

Die folgende Sammlung enthält entsprechend dem angegebenen Stand aktuelle Antworten der in Mecklenburg-Vorpommern zuständigen Behörde auf häufig auftretende Fragen im Bereich der Parenteralherstellung gemäß § 35 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO). Die Sammlung ist aufgrund der bei Inspektionen festgestellten Probleme entstanden, die sich unter anderem aus in weiterführender Literatur von der ApBetrO abweichenden Vorgaben ergeben haben.

Die sich aus den Antworten ergebende Rechtsumsetzung wird im Rahmen der Apothekenüberwachung berücksichtigt. Das apothekeninterne QM-System sollte entsprechende Regelungen enthalten. Unabhängig davon wird auf die Verantwortung der Apothekenleitung für die Umsetzung der rechtlichen Vorgaben für den Apothekenbetrieb hingewiesen.

## Inhalt

1. Welche Dokumente dienen als Hilfe bei einer angemessenen Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben?.....	2
2. Welche Grundsätze gelten für die Herstellung von Parenteralia? .....	2
3. Dürfen Arzneimittel zur parenteralen Anwendung mit unterschiedlichem Toxizitätsprofil in derselben Werkbank hergestellt werden? .....	3
4. Dürfen Parenteralia mit und ohne toxisches Potential in einem Raum mit zwei Werkbänken gleichzeitig hergestellt werden? .....	3
5. Was ist unter kritischen Ausrüstungsgegenständen und Geräten zu verstehen?.....	3
6. Was ist hinsichtlich der Eignung der Schleusen zu beachten? .....	3
7. Was ist hinsichtlich der Räumlichkeiten zur Parenteralherstellung zu beachten? .....	4
8. Was ist hinsichtlich der Schutzkleidung zu beachten? .....	4
9. Was ist ein Isolator? .....	5
10. Welche Reinraumklasse wird benötigt, wenn Zubereitung und Abfüllung von im Endbehältnis sterilisierten Parenteralia in ein und demselben Raum erfolgen?.....	6
11. Wie muss die Prüfung der Plausibilität der Verordnung durch einen Apotheker umgesetzt werden? .....	6
12. Welche Mindestanforderungen werden an Daten zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist für patientenindividuelle Zubereitungen in der Onkologie gestellt? .....	6
13. Welche Probleme wurden bei den Festlegungen zu den Hygienemaßnahmen festgestellt? .....	8

14. Was muss hinsichtlich der Auswahl der Handschuhe beachtet werden?.....	9
15. Wie wird das 4-Augen-Prinzip bei der aseptischen Herstellung umgesetzt?.....	9
16. Was ist bezüglich der in der gravimetrischen Herstellung eingesetzten Waagen zu beachten? .....	9
17. Wie ist die Freigabe der Zubereitungen vor der Abgabe umzusetzen?.....	10
18. Dürfen patientenindividuelle Zubereitungen zur parenteralen Anwendung nach erfolgter Herstellung erneut umgearbeitet werden? .....	10
19. Welche Probleme wurden bei der Durchführung und Auswertung des Umgebungsmonitorings festgestellt und wie sind die Anforderungen der ApBetrO umzusetzen?.....	11
20. Was ist hinsichtlich der nach § 35 Abs. 1 ApBetrO geforderten Festlegungen zur Validierung und Revalidierung des aseptischen Herstellungsprozesses zu beachten? .....	14

## 1. Welche Dokumente dienen als Hilfe bei einer angemessenen Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben?

- GMP-Leitfaden in der jeweils gültigen Fassung (insbesondere Anhang 1 zum EG-Leitfaden Gute Herstellungspraxis „Herstellung steriler Arzneimittel“)
- PIC/S PE 010-4 Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments
- PIC/S PI 007-6 Recommendation on the validation of aseptic processes
- Aide mémoire 071206 Überwachung von Sterilherstellern ([www.zlg.de](http://www.zlg.de)),
- Aide mémoire 071211 „Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen“ ([www.zlg.de](http://www.zlg.de))
- Leitlinie der Bundesapothekerkammer (BAK) zur Qualitätssicherung „Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia“

## 2. Welche Grundsätze gelten für die Herstellung von Parenteralia?

Die Sterilität der zur parenteralen Anwendung hergestellten Arzneimittel muss durch geeignete validierte Herstellungsverfahren sichergestellt werden. Hier wird insbesondere auf die Monographien „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ und „Pharmazeutische Zubereitungen“ des Europäischen Arzneibuchs verwiesen. Details zu den Hygienemaßnahmen und dem Umgebungsmonitoring werden weiter unten ausführlich behandelt.

