit der Lösung

**Es gilt:**

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung der Fertigarzneimittel“

Zur Herstellung der applikationsfertigen Parenteralia aus unsterilen Ausgangsstoffen dürfen nur Substanzen verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist (§ 6 Abs. 1 ApBetrO).

**Es gilt:**

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Ausgangsstoffe“

### **I-3 Herstellung**

Aus der Zuordnung der Zubereitung bzw. des Herstellungsverfahrens zu einer der folgenden Risikogruppen ergeben sich Anforderungen an die Raumqualität im Herstellungsbereich der Apotheke.

#### **I-3.1 Zuordnung zu den Risikogruppen**

##### **Beispiele für die Zuordnung zu den Risikogruppen (nach 1)**

###### **Risikogruppe 1 (niedriges Risiko):**

- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung steriler Produkte aus sterilen Behältnissen in andere sterile Behältnisse mit Hilfe von sterilen Spritzen, Kanülen und Entnahmehilfen; werden Glasampullen verwendet, muss die Kontamination der Zubereitung mit Glaspartikeln ausgeschlossen werden
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung von nicht mehr als drei Einzelkomponenten in das Endbehältnis

###### **Risikogruppe 2 (mittleres Risiko):**

- Manuelle oder automatische Herstellung der Lösungen zur parenteralen Ernährung durch Mischung in sterilen Behältnissen
- Befüllung der Behältnisse mit sterilen Produkten und Entlüftung unter Erhalt der Sterilität und der Unversehrtheit der Zubereitung; die Konnexion eines Infusionsbestecks erfüllt diese Forderung nach Unversehrtheit nicht
- Befüllung der Behältnisse für tragbare Infusionspumpen, die über mehrere Tage Arzneimittel bei Temperaturen zwischen 25 und 40°C applizieren
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung durch Überführung von mehr als drei Einzelkomponenten in das Endbehältnis

###### **Risikogruppe 3 (hohes Risiko):**

- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung aus nicht sterilen Ausgangssubstanzen und anschließender Endsterilisation
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung unter Verwendung ursprünglich steriler Produkte, die außerhalb der Reinraumklasse A gelagert wurden, z. B. Anbrüche

Werden bei der Herstellung Anbrüche verwendet, muss ihre mikrobiologische und physikalisch-chemische Stabilität gewährleistet sein .

##### **I-3.1.1 Aseptische Herstellung mit niedrigem Risiko (Risikogruppe 1)**

Die Anforderungen an den Herstellungsprozess orientieren sich an den Risikogruppen nach der USP-Monographie <797> (1). Das heißt:

- die fertige Zubereitung wird aus handelsüblich erhältlichen, sterilen Fertigarzneimitteln unter Verwendung steriler Medizinprodukte hergestellt
- die Herstellung umfasst nur einfache und möglichst wenige aseptische Arbeitsschritte, die unverzüglich abgeschlossen werden,

- die Arbeitsschritte beschränken sich auf die aseptische Öffnung der Ampullen und die Verwendung steriler Medizinprodukte

### **I-3.1.2 Aseptische Herstellung mit mittlerem Risiko (Risikogruppe 2)**

Die Anforderungen an den Herstellungsprozess orientieren sich an den Risikogruppen nach der USP-Monographie <797> (1). Das heißt:

- die Herstellung mehrerer steriler Zubereitungen in einem Arbeitsgang, die einem Patienten über mehrere Tage oder mehreren Patienten appliziert werden
- die Herstellung der sterilen Zubereitung umfasst mehrere komplexe Arbeitsschritte
- die Herstellung der sterilen Zubereitung dauert ungewöhnlich lange, z. B. aufgrund langwieriger Lösungs- oder Homogenisierungsvorgänge
- die fertige Zubereitung enthält keine Konservierungsmittel und wird über mehrere Tage appliziert

### **I-3.1.3 Herstellung mit hohem Risiko (Risikogruppe 3)**

Die Anforderungen an den Herstellungsprozess orientieren sich an den Risikogruppen nach der USP-Monographie <797> (1). Das heißt:

- die Zubereitung wird aus nicht sterilen Ausgangssubstanzen hergestellt und anschließend sterilisiert
- für die Zubereitung werden ursprünglich sterile Produkte verwendet, die außerhalb der Reinraumklasse A gelagert wurden, z. B. Anbrüche
- es werden offene Systeme verwendet, z. B. wenn nicht sterile Substanzen in offenen Gefäßen vor dem Abfüllen gemischt werden oder wenn Flüssigkeiten offen abgefüllt werden

Lösungen zur parenteralen Applikation, die aus nicht sterilen Ausgangsstoffen hergestellt werden, müssen gemäß den Methoden der Ph. Eur. sterilisiert werden (7, 9).

