

## **Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)**

(unter Berücksichtigung der durch die 4. Verordnung zur Änderung der ApBetrO vorgenommenen Änderungen)

### **Fragen und Antworten**

#### **zu § 35 ApBetrO**

#### **Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung**

Dieses FAQ-Papier behandelt schwerpunktmäßig Fragen, die sich bei der Umsetzung des § 35 ApBetrO für die Herstellung von Parenteralia, die im Endbehältnis sterilisiert werden oder in aseptischer Arbeitsweise hergestellt werden, ergeben können.

Das Fragen und Antwortpapier gibt neben Antworten auf häufige Fragen zur Auslegung des § 35 ApBetrO auch ergänzende Informationen über Grundlagen der Sterilherstellung von Arzneimitteln, deren Kenntnisse sowohl für den herstellenden Apotheker / die herstellende Apothekerin wie auch für das Überwachungspersonal der Behörden von Bedeutung sein können.

Die hier vorgestellten Grundsätze ersetzen nicht die Risikobeurteilung im Einzelfall. Jede Apotheke ist aufgefordert, die für den individuellen Prozess und die Prozessumgebung angemessenen Maßnahmen festzulegen und ihre Geeignetheit nachzuweisen. Pauschale Vorgaben kann es daher nicht geben. Dieses FAQ-Papier soll Lösungsansätze zeigen.

Risikoorientierte Grundsätze:

Die Sterilität einer Zubereitung zur parenteralen Anwendung muss durch die Anwendung eines geeigneten validierten Herstellungsverfahrens gewährleistet werden. Dazu gehört auch das Umgebungsmonitoring. Auf die Bestimmungen des Europäischen Arzneibuchs insbesondere die Monographien „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ und „Pharmazeutische Zubereitungen“ sowie das PIC/S PE 10–Dokument „PIC/S Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare establishments“ Anhang 1 wird verwiesen.

Jede Apotheke muss die räumlichen Gegebenheiten, das jeweilige Hygienekonzept, das eingesetzte Personal und den gesamten Prozess der Parenteraliaherstellung einschließlich der eingesetzten Ausgangsmaterialien betrachten. Auf Grundlage ihrer Risikobeurteilung legt die Apotheke Maßnahmen zur Gewährleistung der Qualität der hergestellten Parenteralia fest. Hierzu sind Akzeptanzkriterien und Grenzwerte festzulegen und ihre Einhaltung fortlaufend zu überprüfen. Solche Überprüfungen umfassen insbesondere Reinraumklassifizierung, Gerätequalifizierung, Prozessvalidierung und Umgebungsmonitoring.

### **FRAGEN zu Abs. 1 Nr. 2 ApBetrO:**

1. *Welche technischen und organisatorischen Maßnahmen kommen u.a. in Betracht, um Kontaminationen, Kreuzkontaminationen und Verwechslungen zu vermeiden?*

ANTWORT

#### **Technische Maßnahmen sind z.B.**

- Zweckbestimmte Räume und Werkbänke nach Gefährdungspotential der eingesetzten Substanzen
- Separate raumluftechnische Anlagen (RLT-Anlagen)
- Separate Ausrüstungen
- Einsatz von Spikes oder ähnlichen Systemen zum Druckausgleich
- Verwendung von Einmalartikeln

#### **Organisatorische Maßnahmen sind z.B.**

- Vollständiges Entfernen aller vorher verwendeten Produkte und Materialien
- Kampagnenherstellung
- Bereichsbezogene Schutzkleidung
- Dekontamination des Materials vor Einschleusen
- Reinigung und Desinfektion
- Spezielle Maßnahmen zur Abfallentsorgung, kontaminierter Bekleidung oder Ausrüstung
- Verhaltensüberwachung am Arbeitsplatz als Wirksamkeitskontrolle der Schutz- und Schulungsmaßnahmen
- 4-Augen-Prinzip
- EDV-gestützte Herstellung

2. *Welche unterschiedlichen Arzneimittel zur parenteralen Anwendung dürfen in derselben Werkbank hergestellt werden?*

ANTWORT

Zubereitungen mit CMR-Eigenschaften sind prinzipiell getrennt von anderen Parenteralia oder anderen sterilen Zubereitungen herzustellen. Sofern diese in fachlich begründeten Fällen mit einer zeitlichen Trennung in derselben Werkbank hergestellt werden sollen, ist die Effektivität der Reinigungsverfahren durch eine Reinigungsvalidierung zu belegen.

Parenterale Ernährungslösungen sind grundsätzlich räumlich getrennt von onkologischen Zubereitungen herzustellen.

3. *Dürfen Parenteralia mit und ohne toxisches Potential in einem Raum mit zwei Werkbänken gleichzeitig hergestellt werden?*

ANTWORT

Ja, sofern in der letzten Raum-Qualifizierung nachgewiesen wurde, dass keine Überströmung zwischen den Werkbänken erfolgt und ein Maßnahmenplan vorliegt für den Fall, dass das Produkt außerhalb der Werkbank zu Bruch geht, verschüttet wird oder in anderer Weise freigesetzt wird.

4. *Wie ist die Wirksamkeit von Maßnahmen in Bezug auf Kontamination, Kreuzkontamination und Verwechslungen nachzuweisen?*

ANTWORT

Mögliche Methoden zum Nachweis sind: Selbstinspektion, Monitoring, Wischproben.

