

Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

■ Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B

Stand der Revision: 08.05.2012

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 CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B“. 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 Prüfung der Verordnung auf Plausibilität
 - I-2 Ausgangsstoffe
 - I-2.1 Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung
 - I-2.2 Prüfung der Qualität der Ausgangsstoffe
 - 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 Herstellungsprotokoll
 - I-6 Endprüfung
 - 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 Validierung des Verfahrens
 - III-3.1 Herstellung
 - III-3.2 Umgebungsprüfungen
- IV Ergänzende Maßnahmen – Reinigung
- V Selbstinspektion
- VI Hilfsmittel/Literatur
- VII Arbeitshilfen

I Herstellung und Prüfung der Rezepturen

I-1 Prüfung der Verordnung auf Plausibilität

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 Prüfung auf Plausibilität gemäß § 7 Abs. 1b in Verbindung mit § 35 Abs. 6 ApBetrO 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 Dosierung
- Angaben zur Trägerlösung (Art und Menge)
- Applikationsart (Bolus, Kurzinfusion oder Infusion), Applikationssysteme, Applikationszeiten, Applikationsparameter
- Behandlungszeitraum
- Mögliche Inkompatibilitäten der verwendeten Ausgangsstoffe und Primärpackmittel
- Mögliche Instabilitäten der Lösung
- Interaktionen
- Haltbarkeit der Lösung

Die Plausibilitätsprüfung ist gemäß § 7 Abs. 1b ApBetrO von einem Apotheker zu dokumentieren.

I-2 Ausgangsstoffe

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

I-2.1 Hilfsmittel zur Herstellung und Anwendung

Bei der Herstellung werden als Hilfsmittel bevorzugt sterile Einwegartikel verwendet, die unter Berücksichtigung mikrobiologischer Qualitätsaspekte und hinsichtlich des geforderten Arbeitsschutzes geeignet sind. Auf Medizinprodukten muss eine CE-Kennzeichnung vorhanden sein.

Zur Herstellung der Arzneimittel dürfen gemäß § 13 ApBetrO nur primäre Verpackungsmaterialien verwendet werden, die gewährleisten, dass die Arzneimittel vor physikalischen, mik-

robiologischen oder chemischen Veränderungen geschützt sind und die für den beabsichtigten Zweck geeignet sind.

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 CE-Kennzeichen oder ein Prüfzertifikat des Herstellers belegt sein.
- Auf Inkompatibilitäten zwischen Arzneimittel, Trägerlösung und Primärpackmittel ist zu prüfen.
- Nach Befüllung wird die Dichtigkeit der Behältnisse in geeigneter Weise sichergestellt, z. B. durch einen Kombiverschluss bei Einmalspritzen mit Luer-Lock-Anschluss oder einen elastischen Wiederverschluss bei Infusionsbeuteln. Unter der Werkbank ist visuell auf Dichtigkeit zu prüfen.

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Prüfung und Lagerung der Primärpackmittel“

I-2.2 Prüfung der Qualität der Ausgangsstoffe

Zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren pharmazeutische Qualität nachgewiesen ist.

Die verwendeten Fertigarzneimittel werden regelmäßig gemäß § 12 ApBetrO stichprobenweise geprüft (3, 4). Das Ergebnis der Prüfung wird dokumentiert. Hinsichtlich der Gestaltung des Prüfprotokolls wird exemplarisch auf das Formblatt (siehe 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 und apothekenpflichtigen Medizinprodukte“

Werden zur Herstellung Ausgangsstoffe verwendet, die nicht Fertigarzneimittel sind, gelten die Vorgaben gemäß § 6 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 steriler Spritzen, Kanülen und Entnahmehilfen; werden Glasampullen verwendet, muss die Kontamination der Zubereitung mit Glasparkeln 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 Ausgangsstoffen und anschließender Endsterilisation
- Herstellung der Zubereitungen zur parenteralen Anwendung unter Verwendung ursprünglich steriler Produkte, die außerhalb der Reinraumklasse A gelagert wurden, z. B. Anbrüche

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
- intrathekale Applikation

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*¹.

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.

¹ zu bestellen als 5x2 ml Ampullen bei Merck KgaA, Darmstadt

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 Gasdiffusionstest. Die verwendete Filtermembran muss mit dem zu filtrierenden Arzneimittel kompatibel sein; insbesondere bei Antikörper-Zubereitungen ist auf ein Filtersystem mit möglichst geringer Proteinbindung zu achten.