#### a) Sterilisation im Endbehältnis durch Dampfsterilisation

Wässrige Zubereitungen werden 15 min bei 121°C mit gesättigtem gespanntem Wasserdampf sterilisiert. Während des Sterilisationsverfahrens werden Temperatur und Druck kontrolliert. Eine mikrobiologische Überwachung wird mit geeigneten Bioindikatoren durchgeführt, z. B. *Bacillus stearothermophilus*<sup>1</sup>.

Falls eine Sterilisation im Endbehältnis nicht möglich ist, wird die Filtration durch ein bakterienzurückhaltendes Filter durchgeführt.

#### b) Filtration durch bakterienzurückhaltende Filter

Lösungen werden durch eine bakterienzurückhaltende Membran mit einer Porenweite von 0,22 µm oder weniger filtriert. Der Filter darf nicht länger als jene Zeit verwendet werden, die nach einem Validierungsverfahren mit der Kombination aus Filter und Zubereitung erlaubt ist. Die Integrität des zusammengesetzten Filters wird nach jedem Einsatz geprüft. Geeignete Prüfungen werden je nach Filtertyp und Stadium der Prüfung durchgeführt, z. B. Bubble-Point-Test, Druckhaltetest oder Diffusionsgeschwindigkeitstest. Die verwendete Filtermembran darf nicht inkompatibel zum filtrierenden Arzneimittel reagieren; insbesondere bei Anti-

<sup>1</sup> zu bestellen als 5x2 ml Ampullen bei Merck KgaA, Darmstadt

körper-Zubereitungen ist auf ein Filtersystem mit möglichst geringer Proteinbindung zu achten.

### **I-3.2 Herstellungsanweisung**

Für die verschiedenen Herstellungsverfahren sind allgemeine Herstellungsanweisungen zu erstellen. Dabei sollte nach einem einheitlichen Raster verfahren werden.

#### **Inhalte der Herstellungsanweisung (Muster):**

- Geltungsbereich
- Festlegung der Zuständigkeiten
- Ggf. INN-Name des Wirkstoffes
- Ggf. Bezeichnung des verwendeten Fertigarzneimittels bzw. Ausgangsstoffes
- Ggf. Lagerort und Lagervorschriften des Fertigarzneimittels bzw. Ausgangsstoffes
- Verfahren bei der Zubereitung der Stammlösung
- Ggf. Lagervorschrift für die Stammlösung einschließlich Angaben zur Stabilität (Angabe der Quelle)
- Benötigte Materialien
- Art und Bezeichnung der zu verwendenden Trägerlösung, Applikationssystem
- Verfahren bei der Herstellung der applikationsfertigen Lösung
- Ggf. Sterilisationsmethode und Überprüfung
- Angaben zur Haltbarkeit der applikationsfertigen Lösung (physikalisch-chemische und mikrobiologische Stabilität berücksichtigen; Angabe der Quelle)
- Endprüfung
- Art der Verpackung
- Art der Kennzeichnung (Musteretikett)

Aus den Daten der Verschreibung und der allgemeinen Herstellungsanweisung wird ggf. die individuelle Herstellungsanweisung erstellt.

### **I-3.3 Hygienemaßnahmen**

Während der Herstellung darf nur die unbedingt notwendige Zahl Mitarbeiter im Herstellungsraum anwesend sein. Es müssen geeignete Hygienemaßnahmen getroffen werden, die das Risiko einer Kontamination der Produkte mit Keimen und Partikeln minimieren und die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels nach den Arzneibuchanforderungen im Sinne von Sterilität gewährleisten. Für die erforderlichen Hygienemaßnahmen bei der aseptischen Herstellung ist eine Standardarbeitsanweisung zu erstellen.

Die Oberflächen unsteriler Gegenstände sollen vor Einbringen in die Laminar-Airflow Werkbank mit einem geeigneten Desinfektionsmittel desinfiziert werden. Bei Einbringen der Fertigarzneimitteln sind die Konnexionsstellen zu desinfizieren. Es ist auf die ausreichende Einwirkzeit zu achten. Für Oberflächen geeignet sind z. B. Ethanol 80 % (V/V), Isopropylalkohol 70 % (V/V), sporenfiltriert, oder andere Oberflächendesinfektionsmittel (8). Es muss sichergestellt sein, dass das Desinfektionsmittel nicht in das Füllgut migriert.