**FRAGEN zu Abs. 1 Nr. 3 ApBetrO:**

5. *Welche Dokumente können für die Festlegungen zu Qualifizierung, Kalibrierung, Wartung und Reinigung von Räumen und Ausrüstungen herangezogen werden?*

ANTWORT

Insbesondere:

- PIC/S-Dokumente, Quelle: <http://www.picscheme.org>
- [Aide Memoire 071211](http://www.zlg.de/) „Qualifizierung, Validierung“ (<http://www.zlg.de/>)
- DIN EN 14644
- EG-GMP Leitfaden (<https://www.zlg.de/arzneimittel/service/rechtliches/europaeisches-recht/sonstiges-soft-law.html>)

**FRAGEN zu Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO:**

6. *Welche Prozesse, Methoden und Systeme können die Produktqualität beeinflussen?*

ANTWORT

Die Auflistung dient der Orientierung und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Prozesse / Methoden:

- Ein- und Ausschleusen von Personal und Material
- Reinigungs-, Desinfektions- und Dekontaminationsmaßnahmen
- Bekleidungsregelungen
- Art der Herstellung
  - aseptische Arbeitsweise, manuell
  - aseptische Abfüllprozesse mit (halb-)automatischen Systemen (Compounder, Spritzenfüllsysteme etc.)
  - Einsatz von Anbrüchen
  - Herstellung von Zubereitungen, die im Endbehältnis sterilisiert werden

- Sterilisationsvorgang bei im Endbehältnis sterilisierten Produkten

#### Systeme:

- Auslegung der Räume und der raumluftechnischen Anlage(n) (RLT)
- Werkbank
- Isolator
- Autoklav
- Compounder
- Waagen
- Computergestützte Systeme

#### 7. *Was ist unter Validierung / Revalidierung zu verstehen?*

##### ANTWORT

Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.

Revalidierung: Einrichtungen, Anlagen, Ausrüstung und Prozesse einschließlich der Reinigung sind in bestimmten Zeitabschnitten zu bewerten, um zu gewährleisten, dass sie sich weiterhin in einem validierten Zustand befinden. Wurden am Validierungsstatus keine bedeutenden Änderungen vorgenommen, erfüllt eine Überprüfung, die den Nachweis erbringt, dass die Einrichtungen, Systeme, Ausrüstungen und Prozesse den vorgeschriebenen Anforderungen entsprechen, die Notwendigkeit einer Revalidierung (EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15 Ziffer 45).

Eine Validierung ist i.d.R. prospektiv durchzuführen. Die Revalidierung erfolgt in regelmäßigen Abständen und überprüft die Validierung. Dabei kann eine teilweise Wiederholung der Validierung ausreichend sein oder aber die Validierung ist ganz zu wiederholen, damit gezeigt werden kann, dass geplante Änderungen des Prozesses, der verwendeten Materialien oder Ausrüstung die Produktqualität nicht beeinträchtigen. Handelt es sich um eine turnusmäßige Revalidierung, ohne dass Änderungen oder Auffälligkeiten am Herstellungsprozess stattgefunden haben, kann auch die Heranziehung von Daten aus der laufenden Produktion möglich sein.

Bei der individuellen Einzelanfertigung im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs ist eine mikrobiologische Validierung ausreichend.

Kommen (halb-)automatische Systeme zum Einsatz oder werden Parenteralia im Defekturnmaßstab hergestellt, ist eine umfangreichere Validierung notwendig (z.B. bei im Endbehältnis sterilisierten Produkten: Bestimmung von Gehalt und Reinheit wegen möglicher Zersetzung des Wirkstoffs während des Sterilisationsprozesses).

Wesentliches Kriterium der mikrobiologischen Validierung ist der sog. Media Fill. Unter Media Fill wird die Abfüllung von Nährmedium in die Primärbehältnisse anstelle des eigentlichen Produktes unter Simulation des aseptischen Verfahrens verstanden. Die befüllten Primärbehältnisse werden

unter definierten Bedingungen bebrütet und auf mikrobielle Kontaminationen untersucht. Als Erstvalidierung sind drei erfolgreiche Media Fills an unterschiedlichen Tagen üblich. Ein Media Fill soll die gesamte Arbeitssitzung abbilden (Einschleusen/Ausschleusen, Zureicher, Anbrüche, Anzahl der Zubereitungen usw.) und alle tatsächlichen Herstellungstätigkeiten umfassen.

Zum Nachweis einer erfolgreichen Nährmedienabfüllung ist die Zusammenfassung von Produkten bzw. Prozessen zu Gruppen grundsätzlich möglich. Ein nach worst-case-Prinzipien ausgewähltes Produkt der jeweiligen Gruppe kann zur Validierung herangezogen werden.

8. *Wie häufig sollte die Revalidierung erfolgen?*

ANTWORT

Die Häufigkeit der Revalidierung wird anhand des konkreten Prozesses risikobasiert festgelegt (mindestens einmal jährlich). Gründe für anlassbezogene Revalidierungen sind geplante Prozessänderungen, der Wechsel eingesetzter Materialien und Ausrüstungen, Auffälligkeiten im Monitoring oder andere Abweichungen.

Die Daten aus dem am Arbeitstage angefertigten Dummy können herangezogen werden, um Turnus und Umfang der notwendigen Revalidierung festzulegen.

9. *Welche Maßnahmen sind am Ende jedes Arbeitstages bei aseptischen Herstellungsprozessen erforderlich?*

ANTWORT

Am Ende jedes Arbeitstages fertigt der Herstellende ein Produkt aus Nährmedium („Dummy“). Der Dummy ist zu bebrüten.

Als Ersatz für den Dummy kommen auch Realproben in Betracht. Realproben sind nach den methodischen Vorgaben der Ph.Eur. 2.6.1. „Prüfung auf Sterilität“ zu untersuchen, was die Eignungsprüfung der Methode voraussetzt. Die Eignungsprüfung soll nachweisen, dass die zu untersuchende Probe keine wachstumshemmenden Eigenschaften aufweist.

Der Zeitpunkt der Herstellung der Realprobe bzw. des Dummies muss bei Schichtbetrieb oder Arbeitssitzungen risikoorientiert festgelegt werden.

**FRAGEN zu Abs. 1 Nr. 5 ApBetrO:**

10. *Was ist unter kritischen Ausrüstungsgegenständen und Geräten zu verstehen?*

ANTWORT

Kritische Ausrüstungsgegenstände oder Geräte sind solche, die mit den Ausgangsstoffen oder Arzneimitteln in Berührung kommen oder einen anderen wesentlichen Einfluss auf die Qualität oder Sicherheit dieser Produkte haben können. Sie sind als kritisch einzustufen, wenn geringfügige Änderungen ihrer Betriebsparameter oder Umgebungsbedingungen einen signifikanten Einfluss auf die Qualität des Produktes haben können. Die Entscheidung darüber ist anhand der Risikobewertung zu treffen.