### **3. Dürfen Arzneimittel zur parenteralen Anwendung mit unterschiedlichem Toxizitätsprofil in derselben Werkbank hergestellt werden?**

Grundsätzlich sollten Arzneimittel mit CMR-Eigenschaften und nicht-toxische Arzneimittel in getrennten und nur für diesen Zweck vorgesehenen Werkbänken hergestellt werden. Sofern die Herstellungen in fachlich begründeten Fällen nur in ein- und derselben Werkbank möglich sind, sind diese zeitlich zu trennen und Maßnahmen zur Vermeidung von Verschleppungen und Kreuzkontaminationen zu treffen. Die Effektivität eines entsprechenden Reinigungsverfahrens ist durch eine Reinigungsvalidierung zu belegen.

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

Sofern Kreuzkontaminationen durch entsprechende bauliche und organisatorische Maßnahmen und geeignete Werkbänke verhindert werden, ist dies möglich. Eine Überströmung der Luft zwischen den Werkbänken muss ausgeschlossen sein und es müssen Regelungen zum Vorgehen bei Spills vorliegen.

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

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 Risikobeurteilung zu treffen.

### **6. Was ist hinsichtlich der Eignung der Schleusen zu beachten?**

Schleusen sind im Reinraumbereich erforderlich, um das Eindringen von Partikeln und Mikroorganismen aus einem weniger kontrollierten Bereich zu verhindern und die zwischen benachbarten Räumen spezifizierten Druckunterschiede aufrecht zu erhalten.

Dementsprechend handelt es sich in der Regel um einen geschlossenen Raum mit Schleusentüren, in dem sich dauerhaft kein Personal aufhält und mit Ausnahme von Bereichskleidung keine Materialien gelagert werden. Der Umkleideprozess muss ordnungsgemäß erfolgen können.

Die Schleusen sollten von gefilterter Luft wirksam durchströmt werden, um sicherzustellen, dass die Reinheitsklasse des Reinraums erhalten bleibt. Druckkaskaden und Luftwechselzahl müssen den Räumen angepasst sein. Die letzte Zone der Schleuse sollte im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse aufweisen wie der anschließende Reinraum.

Da die Schleuse den Übergang zwischen zwei Reinraumklassen darstellt, ist die Klassifizierung entsprechend vorzunehmen und auch im Raumplan (z.B. B/C) anzugeben.

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 Herstellertätigkeit nur wenig Material eingebracht wird.

## 7. Was ist hinsichtlich der Räumlichkeiten zur Parenteralherstellung zu beachten?

Bei der Bemessung der notwendigen Raumgrößen für die Parenteralherstellung 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 raumlufttechnischen Anlage, der Sicherheitswerkbank und der gleichzeitig im Raum tätigen Personen. Entsprechende Arbeitsflächen sind vorzuhalten.

Die verbauten Filter müssen die für einen Raum angestrebte Luftqualität gewährleisten und aufrechterhalten. Die Erholzeit für Partikelgrenzwerte von 15-20 Minuten muss eingehalten werden. Geeignete Filterarten für Reinräume 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 Reinraumklassen eingehalten werden können. In der Regel wird dies mit einer Kombination von Partikelfeinfiltern und Schwebstofffiltern (HEPA-Filter) erreicht.

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.

## 8. Was ist hinsichtlich der Schutzkleidung zu beachten?

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 Kleidung ist entsprechend der Reinraumklasse anzupassen.

Für Reinraumklasse D gilt, dass Haare, Arme und, soweit relevant, Bart und Schnurrbart abzudecken sind. 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.

Für Reinraumklasse C gilt, dass Haare, Arme und, soweit relevant, Bart und Schnurrbart abzudecken sind. 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.

Für Reinraumklasse A/B gilt, dass die Kopfbedeckung das Haar, und soweit relevant, Bart und Schnurrbart, vollständig zu umschließen hat. Eine Gesichtsmaske ist zu tragen, um das Verbreiten von Tröpfchen zu verhindern. Geeignete, sterilisierte, nicht gepuderte Handschuhe (Näheres dazu s. Frage 14) 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.