### **I-3.4 Arbeitsschutzmaßnahmen**

#### *Gefahrstoffverzeichnis*

Der Arbeitgeber ist nach § 7 Abs. 8 GefStoffV verpflichtet, ein Verzeichnis zu führen, in dem alle in der Apotheke verwendeten Gefahrstoffe mit Gefahrensymbol, R- und S-Sätzen, Mengbereich und Standort sowie ggf. EG-Nummer aufgelistet sein müssen. Zu jedem Gefahrstoff muss außerdem das aktuelle Sicherheitsdatenblatt vorhanden sein.

Das Gefahrstoffverzeichnis sowie die Sicherheitsdatenblätter müssen allen Mitarbeitern zugänglich sein.

#### *Gefährdungsbeurteilung*

Werden bei der Herstellung applikationsfertiger Parenteralia Ausgangsstoffe mit gefährlichen Eigenschaften verwendet, müssen das Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG), die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV), sowie der Betriebssicherheitsverordnung (BetrSichV) beachtet werden.

Der Arbeitgeber ist nach § 7 Abs. 1 GefStoffV verpflichtet, vor Aufnahme der Tätigkeiten eine Gefährdungsbeurteilung vorzunehmen und die erforderlichen Schutzmaßnahmen zu treffen. Potenziell gefährlich können bei der Herstellung der Parenteralia das Einatmen von Stäuben (inhalative Gefährdung) und die Kontamination der Haut (dermale Gefährdung) sein. Für die Tätigkeiten sind Schutzmaßnahmen entsprechend dem Schutzstufenkonzept der GefStoffV festzulegen. Beim Umgang mit brennbaren Flüssigkeiten, wie z. B. bestimmte Desinfektionsmittel, besteht potenzielle Brand- und Explosionsgefahr. Die zu treffenden Schutzmaßnahmen sind im Explosionsschutzdokument (§ 6 BetrSichV) festzulegen.

Angaben zu den Gefahrstoffen können den Sicherheitsdatenblättern entnommen werden, die entweder vom Lieferanten der Ausgangsstoffe mitgeliefert werden oder von der entsprechenden CD-ROM des PHAGRO oder aus dem Internet heruntergeladen werden können. Eine Hilfestellung bei der Durchführung der Gefährdungsbeurteilung bieten die Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer zur Umsetzung der Gefahrstoffverordnung in Apotheken (12).

#### *Betriebsanweisung*

Auf Grundlage der Gefährdungsbeurteilung hat der Arbeitgeber schriftlich arbeitsplatz-, arbeitsbereichs- oder tätigkeitsbezogene Betriebsanweisungen zu erstellen.

**Die Betriebsanweisung muss unter anderem die folgende Punkte enthalten:**

- Informationen über die Gefahrstoffe
- Informationen über potenzielle Gefahren, die bei Tätigkeiten mit den Gefahrstoffen auftreten können
- Informationen über angemessene Vorsichtsmaßregeln und Schutzmaßnahmen
  - Allgemeine Schutzmaßnahmen
  - Hygienevorschriften
  - Maßnahmen zur Expositionsverhütung
  - Informationen zum Tragen und Benutzen von Schutzausrüstungen und Schutzkleidung
  - Maßnahmen zum Explosionsschutz
- Maßnahmen bei Betriebsstörungen, Unfällen und Notfällen

Die Betriebsanweisung ist in einer für die Beschäftigten verständlichen Form und Sprache abzufassen und an geeigneter Stelle in der Arbeitsstätte bekannt zu machen und zur Einsichtnahme auszulegen oder auszuhängen. Die Betriebsanweisung ist zu erneuern, wenn die Gefährdungsbeurteilung aufgrund von Änderungen in Art, Menge oder Umfang der Tätigkeit aktualisiert wurde (10, 11). Angaben über erforderliche Arbeitsschutzmaßnahmen können bei Tätigkeiten mit entsprechenden Substanzen auch in der Herstellungsanweisung dokumentiert werden.

Zur Unterweisung der Mitarbeiter siehe Kapitel III-1.

#### **I-4 Kennzeichnung**

Die hergestellten Produkte müssen vor der Abgabe in gut lesbarer und dauerhafter Schrift unter Berücksichtigung von § 14 ArbZustG gekennzeichnet werden (3, 4). Die Angaben werden auf Etiketten gedruckt, die dauerhaft auf die Primärpackmittel aufgebracht werden. Bei der Auswahl der Etiketten sollte darauf geachtet werden, dass die Klebstoffe der Etiketten nicht in das Primärpackmittel permeieren.