### **FRAGEN zu Abs. 2 ApBetrO:**

11. *Was bedeutet „ausreichend qualifiziert“ und „regelmäßig geschult“?*

ANTWORT

Pharmazeutisches Personal i.S.v. § 1a Abs. 2 ist nach erfolgreich absolvierter theoretischer und praktischer Schulung ausreichend qualifiziert. Vor Aufnahme der Tätigkeit ist der Nachweis zu führen, dass jeder Herstellende den Media Fill (vgl. Frage 7.) erfolgreich durchführen kann.

Der für die Parenteralherstellung verantwortliche Apotheker nach § 35 Abs. 5 muss über gute Kenntnisse und Erfahrung in der Herstellung der Parenteralia verfügen. Dies umfasst auch praktische Kenntnisse in der Mikrobiologie und über das Betreiben des Reinraums und der Lüftungstechnischen Anlagen.

Alle Mitarbeiter müssen vor Aufnahme der Tätigkeit u.a. in folgenden Punkten geschult werden:

- QS-System,
- Reinigungs- und Desinfektionsvorgaben, Hygieneplan,
- Umkleidevorgang für den Sterilbereich mit mikrobiologischer Erfolgskontrolle,
- Verfahren aseptischer Arbeitstechniken,
- Umgang mit CMR-Stoffen,
- Unterweisung in mikrobiologische Verfahren.

Die Schulungen sind regelmäßig zu wiederholen, wobei insbesondere auch externe Schulungen wichtig sind, da sich der Stand von Wissenschaft und Technik weiterentwickelt. Ein Schulungsplan ist aufzustellen.

### **FRAGEN zu Abs. 3 Satz 2 ApBetrO:**

12. *Wann ist eine Schleuse als geeignet anzusehen?*

ANTWORT

Die Schleuse ist geeignet, wenn über sie nur Zugang des Personals und Ein- und Ausschleusung von Material erfolgt und sich dort dauerhaft kein Personal aufhält und mit Ausnahme von Bereichskleidung keine Materialien gelagert werden. Der Umkleideprozess muss ordnungsgemäß erfolgen können.

Die Schleuse zum Herstellungsbereich soll im Ruhezustand der Reinraumklasse des Herstellungsraumes entsprechen und in der Regel aktiv belüftet werden. Druckkaskaden und Luftwechselzahl müssen den Räumen angepasst sein.

13. *Muss es für Personal und Material getrennte Schleusen geben?*

ANTWORT

Getrennte Material- und Personalschleusung sind Stand von Wissenschaft und Technik. Im Einzelfall kann auf der Grundlage einer Risikobewertung davon abgewichen werden, wenn beispielsweise bei geringer Herstellfähigkeit nur wenig Material eingebracht wird.

**FRAGEN zu Abs. 3 Satz 3 ApBetrO:**

14. *Unter welchen Bedingungen ist die Raumgröße angemessen?*

ANTWORT

Bei der Bemessung der notwendigen Raumgrößen für die Zytostatikherstellung sind die Vorschriften der Arbeitsstättenverordnung (ArbStättV) zu beachten. Danach müssen Arbeitsräume eine ausreichende Grundfläche und eine in Abhängigkeit von der Größe der Grundfläche der Räume ausreichende lichte Höhe aufweisen. Die Abmessungen der Räume richten sich nach der Art der Nutzung. Die Raumgröße muss geeignet sein, den Arbeitsablauf logisch zu strukturieren und einen störungsfreien Betrieb der Werkbank zu ermöglichen. Die tatsächlich erforderliche Raumgröße korreliert mit den Leistungsdaten der raumluftechnischen Anlage, der Sicherheitswerkbank und der gleichzeitig im Raum tätigen Personen. Entsprechende Arbeitsflächen sind vorzuhalten.

15. *Was ist unter „Filter angemessener Wirksamkeit“ zu verstehen?*

ANTWORT

Die Wirksamkeit von Filtern ist dann als angemessen anzusehen, wenn die für einen Raum angestrebte Luftqualität erreicht und aufrechterhalten werden kann und die Erholzeit für Partikelgrenzwerte von 15-20 Minuten eingehalten wird. Geeignete Filterarten für Reinnräume müssen eine ausreichende Abscheideleistung für Stäube und Partikel aufweisen, damit die gemäß Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens empfohlenen Grenzwerte für Partikel in den unterschiedlichen Reinnraumklassen eingehalten werden können. In der Regel wird dies mit einer Kombination von Partikelfeinfiltern und Schwebstofffiltern (HEPA-Filter) erreicht.

**FRAGEN zu Abs. 3 Satz 4 ApBetrO:**

16. *Was ist bei der Ausgestaltung der Oberflächen von Reinnräumen zu beachten?*

ANTWORT

Die Innenflächen der Produktionsräume (Wände, Fußböden, Decken) sollen glatt und frei von Rissen, Beschädigungen und offenen Fugen sein. Sie sollen keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und desinfizieren lassen.

Die auf Fußböden, Wände und Einrichtung einwirkenden Reinigungs- und Desinfektionsmittel müssen verträglich und geeignet sein.

Türrahmen und Beleuchtung sollen flächenbündig eingebaut werden; Nischenbildung ist zu vermeiden.

Abflüsse und Ausgüsse dürfen in der Reinraumklasse A/B nicht vorhanden sein. In anderen Reinraumbereichen sind Abflüsse mit Rückstauklappen oder Verschlüssen zu versehen.

**FRAGEN zu Abs. 3 Satz 5 ApBetrO:**

17. *Welche Schutzkleidung ist angemessen?*

ANTWORT

Die Kleidung und deren Qualität müssen für den Arbeitsvorgang und die Reinraumklasse angepasst sein. Sie ist so zu tragen, dass die Produkte vor Kontamination geschützt werden.