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 wechseln oder zu desinfizieren. Bei der Desinfektion von Handschuhen muss die Kompatibilität von Desinfektionsmittel und Handschuhmaterial nachgewiesen sein (Näheres dazu s. Frage 14). Masken und Handschuhe sind mindestens zu jeder Arbeitssitzung zu wechseln.

## 9. Was ist ein Isolator?

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 010-4 Anhang 1 Nr. 82 beschrieben, vorzusehen.

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.

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

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.

## 11. Wie muss die Prüfung der Plausibilität der Verordnung durch einen Apotheker umgesetzt werden?

Grundlage ist § 35 Abs. 6 ApBetrO.

Aufgrund der individuellen Dosierung und der möglichen Änderung von Patienten-Parametern (Gewicht, Laborwerte etc.), muss **jede neue Therapieanforderung** vor der Herstellung von einem Apotheker auf Plausibilität geprüft werden. Die Abläufe in der Zytostatikaherstellung müssen so organisiert sein, dass eine umfängliche Prüfung der Plausibilität sichergestellt wird und eventuelle Unklarheiten vor der Herstellung ausgeräumt werden können. Die Prüfung der Plausibilität ist laut § 7 Abs. 1b ApBetrO zu dokumentieren.

Gemäß § 35 Abs. 6: „Die Herstellungsanweisung muss auch eine Kontrolle der Berechnungen, der Einwaagen und der einzusetzenden Ausgangsstoffe durch eine zweite Person oder durch validierte elektronische Verfahren ... vorsehen.“, muss die Übernahme der Verordnung in die Apothekensoftware von einer zweiten Person kontrolliert werden. Diese Prüfung beinhaltet die Überprüfung der korrekten Übertragung von Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Körperdaten, Labordaten) und Therapieprotokoll in die zur Herstellung genutzte Software und damit auch die Kontrolle der vom Arzt verordneten Dosen.

## 12. Welche Mindestanforderungen werden an Daten zur Festlegung der Verwendbarkeitsfrist für patientenindividuelle Zubereitungen in der Onkologie gestellt?

Die Diskussionen um die auf der Zubereitung zu deklarierenden Verwendbarkeitsfristen sind vielschichtig und von gegensätzlichen Interessen der Beteiligten geprägt.

Im Rahmen der Apothekenüberwachung wird oft festgestellt, dass die in der Fachinformation der zugelassenen Fertigarzneimittel angegebenen Hinweise zur Verwendbarkeitsfrist der patientenindividuellen Zubereitungen nicht beachtet werden und Verwendbarkeitsfristen von bis zu 28 Tagen deklariert werden, auch wenn die Fachinformation z.B. nur 48 Stunden vorsieht. Begründet wird dies zumeist mit Sekundärliteratur, die Haltbarkeitsdaten aus Literaturrecherchen zusammenfasst. Diesen Daten fehlt überwiegend eine Legitimation durch Veröffentlichungen des Zulassungsinhabers oder behördliche Bewertungen. Der Status der Prüflabore, die die Untersuchungen durchgeführt haben, ist zumeist nicht nachvollziehbar.

§ 7 ApBetrO enthält Vorgaben zur Plausibilitätsprüfung und zum Erstellen detaillierter Herstellungsanweisungen. Im Rahmen der Herstellungsanweisung ist der Umgang mit

Anbrüchen, einschließlich der Verwendbarkeitsfrist nach Anbruch, zu beschreiben. Weiterhin ist die Verwendbarkeitsfrist der für den Patienten hergestellten Zubereitung genau vorzugeben und in der Kennzeichnung entsprechend anzugeben. Die Überprüfung und Begründung der Festlegungen erfolgt in der Dokumentation zur Plausibilitätsprüfung.

Aufbrauchfristen patientenindividueller Zubereitungen, die von den Angaben des Zulassungsinhabers abweichen, bedürfen dabei einer detaillierten Bewertung durch die abgebende Apotheke im Einzelfall. Der abgebende Apotheker haftet für die Qualität des abgegebenen Arzneimittels und muss die Festlegung auf Grund eigener Erkenntnisse (Stabilitätsdaten) oder an Hand des aktuellen Standes von Wissenschaft und Technik (anerkannte Publikationen, sonstige Herstellerangaben) treffen.