**Kennzeichnung der Arzneimittel:**

- Name und Anschrift der herstellenden Apotheke
- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Ggf. Name der anfordernden Praxis bzw. Krankenhausstation
- Bezeichnung des Arzneimittels
- Alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge
- Ggf. Antioxidanzien, Stabilisatoren, Konservierungsstoff
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art und ggf. Dauer der Applikation
- Ggf. Anwendungshinweise
- Lagerungshinweise
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Ggf. Datum und Uhrzeit der vorgesehenen Applikation
- Verwendbarkeitsfrist
- Sonstige qualitätssichernde Hinweise, z. B. zum Transport (Kühlkette)
- Ggf. Herstellungsnummer der Dokumentation (zur einwandfreien Identifizierung)

Im Falle sehr kleiner Primärverpackungen, z. B. Spritzen, ist es zulässig, Mindestangaben zu machen und das vollständige Etikett auf die Sekundärverpackung aufzukleben. Die Sekundärverpackung soll auch Lichtschutz gewährleisten, sofern notwendig.

**Mindestangaben auf dem Primärpackmittel, wenn weitere Angaben aus Platzgründen nicht möglich:**

- Name des Patienten
- Wirksame Bestandteile nach Art und Menge
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Verwendbarkeitsfrist

Bei der Kennzeichnung der Lösungen sollten standardisierte Etiketten verwendet werden, um Therapiefehlern vorzubeugen. Mit den an der Versorgung der Patienten beteiligten Personen sollten die Gestaltung und die zu verwendenden Maßeinheiten abgestimmt werden.

**I-5 Endprüfung**

Bei der rezepturmäßigen Zubereitung kann von der Prüfung des Endproduktes abgesehen werden, sofern die Qualität durch das Herstellungsverfahren gewährleistet ist (§ 7 ApBetrO). Gleichwohl sollte die Endprüfung die folgenden Sachverhalte berücksichtigen.

**Möglichkeiten der Endprüfung (1):**

- Prüfung auf Unversehrtheit des Behältnisses
- Sichtprüfung des Arzneimittels, z. B. Farbe, Klarheit, Abwesenheit sichtbarer Partikel, Phasentrennung, Verklumpung
- Kontrolle der Berechnungen durch eine zweite Person
- Wägung von Stichproben

**Inbesondere ist zu prüfen:**

- Übereinstimmung der Angaben zum Patienten auf dem Etikett mit der ärztlichen Verschreibung/Anforderung
- Übereinstimmung der Angaben zum Arzneistoff auf dem Etikett mit der ärztlichen Anforderung bzw. der Herstellungsvorschrift
- Wahl der richtigen Trägerlösung nach Art und Menge
- Wahl des richtigen Behältnisses
- Falls erforderlich, Hinweis auf Verwendung eines Filters, Lichtschutzbesteckes oder PVC-freien Besteckes
- Vollständigkeit der Etikettierung
- Lagerbedingungen

Eine nach Risikogruppen unterteilte Auflistung möglicher Endproduktprüfungen findet sich in (1).

Die Sichtprüfung sowie die Prüfung auf Unversehrtheit des Behältnisses sollte bei nicht sofort abgegebenen Zubereitungen erneut direkt vor der Ausgabe erfolgen (1). Die Lichtschutzverpackung sollte sich dann zerstörungsfrei öffnen lassen.

**I-6 Dokumentation**

Die Sicherstellung der Arzneimittelqualität erfordert die umfassende Dokumentation (schriftlich oder elektronisch) der Herstellung und Prüfung. Verfahren, Umfang, Ergebnisse und Datum der Prüfungen sind im Prüfprotokoll anzugeben. Analog § 22 ApBetrO sollten die Daten mindestens fünf Jahre archiviert werden (3, 4).