Die für jede Reinraumklasse angemessene Kleidung ist wie folgt:

- Reinraumklasse D: Haar, Arme und, soweit relevant, Bart und Schnurrbart sind abzudecken. Eine allgemeine Bereichskleidung und geeignete Schuhe oder Überschuhe sind zu tragen. Es sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um jede Kontamination von außerhalb in den sauberen Bereich zu vermeiden.
- Reinraumklasse C: Haare, Arme und, soweit relevant, Bart und Schnurrbart sind abzudecken. Eine ein- oder zweiteilige Bereichskleidung, an den Handgelenken mit Gummizug und mit Stehkragen versehen und geeignete Schuhe oder Überschuhe sind zu tragen. Die Bereichskleidung darf keine Fasern oder Partikel freisetzen.
- Reinraumklasse A/B: die Kopfbedeckung hat das Haar vollständig zu umschließen und, soweit relevant, Bart und Schnurrbart. Im Nacken der Bereichskleidung ist eine Gesichtsmaske zu verstauen. Eine Gesichtsmaske ist zu tragen, um das Verbreiten von Tröpfchen zu verhindern. Geeignete, sterilisierte, nicht gepuderte Gummi- oder Plastikhandschuhe und sterilisiertes oder desinfiziertes Schuhwerk sind zu tragen. Hosenbeine sind in die Schuhe und die Ärmel sind in die Handschuhe zu stecken. Die Bereichskleidung darf keine Fasern oder Partikel abgeben und hat Partikel, die durch den Körper freigesetzt werden, zurückzuhalten.

Damit die mikrobiologische Sicherheit der Zubereitung auch bei einer Herstellung in Reinraumklasse A in C gewährleistet wird, ist in Reinraumklasse C die gleiche Bekleidung wie für die Herstellung in Reinraumklasse A in B sinnvoll.

Dies gilt auch für das Reinigungspersonal.

18. *Woran orientiert sich die Wechselfrequenz?*

ANTWORT

Straßenkleidung darf nicht in Umkleideräumen, die der Reinraumklasse B und C entsprechen, eingebracht werden. Für jeden, der in einer Reinraumklasse A / B tätig ist, ist saubere, sterile (sterilisierte oder ausreichend desinfizierte) Bereichskleidung zu jeder Arbeitssitzung zur Verfügung zu stellen. Handschuhe sind während der Tätigkeiten regelmäßig zu desinfizieren. Masken und Handschuhe sind mindestens zu jeder Arbeitssitzung zu wechseln.

## **FRAGEN zu Abs. 4 Satz 1 ApBetrO:**

### 19. *Was ist ein geschlossenes System?*

ANTWORT

Definition in § 1a Abs. 17: Herstellen im geschlossenen System ist die Überführung steriler Ausgangsmaterialien oder Lösungen in ein vorsterilisiertes geschlossenes Behältnis, ohne dass der Inhalt dabei mit der äußeren Umgebung in Kontakt kommt. Die amtliche Begründung führt aus: *„Sofern bei einer aseptischen Herstellung die Behältnisse für die Entnahme der zur Verarbeitung vorgesehenen Arzneimittel geöffnet werden (dazu gehören auch kleinste Öffnungen, z.B. durch Anstechen mit einer Kanüle, ohne dass dabei mittels eines geschlossenen Transfersystems eine Barriere gegen die das Behältnis unmittelbar umgebende Luft erzeugt wird), kann nicht mehr von einem geschlossenen System ausgegangen werden.“*

Auf dem Markt sind verschiedene Systeme für die patientenindividuelle Zubereitung von Parenteralia (Zytostatika) verfügbar. Diese werden teilweise auch als „geschlossene Systeme“ bezeichnet. Bei den im Handel befindlichen Transfersystemen handelt es sich um Systeme, die einen Druckausgleich zur Umgebung herstellen, ohne dass Aerosole, die potentiell toxische Substanzen tragen können, entweichen. Entscheidend ist, dass bei jedem Konnektierungsschritt der Inhalt mit der äußeren Umgebung in Kontakt kommt und dieser immer im A-Bereich vollzogen werden muss. Nach dem aktuellen Kenntnisstand sind keine Systeme auf dem Markt, bei denen auf den A-Bereich verzichtet werden kann. Eine vollständige Abschottung des Produktes von der äußeren Umgebung gemäß Definition in § 1a Abs. 17 ist nicht gegeben.

### 20. *Wie wird der Luftreinheitsgrad entsprechend EG-GMP-Leitfaden Anhang 1 bestimmt?*

ANTWORT

Partikel:

Die Bestimmung des Luftreinheitsgrades ist im Kapitel „Klassifizierung der Reinräume und Reinluftanlagen“ (A1.4 – A1.7) beschrieben.

Es ist die Klassifizierung im Ruhezustand („at rest“) und im Betriebszustand („in operation“) beschrieben. Unter A1.4 ist die maximal erlaubte Partikelzahl in der Luft für jede Reinheitsklasse aufgeführt:

Hinsichtlich der Bestimmungsmethoden wird im Wesentlichen auf die Norm EN ISO 14644-1 verwiesen. In Klasse A-Bereichen ist „at rest“ und „in operation“ ein Probenvolumen von mindestens 1000 Litern je Probenahmeort notwendig. Für die übrigen Reinraumklassenbereiche ist an jedem Probenahmeort ein Probenvolumen zu entnehmen, das theoretisch in der Lage ist, wenigstens 20 Partikel der größten betrachteten Partikelgröße aufzunehmen.

Die Ermittlung des Mindesteinzelprobenvolumens (V) erfolgt mit folgender Formel:

$$V \text{ (in l)} = \frac{20}{\text{maximal erlaubte Anzahl } 5\mu\text{m-Partikel an der Klassengrenze}} * 1000$$

Für Reinraumklasse B ergeben sich danach beispielsweise folgende Volumina je Probenahmeort:

- at rest:  $\approx 690$  Liter
- in operation:  $\approx 6,9$  Liter

Die Anzahl der Probenahmeorte (N) richtet sich nach der Fläche des Reinraumes bzw. des reinen Bereiches in Quadratmeter (A). N wird mittels der Formel  $N = \sqrt{A}$  bestimmt, wobei N auf die nächste ganze Zahl aufgerundet wird.

Für Sterilwerkbänke (Reinraumklasse A) mit Standardtiefe und 1,30 m Breite ergibt sich danach die Bestimmung an einem Probenahmeort, insgesamt 1000 Liter Probevolumen. Für Sterilwerkbänke mit Standardtiefe und 1,90 m Breite ergeben sich danach zwei Messpunkte, demnach insgesamt 2000 Liter Probevolumen (1000 Liter je Probenahmeort). Handelsübliche Partikelzähler fördern i.d.R. ein Luftvolumen von einem Kubikfuß je Minute. Ein Probevolumen von 1000 Litern ist mit ihnen demzufolge nach 36 Minuten erreicht. Die Extrapolation von Kubikfuß auf Kubikmeter ist nicht zulässig.