I-3.2 Herstellungsanweisung

Gemäß § 7 Abs. 1a ApBetrO sind für die verschiedenen Herstellungsverfahren allgemeine Herstellungsanweisungen zu erstellen und von einem Apotheker der Apotheke zu unterschreiben. Dabei sollte nach einem einheitlichen Raster verfahren werden.

Inhalte der allgemeinen 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, inkl. Dichtigkeitsprüfung
- Art der Verpackung
- Art der Kennzeichnung (Musteretikett)

Aus den Daten der Verschreibung und der allgemeinen Herstellungsanweisung wird gemäß § 7 Abs. 1a ApBetrO die individuelle Herstellungsanweisung erstellt und vom Apotheker freigegeben. Gemäß § 35 Abs. 6 ApBetrO muss die Herstellungsanweisung auch die Kontrolle der Berechnungen, der Einwaagen und der einzusetzenden Ausgangsprodukte durch eine zweite Person oder durch ein validiertes elektronisches Verfahren vorsehen.

I-3.3 Hygienemaßnahmen

Während der Herstellung darf nur die unbedingt notwendige Zahl Mitarbeiter im Herstellungsraum anwesend sein. Gemäß § 4a ApBetrO müssen geeignete Hygienemaßnahmen für Räume und Personal getroffen werden, die das Risiko der Kontamination der Produkte mit Keimen und Partikeln minimieren und die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels nach den Arzneibuchanforderungen im Sinne von Sterilität gewährleisten. Für die erforderli-

chen 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. Unter der Werkbank sind mindestens 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 § 6 Abs. 10 GefStoffV verpflichtet, ein Verzeichnis über sämtliche Gefahrstoffe mit Angaben zu Piktogrammen, Signalwort, H- und P-Sätzen, Mengenbereich und Standort zu führen, und auf das entsprechende Sicherheitsdatenblatt zu verweisen.

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 § 6 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 §§ 8 bis 10 GefStoffV festzulegen.

Beim Umgang mit brennbaren Flüssigkeiten, wie z. B. bestimmten Desinfektionsmitteln, besteht potenziell Brand- und Explosionsgefahr. Die zu treffenden Schutzmaßnahmen sind im Explosionsschutzdokument festzulegen (§ 6 BetrSichV).

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 sind die Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen (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 Vorsichtsmaßnahmen und Schutzmaßnahmen
 - Allgemeine Schutzmaßnahmen
 - Hygienevorschriften
 - Maßnahmen zur Expositionsverhütung
 - Informationen zum Tragen und Benutzen von Schutzausrüstungen und Schutzkleidung (Persönliche Schutzausrüstung – PSA)
- 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 ApBetrO gekennzeichnet werden (3, 4). Die erforderlichen 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 Produkt permeieren. Ein Hinweis auf die Eignung von Klebstoffen gibt beispielsweise die ISEGA-Zulassung (Unbedenklichkeitserklärung für Lebensmittelverpackungen).

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. Antioxidantien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, bzw. Name des Fertigarzneimittels
- Inhalt nach Gewicht, Rauminhalt oder Stückzahl
- Art und ggf. Dauer der Applikation (Gebrauchsanweisung)
- Ggf. Anwendungshinweise, z. B. Anwendung über einen Steril- und/oder Partikelfilter
- Lagerungshinweise
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Ggf. Datum und Uhrzeit der vorgesehenen Applikation
- Aufbrauchsfrist
- 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, sofern erforderlich, Lichtschutz gewährleisten.

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

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

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 Herstellungsprotokoll

Gemäß § 7 Abs. 1c ApBetrO ist die Herstellung des Arzneimittels von der herstellenden Person zu dokumentieren (schriftlich oder elektronisch).

Die Dokumentation umfasst mindestens:

- Kopie der Verordnung bzw. Anforderung des Arztes
- Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten
- Körpergewicht, Körpergröße
- Ergebnis der Plausibilitätsprüfung

- Bezeichnung des hergestellten Arzneimittels
- Alle wirksamen Bestandteile nach Art und Menge, ggf. Antioxidantien, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe
- Ggf. Bezeichnung der verwendeten Fertigarzneimittel nach Art und Menge, Chargen-Bezeichnung, Verfallsdatum
- Darreichungsform
- Art und ggf. Dauer der Applikation (Gebrauchsanweisung)
- Ggf. Wägeprotokoll
- Ergebnisse der Inprozesskontrollen, soweit vorgesehen
- Apothekeninterne Herstellungsnummer
- Dokumentation der Sterilisationsmethode, ggf. Temperatur-Druck-Kurve, Ergebnis des Bubble-Point-Tests
- Datum und Uhrzeit der Herstellung
- Lagerungshinweise
- Verwendbarkeitsdatum bzw. -zeitraum
- Name des herstellenden pharmazeutischen Mitarbeiters

Es wird empfohlen, einen Ausdruck des für das hergestellte Arzneimittel 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. Analog § 22 ApBetrO sollten die Daten mindestens fünf Jahre archiviert werden (4, 5).