Für das LAGuS als zuständiger Überwachungsbehörde gilt als vorrangig, dass einer Gefährdung des Therapieerfolges durch Zubereitungen mangelhafter Qualität vorzubeugen ist. Dementsprechend werden hohe Anforderungen an die Begründung der Abweichungen von den Angaben der Fachinformation gestellt.

Regulatorisch wird in Bezug auf die erforderlichen Stabilitätsfestlegungen für Zytostatika festgestellt, dass letztlich nur die vom Zulassungsinhaber vorgelegten und von der Zulassungsbehörde bestätigten Daten eine plausible Grundlage für die Herstellung der Zubereitungen und die Kennzeichnung der Verwendbarkeitsfristen darstellen. Diese Daten sind Basis für die Darstellung in der Fachinformation (FI) des jeweiligen Fertigarzneimittels. Sollten die betroffenen Kreise (Apotheken, Krankenhäuser, Krankenkassen) zu der Auffassung gelangen, dass die FI fehlerhaft ist, so kann dies nicht durch Nichtbeachtung der FI sondern nur durch Auflage der Zulassungsbehörde oder in Eigenverantwortung des Zulassungsinhabers korrigiert werden. Es steht also den interessierten Kreisen frei, z.B. die Zulassungsbehörde über eventuelle Fehler in der FI zu informieren und eine Korrektur einzufordern.

Aktuell wird jedoch beobachtet, dass mit einzelnen Veröffentlichungen Dritter, die zumeist weder für die Verantwortungsträger im Bereich der Zytostatikaherstellung und -anwendung noch die zuständigen Behörden nachprüfbar sind, gravierende Abweichungen von den Festlegungen der Fachinformation gerechtfertigt werden. Dabei ist der Bezug zwischen den die Zulassung und Marktfreigabe begründenden Stabilitätsparametern und den entsprechend der Veröffentlichungen untersuchten Parametern oft nicht ausreichend erkennbar. Dies gilt auch für die Eignung der Untersuchungsmethoden (Übereinstimmung mit der Zulassung / Methodvalidierung) und des Labors (Anzeige gem. § 67 AMG / Einhaltung GMP-Anforderungen).

Weiterhin wird die Frage nach Interessenkonflikten bei den zumeist mit Krankenhäusern verbundenen Untersuchungen oft nicht beantwortet.

Zudem gibt es in vielen Fällen auch keine nachvollziehbaren Gründe für die Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist für die Zubereitungen. Zubereitungen, die ohne Probleme montags für die Applikation am Folgetag hergestellt werden könnten, werden teilweise unter Deklaration einer

Verwendbarkeitsfrist von einer oder bis zu vier Wochen abgegeben. Dies führt selbst bei Zubereitungen mit ausreichend nachgewiesener chemisch-physikalischer Stabilität auf Grund immer bestehender mikrobiologischer Restrisiken zu einer unnötigen Erhöhung des Risikos. Weiterhin ergibt sich ein Widerspruch zum Rezepturarzt. Dies ist unmittelbar nach der Anforderung für den erforderlichen Behandlungszeitpunkt herzustellen.

Das Ziel, ungerechtfertigte Verwürfe von Zytostatikazubereitungen zu vermeiden, kann nur im offenen Dialog mit Zulassungsinhabern und Zulassungsbehörden erreicht werden.

Alternativ steht immer die Gefahr im Raum, dass die vorrangig aus ökonomischen Gründen vorgenommene Verlängerung der Haltbarkeit die Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie gefährdet.

### **13. Welche Probleme wurden bei den Festlegungen zu den Hygienemaßnahmen festgestellt?**

Zusätzlich zu den Vorschriften gemäß § 4a ApBetrO ergeben sich aus § 35 ApBetrO weitere Vorgaben für Hygienemaßnahmen im Bereich der aseptischen Herstellung. Konkrete Festlegungen müssen dabei hinsichtlich der Personalhygiene, der verwendeten Reinigungs- und Desinfektionsmittel unter Beachtung der jeweiligen Einwirkzeiten und Konzentrationen, zu den Geräten, zu Reinigungsintervallen und zu Reinigungstechniken getroffen werden.