Es sollen (tragbare) Partikelzähler mit kurzen Probenahmerohren eingesetzt werden. Die Erstklassifizierung „in operation“ kann während simulierter Arbeitsabläufe oder während eines Media Fills erfolgen, Reklassifizierungen können auch während des normalen Betriebs vorgenommen werden. Es ist zu beachten, dass zur Klassifizierung „worst-case“-Szenarien berücksichtigt werden; dies ist bei der Beauftragung externer Dienstleister, die regelmäßig nicht in der Lage sind, die spezifischen Tätigkeiten der einzelnen Apotheke abzubilden, zu beachten.

### Mikrobiologie

Zur Bestimmung der mikrobiologischen Luftreinheit dienen aktive (Luftkeimzahl) und passive (Sedimentationsplatte) Luftkeimsammlung, ergänzt um die Kontrolle der Oberflächen mittels Abklatschtests.

#### 21. *Welche Verfahren gewährleisten die erforderliche Arzneimittelqualität, wenn unter Reinraumklasse A in C statt A in B hergestellt wird?*

ANTWORT

Wenn Parenteralia unter Reinraumklasse A in C hergestellt werden sollen, sind alle qualitätsbeeinflussenden Aspekte der Herstellung zu bewerten. Hierzu gehören insbesondere:

- Design des Reinraumbereichs
- Anordnung und Ausgestaltung von Reinräumen und Schleusen und raumluftechnischer Anlage
- Reinigungs- und Desinfektionsverfahren, Hygieneplan
- Einschleusung von Material
- Einschleusung von Personal

- Kleidung und Verhalten des Personals
- Eigenschaften der herzustellenden Parenteralia, Haltbarkeit, Zeitpunkt und Dauer der Anwendung
- Anzahl der unter diesen Bedingungen hergestellten Einheiten
- Einsatz eines Zureichers
- Verwendung von Anbrüchen und Umgang damit
- Einsatz von Pumpen oder anderen Geräten bei der Herstellung
- Ergebnisse von mikrobiologischem Basismonitoring und Partikelmonitoring „in operation“.

Die Gefahr mikrobieller Kontamination durch Mensch und Material muss durch geeignete Maßnahmen so gering wie möglich gehalten werden. Insbesondere sollte die Herstellungsumgebung der Reinraumklasse C im mikrobiologischen Monitoring in Folge eines optimierten Desinfektionsverfahrens möglichst niedrigen Warn- und Grenzwerten unterliegen. Durch ein intensives Monitoring (Frequenz und Umfang) ist dies zu belegen.

22. *Was wird von einer „entsprechenden Validierung des Verfahrens“ nach Abs. 4 Satz 1 Nr. 2b erwartet?*

ANTWORT

Soweit die Herstellung in einer Umgebung der Klasse C stattfindet, werden die gleichen Grundsätze der Prozessvalidierung (siehe Frage 7.) wie bei einer Herstellung in der Umgebung Reinraumklasse B angewendet.

23. *Was ist ein Isolator?*

ANTWORT

In Apotheken kommen i.d.R. sog. „pharmazeutische“ Isolatoren zum Einsatz, aber auch „industrielle“ Isolatoren, die über sporozide Begasung dekontaminiert werden, sind bekannt.

Bei einem „pharmazeutischen“ Isolator handelt sich um eine druckdicht verschlossene Werkbank, deren kontrollierter Arbeitsbereich im Inneren nicht direkt, sondern nur über druckdichte Handschuheingriffe zugänglich ist. Die Desinfektion erfolgt üblicherweise manuell durch Wischdesinfektion und ist im Gegensatz zur sporoziden Begasung besonders kritisch. Separate Materialschleusen, deren Innenraum mit Luft der Raumklasse A durchströmt wird, sind für das Durchreichen der Materialien und deren Ausschleusen üblich. Wenn der „pharmazeutische“ Isolator in einer Reinraumklasse D oder besser steht, soll das Material in den Isolator über zwei Schleusenstufen zugeführt werden, wobei in der ersten Materialschleuse Desinfektionsmaßnahmen vorzunehmen sind. Dies ist in einer SOP detailliert zu beschreiben. Die Eignung der Maßnahmen zur Beseitigung lebensfähiger Organismen von allen Oberflächen ist zu belegen. Als erste Materialschleuse kommen Lamina air flow (LAF-) Bänke in Betracht. Die regelmäßige Kontrolle der Dichtigkeit des Isolators

und der Leckagefreiheit der Handschuhe sind wie in PIC/S PE 10 Anhang 1 Nr. 82 beschrieben vorzusehen.

Empfohlene Frequenzen für die physikalische Überwachung:

Für Laminar-Air-Flow-Bänke / Biologische Sicherheitswerkbänke gilt:

- Kontrolle der Druckunterschiede zwischen den Räumen: vor Beginn der Arbeit, in der Regel täglich
- Kontrolle der Druckdifferenzen über HEPA Filter (Arbeitsplatz): vor Beginn der Arbeit, in der Regel täglich
- Kontrolle der Partikelzahlen: jeweils quartalsmäßig im Betriebszustand („in operation“), in offenen Systemen während der Herstellung.

Für (pharmazeutische) Isolatoren gilt:

- Kontrolle der Druckdifferenzen über HEPA Filter: vor Beginn der Arbeit, in der Regel täglich
- Kontrolle der integrierten Isolator-Handschuhe: Sichtkontrollen bei jeder Arbeitssitzung
- Durchführung eines Isolator Druckhaltetest (mit den integrierten Handschuhen): wöchentlich

Die Validierung der Desinfektion des Isolators und die der Materialeinschleusung muss die Geeignetheit der angewendeten Verfahren belegen und damit begründen, dass die gewählte Herstellungsumgebung der Raumklasse D oder besser geeignet ist. Das prozessbegleitende Monitoring muss belegen, dass das System dauerhaft sicher ist.