I-6 Endprüfung

Bei der rezepturmäßigen Zubereitung kann von der Prüfung des Endproduktes abgesehen werden, sofern die Qualität durch das Herstellungsverfahren, die organoleptische Prüfung und soweit vorgesehen, durch die Ergebnisse der Inprozessprüfungen gewährleistet ist (§ 7 Abs. 2 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 oder validiertes elektronisches Verfahren
- Wägung von Stichproben

Insbesondere ist zu prüfen:

- Übereinstimmung der Angaben über den Patienten auf dem Etikett mit der ärztlichen Verschreibung bzw. Anforderung
- Übereinstimmung der Angaben über den 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 Ergebnisse der Endprüfung sowie die Freigabe des Apothekers sind zu dokumentieren, z. B. auf dem Herstellungsprotokoll.

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 Anbruchsdatum 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 besondere infrastrukturelle Voraussetzungen. Gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO ist die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia in einem separaten Raum angemessener Größe vorzunehmen, der mit Ausnahme der Herstellung anderer steriler Arzneimittel, nur für diese Zwecke verwendet werden darf.

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.
- Belüftungsanlagen müssen mit Filtern angemessener Wirksamkeit, z. B. HEPA-Filter, betrieben 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 bzw. Mikroorganismen in der Luft) orientieren sich am PIC/S-Leitfaden und an der ApBetrO (2). Alle kritischen Arbeitsschritte müssen in einem Bereich der Reinraumklasse A (LAFW) durchgeführt werden.

Sofern die Präparate im Isolator hergestellt werden, muss der Raum gemäß § 35 Abs. 4 Nr. 2c ApBetrO mindestens die Reinraumklasse D haben. Werden Zubereitungen in der Laminar-Airflow Werkbank hergestellt, ist ein Reinraum der Klasse B erforderlich. Abweichend von Klasse B ist gemäß § 35 Abs. 4 Nr. 2b ApBetrO ein Reinraum der Klasse C ausreichend, wenn die Arzneimittelqualität durch das verwendete Verfahren nachweislich gewährleistet und dies durch die entsprechende mikrobiologische Validierung des Verfahrens belegt ist.

Der Zugang sowie das Einbringen von Material in den kontrollierten Bereich hat gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO über einen Raum mit Schleusenfunktion zu geschehen. Im Schleusenbereich ist die spezielle Bereichskleidung anzulegen und die 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 gewährleistet 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). Es ist auf die ausreichende Einwirkzeit zu achten.

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. Inhalt und Zeitpunkt der Unterweisung sind schriftlich festzuhalten und von den Unterwiesenen durch Unterschrift zu bestätigen.

Darüber hinaus muss 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 gemäß § 3 Abs. 1 sowie § 35 Abs. 2 ArbZutrO nur von ausreichend geschultem pharmazeutischem Personal durchgeführt werden (1). Das Personal ist über die bei der jeweiligen Tätigkeit gebotene Sorgfalt regelmäßig zu unterweisen. Insbesondere 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. Es empfiehlt sich, einen Einarbeitungsplan zu erstellen und vom Mitarbeiter abzeichnen zu lassen.

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

Mögliche Themen für Schulungen, Unterweisungen:

- Theorie und Anwendung des Qualitätsmanagementsystems
- Besonderheiten der Arzneimittel
- Konzentrationsberechnungen 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
- Entsorgung von Resten und Abfällen

III-2 Hygienemaßnahmen

Bei allen Herstellungsprozessen müssen gemäß § 4a ApBetrO geeignete Hygienemaßnahmen getroffen werden, die die mikrobiologische Qualität des Arzneimittels sicherstellen. Die erforderlichen Hygienemaßnahmen für Personal und Betriebsräume müssen schriftlich in Hygieneplänen festgelegt und die Durchführung dokumentiert werden. Für den Herstellungsbereich müssen Festlegungen getroffen werden zu:

- Häufigkeit und Art der Reinigung
- Häufigkeit der Desinfektion, soweit erforderlich
- Einzusetzenden Mitteln und Geräten
- Hygienischem Verhalten am Arbeitsplatz
- Schutzkleidung des Personals

Spezielle qualitätssichernde Hygienemaßnahmen bei der Parenteraliaherstellung sind z. B. :

- 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 die Haar und ggf. den Bart vollständig abdecken. Es sind sterile Einmalhandschuhe sowie ein geeigneter Mund- und Nasenschutz anzulegen. Schmuck und Uhren sind vor der Reinigung der Hände abzulegen.
- Die hygienische Händedesinfektion ist vor Betreten des Reinraumes vorzunehmen.
- Die spezielle Bereichskleidung ist gemäß § 35 Abs. 3 ApBetrO täglich zu wechseln .

III-3 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 (13) wird immer dann durchgeführt, wenn erhebliche Änderungen stattgefunden haben, z. B. des Sterilisationsverfahrens (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-3.1 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 muss gemäß § 35 Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO 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 haben.
- In einem Validierungsverfahren ist eine dem Produktionsumfang angemessene Zahl von Produktsimulationen zuzubereiten.
- Als Eingangsvalidierung 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 Eingangsvalidierung erforderlich.

Das Validierungsverfahren ist schriftlich festzulegen.

III-3.2 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 zu entnehmen (2). Besondere Aufmerksamkeit bei den Umgebungsprüfungen sollte dabei auf Luft, kritische Oberflächen und Personal (Finger) gelegt werden. Für die Oberflächen- und Personaluntersuchungen eignen sich Abklatschtests. Nach der Verwendung von Abklatschplatten müssen die entsprechenden Oberflächen gereinigt werden. 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 wirksame 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 Grundlage der empfohlenen Grenzen der mikrobiologischen Kontamination des PIC/S-Leitfadens festgelegt werden (2).

■ Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung

Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia ohne CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B

Reinraumklasse	Empfohlene Grenzen ¹ für mikrobiologische Kontamination nach (2)			
	Luftkeimsammlung (KBE/m ³)	Sedimentationsplatten (Luft) Ø 90 mm (KBE/4h)	Abklatschplatten Oberfläche Ø 55 mm (KBE/Platte)	Abklatschplatten Handschuhe, 5 Finger (KBE/Handschuh)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

¹ 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 schriftlich 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

Die durchgeführten Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen sind schriftlich zu dokumentieren.

Es gilt:

- Leitlinie zur Qualitätssicherung „Hygienemanagement“.

V Selbstinspektion

Der Arbeitsbereich (Räume, Ausstattung, Personal, Validierung usw.) zur Herstellung applikationsfertiger Parenteralia ohne CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B sollte durch eine Selbstinspektion regelmäßig überprüft werden (14).

VI Hilfsmittel/Literatur

- (1) Council of experts: <797> Pharmaceutical compounding – sterile preparations. In: The United States Pharmacopeial Convention (Hrsg.) USP NF 2011. USP 34– The United States Pharmacopeia/NF29 – The National Formulary, Rockville 2010.
- (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. 16th ed. American Society of Health System Pharmacists®.
- (6) Schorn, G.: Medizinprodukterecht. Recht-Materialien-Kommentar. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, in der jeweils gültigen Fassung.
- (7) Kramer, A., Assasian, O. (Hrsg.): Wallhäusers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antisepetik und Konservierung. Thieme-Verlag, Stuttgart 2008.
- (8) Desinfektionsmittel-Liste des VAH (Verbund für Angewandte Hygiene), <http://www.vah-online.de>
- (9) Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) in der aktuellen Fassung.
- (10) Stapel, U.: Betriebsanweisungen und Gefährdungsbeurteilung. Arbeitsschutz in Apotheken beim Umgang mit Gefahrstoffen. 8. Auflage. Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2010.
- (11) Gebler, H., Diedrich, R.: Gifte und gefährliche Stoffe – praxisnah. 3. Aufl., Govi Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2008.
- (12) Empfehlungen der Bundesapothekerkammer zu Arbeitsschutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen. <http://www.abda.de> (Rubrik Die Apotheke/Arbeitsschutz)
- (13) Baumann, L., Maurer, J.: Retrospektive Revalidierung. Krankenhauspharmazie. 24. Jhg. (2003) S. 471ff.
- (14) Diedrich, R.: Selbstinspektion in Apotheken. Fragebogen zur Eigenrevision. 5. Aufl. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag, Eschborn 2009.

VII Arbeitshilfen

FORMBLATT

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