**Die Dokumentation umfasst mindestens:**

- Kopie der Verordnung/Anforderung des Arztes
- Name, Vorname des Patienten, Geburtsdatum
- Körpergewicht, -größe
- Bezeichnung des hergestellten Arzneimittels
- Alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge
- Ggf. Antioxidanzien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe
- Ggf. Dauer der Applikation
- Bezeichnung der verwendeten Fertigarzneimittel nach Art und Menge, Chargen-Bezeichnung, Verfallsdatum
- Ggf. Wägeprotokoll

- Darreichungsform
- Apothekeninterne Herstellungsnummer
- Dokumentation der Sterilisationsmethode, ggf. Temperatur-Druck-Kurve, Ergebnis des Bubble-Point-Testes
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Lagerungshinweise
- Verwendbarkeitsdatum bzw. -zeitraum
- Angaben zur Endprüfung (siehe Kapitel I-5)
- Name und Unterschrift des herstellenden pharmazeutischen Mitarbeiters
- Freigabe, Unterschrift des verantwortlichen Apothekers

Es wird empfohlen, einen Ausdruck des für das hergestellte Produkt verwandten Etiketts der Dokumentation beizufügen. Die gesonderte Auflistung der auf dem Etikett enthaltenen Informationen, die auch in der Herstellungsdocumentation zu machen sind, ist dann nicht erforderlich.

### **I-7 Verpackung, Lagerung und Transport**

Applikationsfertige Parenteralia sollten einzeln flüssigkeitsdicht verpackt werden. Vorzugsweise sollten Primärpackmittel aus Kunststoff verwendet werden, sofern nicht Inkompatibilitäten zwischen den Rezepturbestandteilen und dem Kunststoff auftreten. Die Angaben auf dem Etikett müssen deutlich lesbar sein.

Die Kühlung ist zu bevorzugen, wenn es die physikalisch-chemische Stabilität der Zubereitung zulässt. Bei längeren Lagerungszeiten muss die physikalisch-chemische und mikrobiologische Stabilität für den gesamten Zeitraum gewährleistet sein. Falls erforderlich, müssen die Zubereitungen darüber hinaus lichtgeschützt gelagert werden.

Anbrüche von Fertigarzneimitteln müssen kontaminationsgeschützt und hinsichtlich der physikalisch-chemischen Stabilität im entsprechenden Temperaturbereich gelagert und mit dem Anbruchdatum und ggf. Uhrzeit gekennzeichnet werden. Die Verwendbarkeit nach Anbruch muss schriftlich mit Angabe der Quelle festgelegt werden.

#### **Kennzeichnung der Transportbehältnisse:**

- Name und Adresse des Patienten oder der Praxis bzw. Krankenhausstation
- Ggf. Etikett: „Kühlschrankware“
- Ggf. Etikett: „Vorsicht Glas“ sowie eine Anweisung für den Fall des Bruchs

### **II Ergänzende Maßnahmen – Räumlichkeiten**

Es wird darauf hingewiesen, dass die nachfolgend aufgelisteten Anforderungen an die Räumlichkeiten, an die Raumqualität sowie an die Laminar-Airflow Werkbänke (LAFW) lediglich orientierenden Charakter haben. Im Bedarfsfall müssen die einschlägigen Vorschriften herangezogen werden (1, 2, 3, 4).

Die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia erfordert die Erfüllung besonderer infrastruktureller Voraussetzungen.

**Mindestanforderungen an die Räumlichkeiten:**

- Wände, Decken, Fußböden und Arbeitsflächen müssen glatte Oberflächen haben und gut zu reinigen bzw. zu desinfizieren sein.
- Bodenbeläge sollten fugenlos sein.
- Bei Einsatz von Belüftungsanlagen müssen Filter angemessener Wirksamkeit, z. B. HEPA-Filter, verwendet werden.
- Waschbecken und Abflüsse sollten im kontrollierten Bereich nicht vorhanden sein.

Die Räumlichkeiten sollten nicht von Unbefugten betreten werden. Fenster und Türen sind während der Herstellung geschlossen zu halten.

**II-1 Raumqualität**

Die Anforderungen an die Reinheit des Raumes (Zahl der Partikel in der Luft / Mikroorganismen) orientieren sich am PIC/S-Leitfaden (2). Alle kritischen Arbeitsschritte müssen in einem Bereich der Reinraumklasse A (LAFW) durchgeführt werden. Hinsichtlich der Anforderungen an den die Werkbank umgebenden Raum wird nach dem Kontaminationsrisiko bei der Herstellung unterschieden.

Sofern die Präparate im Isolator oder in der Laminar-Airflow Werkbank (Reinraumklasse A) hergestellt werden, muss der Raum mindestens die Reinraumklasse D haben. Werden Zubereitungen gemäß Risikogruppe 2 in der Laminar-Airflow Werkbank hergestellt oder werden Anbrüche verwendet, ist ein Reinraum der Klasse C erforderlich.