Probleme wurden bei Festlegungen zum Vorgang des Einschleusens von Material in Werkbänke oder Isolatoren festgestellt. Der Prozess des Einbringens von Material muss an die zur Desinfektion eingesetzten Mittel und ihre Einwirkzeiten entsprechend angepasst werden. Eine ausreichend desinfizierende Wirkung muss sichergestellt werden. Das aseptische Einbringen der Materialien mittels Einpeelen oder Desinfektion unter die Werkbank ist durch eine zweite, ausreichend qualifizierte Person (Zureicher) vorzunehmen.

Bei der Auswahl von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln für Werkbänke und Isolatoren sind die Herstellerangaben zu berücksichtigen (Verträglichkeit der Werkbänke bzw. Isolatoren mit eingesetzten Reinigungsmitteln, Notwendigkeit steriler Materialien). Die Wirksamkeit einer effektiven Reinigung muss durch mikrobiologisches Umgebungsmonitoring (s. Punkt 7) überprüft und nachgewiesen werden.

Die Herstellung von Zytostatika muss nach den Vorgaben der ApBetrO unter Reinraumbedingungen der Klasse A erfolgen. Dabei handelt es sich generell um eine aseptische Herstellung, bei der besondere Herstellungsbedingungen einzuhalten sind, da die Arzneimittel keinem Sterilisationsverfahren im Endbehältnis unterzogen oder im geschlossenen System hergestellt werden. Auch kann bei Individualrezepturen keine Prüfung der Sterilität der Zubereitung vor der Anwendung erfolgen. Dementsprechend sind Tätigkeiten der herstellenden Person, die zu einer Kontamination der Handschuhe oder des Arbeitsbereiches führen können, zu vermeiden (u.a. § 35 Abs. 1 Nummer 2 und 9 ApBetrO).

Um nachzuweisen, dass keine Kontaminationen bzw. Kreuzkontaminationen auftreten, können in regelmäßigen Abständen Wischproben genommen werden. Auch eine regelmäßige Selbstinspektion im Bereich der Parenteralherstellung ist sinnvoll, um zu überprüfen, ob

Maßnahmen zur Hygiene, zur Vermeidung von Verschleppungen und zur Verhinderung von Verwechslungen greifen.

#### **14. Was muss hinsichtlich der Auswahl der Handschuhe beachtet werden?**

In den Technischen Regeln für Gefahrstoffe TRGS 525 finden sich Hinweise zu den Anforderungen an Schutzkleidung und Schutzhandschuhe zur Zubereitung von CMR-Arzneimitteln. Bei der Auswahl der Handschuhe sollte berücksichtigt werden, dass gängige Desinfektionsmittel limitierend auf den Schutzindex wirken können, was zur Folge hat, dass das Handschuhmaterial angegriffen und porös werden kann. Es wird empfohlen mit Hilfe von Herstellerinformationen zu entscheiden welche Handschuhe bzw. welche Desinfektionsmittel bei der Herstellung steriler Arzneimittel, insbesondere bei der Herstellung von Arzneimitteln mit CMR-Eigenschaften, zum Einsatz kommen.

#### **15. Wie wird das 4-Augen-Prinzip bei der aseptischen Herstellung umgesetzt?**

Die Notwendigkeit der Anwesenheit einer zweiten Person, ergibt sich neben den unter Punkt 4 genannten hygienischen Gründen auch aus dem Erfordernis des Ausschlusses von Verwechslungen und Fehlern bei der Zubereitung. Name und Chargenbezeichnung des Fertigarzneimittels werden dementsprechend z.B. vor der Übergabe an den Herstellenden überprüft.

In § 35 Abs. 6 ApBetrO wurde in diesem Zusammenhang die Anforderung verankert: „Die Herstellungsanweisung muss auch eine Kontrolle der Berechnungen, der tatsächlichen Einwaagen und der einzusetzenden Ausgangsstoffe durch eine zweite Person oder durch validierte elektronische Verfahren [...] vorsehen.“ Die vollständige Umsetzung dieser Anforderung unter Reinraumbedingungen besitzt eine hohe Wichtigkeit. Die erforderliche hohe Sicherheit kann dabei vorrangig durch Einführung der wägekontrollierten Herstellung und die Aufzeichnung der Einwaagen durch computergestützte Systeme in Echtzeit erreicht werden. Sollte die gravimetrische Herstellung nicht möglich sein, muss bei volumetrischer Herstellung die 4-Augen-Kontrolle des abgemessenen Volumens durch eine zweite Person erfolgen. Die Abläufe im Herstellungsraum müssen entsprechend organisiert sein.