#### **FRAGEN zu Abs. 4 Satz 2 ApBetrO:**

24. *Welche Reinraumklasse wird benötigt, wenn Zubereitung und Abfüllung von im Endbehältnis sterilisierten Parenteralia in ein und demselben Raum erfolgen?*

ANTWORT

Für die Zubereitung von Arzneimitteln, die einem Sterilisationsverfahren im Endbehältnis unterzogen werden, reicht in Bezug auf Partikel und Keimzahl Reinraumklasse D aus, für die Abfüllung Reinraumklasse C. Bei Zubereitung und Abfüllung in ein und demselben Raum ist das strengere Kriterium, also Klasse C einzuhalten.

Weist ein Produkt ein ungewöhnliches Risiko für eine umgebungsbedingte Kontamination auf (z.B. Abfüllung von Produkten in weithalsige Behälter oder bei langsamen Füllvorgängen), ist die Raumklasse A in C einzuhalten.

#### **FRAGEN zu Abs. 5 Satz 1 ApBetrO:**

25. *Welche Kontrollen sind nach Art und Umfang notwendig für Luft, Oberflächen und Personal?*

ANTWORT

Empfohlene Frequenzen für das mikrobiologische Monitoring:

Für das direkte Arbeitsumfeld (Reinraumklasse A) gelten folgende Frequenzen:

- Sedimentationsplatten: jede Arbeitssitzung
- Handschuhabdruck aller Finger: am Ende jeder Arbeitssitzung
- Oberflächenproben (Tupfer oder Kontakt-Platten): wöchentlich
- aktive Luftkeimsammler: quartalsweise

Arbeitsumfeld außerhalb der Reinraumklasse A:

- Sedimentationsplatten: wöchentlich
- Handschuhabdruck aller Finger: am Ende jeder Arbeitssitzung
- Oberflächenproben (Tupfer oder Kontakt-Platten): monatlich
- aktive Luftkeimsammler: quartalsweise

Es ist zu berücksichtigen, dass infolge der fehlenden Möglichkeit der Endproduktkontrolle, dem mikrobiologischen Monitoring eine äußerst wichtige Rolle bei der Bestätigung zukommt, dass das Produkt wahrscheinlich nicht verunreinigt wurde. Viele Produkte werden angewendet, bevor die mikrobiologischen Ergebnisse seiner Herstellung nachgewiesen sind. Der erste Hinweis, dass eine Kontamination in der Herstellung aufgetreten ist, könnte ein Patient mit Fieber oder mit einer Blutvergiftung sein. Häufige Überwachung und sofortige Meldung der Ergebnisse an die verantwortliche Person hilft, diese Gefahr zu reduzieren.

Grenzwerte für die Überwachung:

Mikrobiologische Testergebnisse erfordern eine sehr sorgfältige Analyse, alle zugrunde liegenden Trends aufzuklären. Die relative Ungenauigkeit der verwendeten Methoden und die geringe Bandbreite der möglichen Kontamination, führen nicht zu einer einfachen Interpretation. Es sind Warn- oder Alarmstufen festzulegen, die innerhalb der Grenzen der nachfolgenden beiden Zusammenstellungen aus PIC/S PE 10 Anhang 1 Nr. 85 liegen, die auf den Anforderungen in Anhang 1 EU-GMP-Leitfadens für die industrielle Fertigung und der EN/ISO14644 basieren. Bei Überschreiten der Warnstufen für ein singuläres Ereignis sind keine weiteren Aktivitäten als die Prüfung der Kontrollsysteme zu veranlassen. Es ist jedoch die Frequenz, bei der der Grenzwert überschritten wird, zu überprüfen. Diese Frequenz sollte sehr gering sein. Wenn die Frequenz hoch ist oder sich ein Aufwärtstrend zeigt, sind geeignete (Gegen-) Maßnahmen zu ergreifen.

Grenzwerte für die physikalische Überwachung der Reinraumklassen und Gerätschaften:

Reinraumklasse A:

Anzahl der maximal zulässigen Luftpartikel/m<sup>3</sup> im Ruhezustand („at rest“) sowie im Betriebszustand („in operation“) gleich oder über:

Partikelgröße 0,5 µm: 3520

Partikelgröße 5,0 µm: 20

Luftwechsel (Anzahl pro Stunde): nicht anwendbar

Luftströmungsgeschwindigkeit (m/s + - 20%):

0,45 horizontale laminare Strömung; 0,30 vertikale laminare Strömung

Druckdifferenz zu benachbarten, geringeren Reinraumklassen (in Pa):

Grenzwert entfällt bei Laminar-Air-Flow-Bänken, bei Isolatoren > 15.

Reinraumklasse B:

Anzahl der maximal zulässigen Luftpartikel/m<sup>3</sup>

im Ruhezustand („at rest“) gleich oder über

bei Partikelgröße 0,5 µm: 3 520, bei Partikelgröße 5,0 µm: 29

im Betriebszustand („in operation“) gleich oder über

bei Partikelgröße 0,5 µm: 352 000

bei Partikelgröße 5,0 µm: 2 900

Luftwechsel (Anzahl pro Stunde): > 20

Luftströmungsgeschwindigkeit (m/s + - 20%): entfällt

Druckdifferenz zu benachbarten, geringeren Reinraumklassen (in Pa) > 10

Reinraumklasse C:

Anzahl der maximal zulässigen Luftpartikel/m<sup>3</sup>

im Ruhezustand („at rest“) gleich oder über

bei Partikelgröße 0,5 µm: 352 000, bei Partikelgröße 5,0 µm: 2 900

im Betriebszustand („in operation“) gleich oder über

bei Partikelgröße 0,5 µm: 3 520 000, bei Partikelgröße 5,0 µm: 29 000

Luftwechsel (Anzahl pro Stunde): > 20

Luftströmungsgeschwindigkeit (m/s + - 20%): entfällt

Druckdifferenz zu benachbarten, geringeren Reinraumklassen (in Pa) > 10

Reinraumklasse D:

Anzahl der maximal zulässigen Luftpartikel/m<sup>3</sup>

im Ruhezustand („at rest“) gleich oder über

bei Partikelgröße 0,5 µm: 3 520 000, bei Partikelgröße 5,0 µm: 29 000

im Betriebszustand („in operation“) gleich oder über

bei Partikelgröße 0,5 µm und Partikelgröße 5,0 µm: nicht definiert

Luftwechsel (Anzahl pro Stunde): > 10

Luftströmungsgeschwindigkeit (m/s + - 20%): nicht anwendbar

Druckdifferenz zu benachbarten, geringeren Reinraumklassen (in Pa) > 10

Zum Zweck der Einstufung in die Reinraumklasse A ist ein Mindestprobenvolumen von  $1\text{m}^3$  pro Probe zu nehmen. Dadurch wird sichergestellt, dass die Klassifikation nicht durch falsche Störgrößen wie elektronischem Rauschen, Streulicht etc. beeinträchtigt wird. Für die Reinraumklasse A gilt ISO 4.8, der Grenzwert für Partikel ist auf  $\geq 5,0\ \mu\text{m}$  festgesetzt. Für die Reinraumklasse B gilt für luftgetragene Partikel ISO 5 für beide Partikelgrößen. Bei der Reinraumklasse C gilt für die Luftpartikelklassifizierung ISO 7 beziehungsweise ISO 8. Für die Reinraumklasse D gilt für Luftpartikel ISO 8. Zum Zweck der Klassifizierung definiert EN / ISO 14644-1 die Methodik, sowohl für die Mindestzahl der Sammelpunkte der Probe als auch die Stichprobengröße auf der Grundlage der größten Partikelgröße sowie die Art der Auswertung der gesammelten Daten.

Tragbare Partikelzähler mit einer kurzen Schlauchleitung sind für die Einstufung den Probenahme-systeme mit langen Schlauchlängen und damit einer relativ höheren Verlustrate an Partikeln der Größe  $\geq 5.0\ \mu\text{m}$  vorzuziehen. In Laminar-Air-flow-Systemen sind isokinetische Probenahmesonden zu verwenden.

Überwachung im Betriebszustand („in operation“) kann während des normalen Betriebs, der simulierten Tätigkeiten oder während der Media Fills als Worst-Case-Bedingungen durchgeführt werden. Die EN/ISO 14644-2 gibt Informationen über Tests, um die ständige Einhaltung der Sauberkeit der zugewiesenen Reinraumklassen darlegen.

Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Überwachung von Reinräumen im Betriebszustand („in operation“):

Empfohlene Grenzwerte für die mikrobielle Kontamination (Durchschnittswerte) sind:

Reinraumklasse A:

Luftprobe (Koloniebildende Einheit [KBE] /  $\text{m}^3$ ):  $<1$

Sedimentationsplatten, Durchmesser 90mm (KBE / 4 Stunden):  $<1$

Kontaktplatten, Durchmesser 55mm (KBE / Platte):  $<1$

Handschuh-Abdruck, 5 Finger (KBE / Handschuh):  $<1$

Reinraumklasse B:

Luftprobe (KBE/ $\text{m}^3$ ):  $<10$

Sedimentationsplatten, Durchmesser 90mm (KBE / 4 Stunden): 5

Kontaktplatten, Durchmesser 55mm (KBE / Platte): 5

Handschuh-Abdruck, 5 Finger (KBE / Handschuh): 5

Reinraumklasse C:

Luftprobe (KBE/ $\text{m}^3$ ): 100

Sedimentationsplatten, Durchmesser 90mm (KBE / 4 Stunden): 50

Kontaktplatten, Durchmesser 55mm (KBE / Platte): 25

Handschuh-Abdruck, 5 Finger (KBE / Handschuh): -

Reinraumklasse D:

Luftprobe (KBE/m<sup>3</sup>): 200

Sedimentationsplatten, Durchmesser 90mm (KBE / 4 Stunden): 100

Kontaktplatten, Durchmesser 55mm (KBE / Platte): 50

Handschuh-Abdruck, 5 Finger (KBE / Handschuh): -

Hinweis: Sedimentationsplatten können für weniger als 4 Stunden exponiert werden. Die Grenzen sind dann entsprechend zu reduzieren.

### **FRAGEN zu Abs. 5 Satz 2 ApBetrO:**

#### 26. *Wie werden geeignete Warn- und Aktionsgrenzen festgelegt?*

ANTWORT

Basierend auf den Messdaten eines Zeitraumes werden mit Ausnahme für den Reinraumklasse A-Bereich Warn- und Aktionsgrenzen mit Hilfe von statistischen Verfahren festgelegt.

Mögliche statistische Verfahren unterscheiden sich i.d.R. abhängig davon, ob der Datenbestand einer Normalverteilung folgt oder nicht.

Vorschläge zur Findung der Grenzwerte:

Eine Normalverteilung der Daten sollte z.B. bei Partikelmessungen in der Raumluft vorliegen.

Bei Normalverteilung lassen sich Grenzwerte („Abk. L für Limit“) anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung festlegen:

$$\text{Warnwert: } WL = \bar{X} + 2\sigma$$

$$\text{Aktionswert: } AL = \bar{X} + 3\sigma$$

$\bar{X}$  = Mittelwert aller Messwerte über einen bestimmten Zeitraum

$\sigma$  = Standardabweichung

Keine Normalverteilung findet man bei mikrobiologischen Daten. Hier ist ein differenzierter Rechenansatz sinnvoller (aus Dr. Hanfried Seyfarth: Mikrobiologisches Monitoring, Teil 2: Luft: Anforderungen/Monitoring-Programm, Pharm. Ind. 72, Nr. 1, 141 -148 (2010)).

Berechnung von Warn- und Aktionswert bei nicht normal-verteilten Daten:

$$\text{Warnwert: } WL = C + 3\sqrt{C}$$

$$\text{Aktionswert: } AL = WL + 3\sqrt{C}$$

$C$  = Durchschnitt aller Messwerte über einen bestimmten Zeitraum

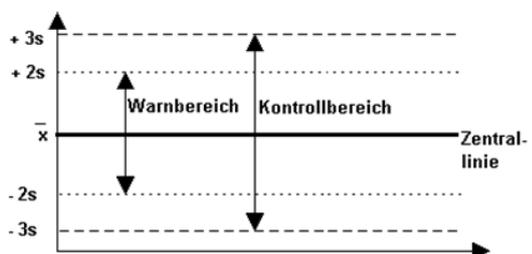
Im Bereich RKL A gilt:  $AL = WL = 1$ .