Der Zugang in den kontrollierten Bereich sollte über einen Raum mit Schleusenfunktion geschehen. Im Schleusenbereich ist die spezielle Bereichskleidung anzulegen und eine hygienische Händedesinfektion vorzunehmen. Es muss sichergestellt sein, dass die Türen der Schleuse nicht gleichzeitig geöffnet werden können. Wenn möglich, sollte Material getrennt vom Personal eingeschleust werden.

**II-2 Laminar-Airflow Werkbänke (LAFW)**

LAFW sind sachgerecht aufzustellen, zu betreiben, zu prüfen und gemäß den Herstellerangaben regelmäßig zu warten.

LAFW sollten vorzugsweise kontinuierlich in Betrieb sein. Ist dies nicht der Fall, muss eine ausreichende Vorlaufzeit entsprechend den Herstellerangaben gewährt werden, um die erforderlichen Reinraumbedingungen zu erreichen.

Die Reinigung und Desinfektion der LAFW muss nach einem schriftlich festgelegten Plan durchgeführt werden. Die Werkbank sollte nur mit Desinfektionsmitteln behandelt werden, die vom Hersteller empfohlen werden.

### **II-3 Reinigung und Desinfektion**

Alle Bereiche sind nach schriftlich festgelegten Reinigungs- und Desinfektionsplänen regelmäßig zu reinigen. Die kritischen Bereiche sollten vom Personal gereinigt werden, das im Herstellungsbereich tätig ist. Für Oberflächen geeignet sind z. B. Ethanol 80% (V/V), Isopropylalkohol 70% (V/V), sporenfiltriert, oder andere Oberflächendesinfektionsmittel (8).

## **III Ergänzende Maßnahmen – Personal**

### **III-1 Qualifikation, Schulung, Unterweisung**

Werden Tätigkeiten mit Gefahrstoffen durchgeführt, müssen die Mitarbeiter gemäß § 14 Abs. 2 GefStoffV anhand der Betriebsanweisung über die auftretenden Gefahren, die Einhaltung der getroffenen Schutzmaßnahmen und das Tragen persönlicher Schutzausrüstung unterwiesen werden. Die Unterweisung ist vor Aufnahme der Tätigkeit mündlich und arbeitsplatzbezogen durchzuführen und mindestens einmal jährlich zu wiederholen.

Darüber hinaus muss bei im Rahmen dieser Unterweisung auch eine allgemeine arbeitsmedizinisch-toxikologische Beratung erfolgen, in der die Mitarbeiter über Angebotsuntersuchungen im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen informiert und auf besondere Gesundheitsgefahren bei Tätigkeiten mit bestimmten Gefahrstoffen hingewiesen werden müssen. Zeitpunkt und Gegenstand der Unterweisungen sind schriftlich festzuhalten und vom Unterwiesenen durch Unterschrift zu bestätigen.

Die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia darf nur von geschultem pharmazeutischem Personal durchgeführt werden (1).

Der Ersteinweisung der Mitarbeiter muss größte Aufmerksamkeit gewidmet werden, z. B. durch praktische Übungen zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia, die nicht für die Anwendung bestimmt sind.

Die Qualifikation der Mitarbeiter sollte in regelmäßigen Abständen (mindestens einmal jährlich) durch interne und ggf. externe Schulungen erhalten werden. Die Schulungsmaßnahmen sollten dokumentiert werden.

#### **Mögliche Themen für Schulungen/Unterweisungen:**

- Berechnung parenteraler Zubereitungen
- Wirkungen und Nebenwirkungen der Inhaltsstoffe
- Räumlichkeiten, Ausstattung (Geräte, Hilfsmittel) – Funktionsweise, Pflege, Reinigung, Kontaminationsrisiken in Reinräumen
- Aseptische Arbeitstechniken und Hygiene
- Sterilisationsverfahren
- Verhalten bei Bruch oder Unfällen

### III-2 Hygienemaßnahmen

#### Qualitätssichernde Hygienemaßnahmen:

- Für die Personalhygiene ist eine Anweisung zu erstellen, in die die Mitarbeiter einzuweisen sind.
- Der Herstellungsbereich ist nur mit spezieller, keimarmer und partikelfreier Bereichskleidung mit langen Ärmeln und eng anliegenden Bündchen sowie geeigneten Schuhen zu betreten. Eine Kopfbedeckung muss Haar und ggf. Bart vollständig abdecken. Es sind sterile Einmalhandschuhe sowie eine OP-Maske anzulegen. Schmuck und Uhren sind vor der Handreinigung abzulegen.
- Die Reinigung der Hände wird als hygienische Händedesinfektion vorgenommen.
- Die spezielle Bereichskleidung sollte täglich gewechselt werden.