Generell sollte auch das gleichzeitige Einbringen unterschiedlicher Zytostatika in die Werkbank, das häufig beim Arbeiten ohne Zureicher auftritt (Vorbereitung der Herstellung mehrerer Zubereitungen, Lagern von Anbrüchen nach der Zubereitung unter der Werkbank), zur Reduzierung der Verwechslungs- und Kontaminationsgefahr vermieden werden.

#### **16. Was ist bezüglich der in der gravimetrischen Herstellung eingesetzten Waagen zu beachten?**

Entsprechend einer Mitteilung der Eichdirektion Nord unterliegen Zusatzeinrichtungen an nichtselbsttätigen Waagen, die bei der Herstellung und Analyse von Arzneimitteln verwendet werden, gemäß der aktuellen Mess- und Eichverordnung (MessEV) der Eichpflicht. Wird die Waage mit einer EDV-Anlage verbunden, müssen die Messwerte demzufolge vorher unverändert gedruckt oder unlöschbar gespeichert werden (für die Speicherung der Messwerte

werden üblicherweise zugelassene eichfähige Datenspeicher oder zugelassene Softwaremodule verwendet). Die AMÜSt empfiehlt, vor der Anschaffung und Verwendung entsprechender Waagen das zuständige Eichamt zurate zu ziehen.

## **17. Wie ist die Freigabe der Zubereitungen vor der Abgabe umzusetzen?**

Grundlage ist § 7 Abs. 1c ApBetrO. Die Freigabe muss vor der Abgabe an den Patienten erfolgen.

Dies wird in Apotheken im Bereich der Herstellung patientenindividueller Zubereitungen in Reinräumen teilweise nicht umgesetzt. Begründet wird dies u.a. mit der Schwierigkeit einer papierbasierten Dokumentation im Reinraumbereich, unzureichenden Softwarelösungen oder der unzureichenden Anzahl von Apothekern in der jeweiligen Apotheke.

Kompromisse sind in diesem Zusammenhang nicht möglich. Die Umsetzung der Anforderungen ist vom Apothekenleiter geeignet sicherzustellen. Anzustreben ist dabei die Einführung geeigneter computergestützter Systeme, die eine Echtzeitdokumentation unter Reinraumbedingungen ermöglichen.

## **18. Dürfen patientenindividuelle Zubereitungen zur parenteralen Anwendung nach erfolgter Herstellung erneut umgearbeitet werden?**

Aus der Überwachungspraxis ist bekannt, dass insbesondere Zytostatika, bei denen erst nach der Herstellung festgestellt wird, dass keine Anwendung für den angegebenen Patienten erfolgen kann, mit dem Ziel der Umarbeitung in die Apotheke zurückgegeben werden bzw. dort verbleiben.

Dieses Verfahren widerspricht den Vorgaben der ApBetrO.

Zu berücksichtigen ist, dass bei der Herstellung einer Zubereitung in der Apotheke entweder Fertigarzneimittel oder Ausgangsstoffe, die den Vorgaben von § 11 ApBetrO entsprechen, eingesetzt werden dürfen. Bei der Umarbeitung von Rezepturen werden diese Anforderungen nicht erfüllt. Weiterhin gefährdet das erneute Einbringen von Zubereitungen in die Klasse A-Umgebung potentiell das durchgängig erforderliche aseptische Arbeiten.

In Konsequenz sind alle hergestellten und freigegebenen, aber nicht angewendeten patientenindividuellen Zubereitungen, zu verwerfen.

Als Ausnahme ist es denkbar, dass bereits freigegebene Zubereitungen, die die Apotheke noch nicht verlassen haben, zum Zwecke der späteren Anwendung bei dem gleichen oder unverändert bei einem anderen Patienten, mit einer geänderten Kennzeichnung versehen werden können. Der die Herstellung verantwortende Apotheker muss in diesem Fall die Herstellungsdocumentation nach § 7 Abs. 1c ApBetrO entsprechend ergänzen.