Für die übrigen RKL gilt, dass der Aktionswert im Extremfall dem vom EG-GMP-Leitfaden, Anhang 1 vorgegebenen Grenzwert entsprechen kann, aber nicht außerhalb dieser Grenzwerte liegen darf. Es kann ratsam sein, den Aktionswert so festzulegen, dass er unterhalb des Anhanges 1 Grenzwertes liegt, weil sich bei der Langzeitbeobachtung ergeben hat, dass ein Parameter permanent wesentlich besser liegt als der Anhang 1-Grenzwert.

Mikrobiologische Warnwerte werden nicht messpunkt- oder raumbezogen sondern bereichsbezogen definiert. Die Warn- und Aktionsgrenzen müssen aber an jeder einzelnen Messstelle eingehalten werden.

Die Messwerte des laufenden Monitorings sollen auch einer Trendanalyse unterzogen werden. Die Art der Durchführung der Trendanalyse und die Frequenz sollten in einer SOP festgelegt sein.

Für die Trendanalyse hat sich die graphische Aufbereitung in Form von Qualitätsregelkarten bewährt. Z.B.:



Dadurch können Trends leichter erkannt werden. Die regelmäßige Auswertung der Qualitätsregelkarten ist erforderlich, um Rückschlüsse auf den Prozess oder die Prozessrahmenbedingungen ziehen zu können (Erkennen eines Trends oder einer Gesetzmäßigkeit). Die festgelegten Warn- und Aktionsgrenzen sind an Hand des aktuellen Mittelwertes auf ihre Eignung hin zu überprüfen. Es wird jedoch nicht erwartet, dass diese z.B. jährlich angepasst werden.

Die Apotheke muss ein Verfahren bei Abweichungen von den Warn- und Aktionsgrenzen etablieren. Es müssen Maßnahmen und Verantwortlichkeiten definiert werden. Insbesondere die wiederholte Warnwertüberschreitung sollte speziell beschrieben werden.

Für die Festlegung der Warn- und Aktionsgrenzen ist der freigebende Apotheker bzw. bei mehreren Apothekern der die Sterilherstellung leitende Apotheker verantwortlich, da die mikrobiologischen Monitoringergebnisse für die Freigabeentscheidung der Rezeptur- und Defektur-Parenteralia wichtig sind.

### **FRAGEN zu Abs. 6 Satz 2 ApBetrO:**

27. *Welche Kriterien sollte die Plausibilitätskontrolle umfassen?*

ANTWORT

Das therapeutische Konzept muss aus der ärztlichen Verordnung und/oder begleitenden Information ersichtlich sein. Unklarheiten sind durch Rücksprachen mit dem verordnenden Arzt zu beseitigen. Auf einem standardisierten Anforderungsbogen sollte insbesondere eingegangen werden auf:

- Name, Vorname, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten
- Körpergewicht, Körpergröße, ggf. Körperoberfläche des Patienten
- Laborwerte zur Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion
- Angaben zu Unverträglichkeiten / Allergien (Penicillin, Kreuzreaktionen)
- Gesamtmedikation des Patienten
- Verordnete Bestandteile des Arzneimittels, Regeldosierung und daraus resultierende individuelle Dosierung
- Bezeichnung des Therapieschemas und der Indikation
- Angaben zur Trägerlösung
- Mögliche Inkompatibilitäten der verwendeten Ausgangsstoffe und Primärpackmittel/Applikationssysteme
- Applikationsart und -zeit (Bolus, Kurzinfusion oder Infusion)
- Behandlungszeitraum
- Mögliche Instabilitäten der Lösung
- Haltbarkeit / Haltbarkeit nach Anbruch

Es sollte immer das Vier-Augen-Prinzip angewendet werden.

### **FRAGEN zu Abs. 6 Satz 3 ApBetrO:**

28. *Wie ist die „Dichtigkeitsprüfung des befüllten Behältnisses“ angemessen durchzuführen?*

ANTWORT

Bei der Parenteralherstellung in Apotheken handelt es sich in der Regel um die Abfüllung in Polymerbeutel, Einmalspritzen mit Luer-Lock-Verschlusskappe und Durchstechampullen.

Bei der Verwendung von Beuteln und Fertigspritzen ist eine optische Prüfung auf Unversehrtheit ausreichend. Flüssigkeit darf nicht sichtbar austreten.

Durchstechampullen sollen nach der Sterilisation unter Anlegen eines Vakuums mindestens 15 Minuten lang z.B. in einer 1%igen Methylenblau-Lösung untergetaucht sein. Nach Aufheben des Vakuums oder Anlegen eines Überdrucks wird auf Verfärbung des Ampulleninhalts geprüft.

Es darf keine Beschädigung oder Verfärbung erkennbar sein.

### **Glossar:**

Risikobeurteilung: das Erkennen von Gefahren sowie die Analyse und Beurteilung der Risiken, die bei solch einer Gefahrenexposition eingegangen werden (EuAB-Monographie 2619).

Mikrobiologisches Monitoring: Folgende Methoden kommen beim mikrobiologischen Monitoring zum Einsatz: aktive Luftkeimmessung, passive Luftkeimsammlung (Sedimentationsplatten, Ø 90 mm für bis zu 4 Stunden), Oberflächenabklatsch (Abklatschplatten mit Enthammer zur Neut-

ralisation von Desinfektionsmittelrückständen, Ø 55 mm), Handschuhabklatsch aller 5 Finger (ebenfalls mit Enthemmer), ggf. weiterführende Untersuchungen des Personals mittels Abklatschplatten.

**Basismonitoring:** Ein mikrobiologisches Monitoring, das zu Beginn der Tätigkeit und nach größeren Änderungen durchgeführt wird. Während des Basismonitorings sind die Anzahl der Messpunkte und/oder die Frequenz der Beprobung höher als im Routinemonitoring. Es dient dazu, eine Datenbasis zu schaffen, anhand derer ein geeigneter Routinemonitoringplan erstellt werden kann. Durch die erhöhte Anzahl an Messpunkten eignet es sich auch, kritische Stellen zu identifizieren.

„Worst-case-Szenario“: Im Rahmen der Risikobeurteilung sind für die Produktqualität ungünstige Einflüsse zu identifizieren. Auf Grundlage der eigenen Prozesse und im Zusammentreffen der ungünstigen Einflüsse lässt sich dann das „Worst-case-Szenario“ ermitteln.