### III-3 Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen

Der Arbeitgeber hat den Mitarbeitern arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen anzubieten, wenn Tätigkeiten mit Gefahrstoffen, die CMR<sub>f</sub> (Kat. 1, 2)-Eigenschaften aufweisen, durchgeführt werden.

#### Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potenzial“

Hat sich ein Beschäftigter eine Erkrankung zugezogen, die auf Tätigkeiten mit Gefahrstoffen zurückzuführen sein kann, ist ihm unverzüglich die arbeitsmedizinische Untersuchung nach § 15 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 GefStoffV anzubieten.

### III-4 Validierung des Verfahrens

Die Sterilität einer Zubereitung kann nicht durch eine Prüfung sichergestellt werden; Sterilität muss durch die Anwendung eines geeigneten und validierten Herstellungsverfahrens gewährleistet werden. Das Sterilisationsverfahren muss entsprechend der Zubereitung ausgewählt werden, um die Wirksamkeit des Verfahrens sowie die Stabilität der Zubereitung zu sichern. Zusätzlich muss das Verfahren validiert werden, bevor es in der Praxis angewendet wird. Eine Revalidierung wird immer dann durchgeführt, wenn erhebliche Änderungen stattgefunden haben, z. B. im Sterilisationsverfahren (7, 9), aber mindestens einmal jährlich für Tätigkeiten, die der Risikogruppe 1 oder 2 zugeordnet werden, und halbjährlich bei Tätigkeiten der Risikogruppe 3 (1).

### III-4.1 Herstellung

#### Validierungsverfahren

- Für jede Produktgruppe sollte eine geeignete Simulation erarbeitet werden (Beispiele finden sich in der USP [1]).
- Die Simulation des Herstellungsprozesses mit sterilem Nährmedium sollte am Ende eines Arbeitstages durchgeführt werden.
- Als Flüssignährmedium wird Sojapepton-Caseinpepton nach Ph. Eur. empfohlen.
- Die befüllten Behältnisse werden 14 Tage bei 30-35 °C bebrütet und dürfen nach diesem Zeitraum keine Trübung aufweisen.
- In einem Validierungsverfahren ist eine dem Produktionsumfang angemessene Zahl von Produktsimulationen zuzubereiten.
- Als Eingangvalidierung für jeden neuen Mitarbeiter dürfen in mindestens drei aufeinander folgenden Validierungsverfahren keine Kontaminationen der Testansätze nachgewiesen werden.
- Bei der Revalidierung dürfen in einem Validierungsverfahren keine Kontaminationen der Testansätze nachgewiesen werden.
- Wird eine Kontamination festgestellt, ist eine erneute Eingangvalidierung erforderlich.

### III-4.2 Umgebungsprüfungen

Die Umgebungsbedingungen während der Herstellung sollten nach einem festgelegten Prüfplan regelmäßig überprüft werden. Die Prüfungsintervalle sind in Abhängigkeit vom Herstellungsumfang festzulegen. Hinweise zu Prüfungsintervallen sind dem PIC/S-Leitfaden (2) zu entnehmen. Besondere Aufmerksamkeit bei den Umgebungsprüfungen sollte dabei auf Luft, kritische Oberflächen und Personal (Finger) gelegt werden. Für die Oberflächen- und Personaluntersuchungen eignen sich Abklatschtests. Für die Luftuntersuchung können Sedimentationsplatten als halbquantitative Methode verwendet werden. Die Ergebnisse der Umgebungsprüfungen sind zu dokumentieren und regelmäßig zu überprüfen, um negative Abweichungen im Sinne einer unerwünschten Erhöhung der Keimbelastung rechtzeitig feststellen und geeignete Maßnahmen einleiten zu können.

#### Vorschlag für Probennahmen bei Umgebungsprüfungen

- Luft: Sedimentationsplatten (Ø 90 mm, Expositionszeit der Arbeitsdauer entsprechend)
- Kritische Oberflächen: Abklatschplatten (Ø 55 mm)
- Personal (Finger, Bereichskleidung): Abklatschplatten (Ø 55 mm)

Als Nährmedium eignet sich Agarmedium mit Caseinpepton und Sojapepton. Die Abklatschplatten sollten Zusätze enthalten, um antimikrobiell wirkende Stoffe zu neutralisieren. Die Bebrütung sollte 5 Tage bei Raumtemperatur (Pilze) und anschließend 3 Tage bei 30 bis 35 °C erfolgen. Die koloniebildenden Einheiten werden ausgezählt und je Platte bzw. Expositionszeit ausgewertet.

Die Umgebungsbedingungen werden durch ein Basismonitoring qualifiziert. Dazu wird eine angemessene Zahl repräsentativer Messpunkte definiert und über einen begrenzten Zeitraum mindestens zehn Messwerte pro Messpunkt genommen. Anhand der Mittelwerte können kritische Stellen evaluiert werden. Ziel-, Warn- und Aktionsgrenzen sollten auf Grundla-

ge der empfohlenen Grenzen der mikrobiologischen Kontamination des PIC/S-Leitfadens festgelegt werden (2).

	Empfohlene Grenzen <sup>1</sup> für mikrobiologische Kontamination nach (2)			
Reinraum- klasse	Luftkeimsamm- lung (KBE/m <sup>3</sup> )	Sedimentationsplat- ten (Luft) Ø 90 mm (KBE/4h)	Abklatschplatten Oberfläche Ø 55 mm (KBE/Platte)	Abklatschplatten Handschuhe, 5 Finger (KBE/Hand- schuh)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

<sup>1</sup> Durchschnittswerte

Nach Festlegung der Prüffrequenz durch den verantwortlichen Apotheker wird ein Plan für die laufenden Prüfungen (Routinemonitoring) erstellt.

#### IV Ergänzende Maßnahmen – Reinigung

Das mit der Reinigung beauftragte Personal muss eine geeignete Schulung durchlaufen. Diese Schulung sollte die Besonderheiten der sterilen Herstellung und die daraus resultierenden Anforderungen für das Reinigungspersonal zum Inhalt haben. Eine Hygieneanweisung für den Herstellungsbereich ist zu erstellen.

##### Inhalt der Hygieneanweisung:

- Geltungsbereich
- Festlegung der Zuständigkeiten
- Personalhygiene (Hygieneplan) (siehe Kapitel III-2)
- Raumhygiene (Reinigungs- und Desinfektionsplan)
- Liste der verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel mit Angabe der erforderlichen Konzentration und Reinigungsgeräte

#### V Selbstinspektion

Der Arbeitsbereich (Räume, Ausstattung, Personal, Validierung usw.) zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia ohne toxisches Potential sollte durch eine Selbstinspektion regelmäßig überprüft werden. In Anlehnung an den Fragebogen zur Zytostatikaherstellung (11) können die Kriterien in Form einer Liste zusammengestellt werden, die z. B. einmal jährlich die Grundlage der Überprüfung ist.

#### VI Hilfsmittel/Literatur

- (1) The United States Pharmacopoe and National Formulary – USP 31/NF 26. National Publishing, Philadelphia, PA 2008.

- (2) Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme (PIC/S): PIC/S-Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-3, October 2008. <http://www.picscheme.org/publication.php?p=guides>
- (3) Pfeil, D., Pieck, J., Blume, H.: Apothekenbetriebsordnung. Kommentar mit Textsammlung. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn in der jeweils gültigen Fassung.
- (4) Cyran, W., Rotta, C.: Apothekenbetriebsordnung – Kommentar. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart in der jeweils gültigen Fassung.
- (5) Trissel, L.: Handbook on Injectable Drugs. 15<sup>th</sup> ed. American Society of Health System Pharmacists®.
- (6) Schorn, G.: Medizinproduktrecht. Recht-Materialien-Kommentar. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, in der jeweils gültigen Fassung.
- (7) Kramer, A., Assasian, O. (Hrsg.): Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung. Thieme-Verlag, Stuttgart 2008.
- (8) Desinfektionsmittelkommission im VAH (Hrsg): Desinfektionsmittelliste des VAH. Stand: 01.01.2008, mph-Verlag GmbH, Wiesbaden 2008.
- (9) Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) in der aktuellen Fassung.
- (10) Stapel, U.: Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilung. Arbeitsschutz in Apotheken beim Umgang mit Gefahrstoffen. 7. Auflage. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2008.
- (11) Gebler, H., Diedrich, R.: Gifte und gefährliche Stoffe – praxisnah. 3. Aufl., Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2008.
- (12) Handlungshilfen der Bundesapothekerkammer zur Umsetzung der Gefahrstoffverordnung in Apotheken. <http://www.abda.de>

## **VII Arbeitshilfen**

### **FORMBLATT**

- Prüfprotokoll für nicht in der Apotheke hergestellte Fertigarzneimittel gemäß § 12 ApBetrO