Hinsichtlich der Retoure von Zubereitungen an externe Hersteller und einer beim externen Hersteller erfolgenden Umarbeitung wird darauf verwiesen, dass umgearbeitete patientenindividuelle Zubereitungen, die in Herstellungsbetrieben für Apotheken hergestellt werden, der Zulassungspflicht unterliegen und demnach ohne Zulassung nicht abgegeben werden dürfen (vgl. § 21 Abs. 2 Nr. 1b, Buchstabe a AMG). Ergänzend ist festzustellen, dass

auch bei den externen Herstellern die erforderliche Überprüfung der Qualität der retournierten Zubereitungen vor der Umarbeitung nicht möglich ist.

## 19. Welche Probleme wurden bei der Durchführung und Auswertung des Umgebungsmonitorings festgestellt und wie sind die Anforderungen der ApBetrO umzusetzen?

Die Vorgaben des Annex 1 EG-GMP-Leitfaden sind einzuhalten. Die Bestimmung des Luftreinheitsgrades ist im Kapitel „Premises“ (Punkt 4.27 bis 4.30) beschrieben. Es ist die Klassifizierung im Ruhezustand („at rest“) und im Betriebszustand („in operation“) beschrieben. Unter 4.27 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 Probevolumen von mindestens 1000 Litern je Probenahmeort notwendig. Für die übrigen Reinraumklassenbereiche ist an jedem Probenahmeort ein Probevolumen zu entnehmen, das theoretisch in der Lage ist, wenigstens 20 Partikel der größten betrachteten Partikelgröße aufzunehmen. Die Ermittlung des Mindesteinzelprobevolumens (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: ≈ 690 Liter
- in operation: ≈ 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“ sollte während simulierter Arbeitsabläufe oder während eines Media Fills erfolgen, die maximal zulässige Personenzahl sollte dabei abgedeckt werden und dies auch entsprechend im Qualifizierungsbericht ausgewiesen werden. 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.

Bei der Herstellung von Parenteralia spielen Raumumgebung, eingesetzte Materialien und Personal eine maßgebliche Rolle für die beim aseptischen Arbeiten notwendige Partikel- und Keimfreiheit. § 35 ApBetrO fordert unter anderem Festlegungen zur Qualifizierung des Reinraums und „geeignete Kontrollen der Luft, kritischer Oberflächen und des Personals anhand von Partikel- und Keimzahlbestimmungen während der Herstellung in offenen Systemen“. Die Qualifizierung des Reinraums wird jährlich nachgewiesen. In § 35 Abs. 4 ApBetrO finden sich die Vorgaben zur Klassifizierung der Herstellungsbereiche der Reinräume mit Verweis auf die im EG-GMP-Leitfaden Anhang 1 „Herstellung steriler Arzneimittel“ enthaltenen Grenzwerte. Es ist die jeweils gültige Fassung zu beachten. Der verantwortliche Apotheker ist gemäß § 35 Abs. 5 ApBetrO für die Festlegung entsprechender Warn- und Aktionsgrenzen verantwortlich.

Bei Verwendung eines Isolators ist gemäß § 35 ApBetrO für den umgebenden Raum eine Entsprechung nach Klasse D der Definition zulässig. Zu beachten ist, dass verschiedene Arten von Isolatoren zum Einsatz kommen können. In der pharmazeutischen Industrie finden vor allem Isolatoren mit sporozider Begasung als Dekontaminationsverfahren Verwendung. Bei diesem Verfahren wird eine Keimreduktion um 6 log-Stufen erreicht. In den Apotheken finden sich hingegen häufig Isolatoren, die nicht begast werden und bei denen die mikrobiologische Belastung der Arbeitsbereiche und der über Schleusensysteme zugeführten Materialien mittels Wischdesinfektion reduziert wird. Diese Methode ist deutlich kritischer zu betrachten, da hier im Vergleich nur eine eingeschränkte Keimreduktion erreicht werden kann. Da § 35 Abs. 1 ApBetrO fordert, dass alle die Produktqualität beeinflussenden Prozesse zu validieren sind, muss die Sicherheit des Verfahrens belegt werden. In der Praxis werden Isolatoren mit Wischdesinfektion häufig mit vorbereitenden LAF (Laminar Air Flow)-Werkbänken betrieben, die über die Materialschleuse mit dem Isolator verbunden sind und deren Arbeitsbereiche als Reinraumklasse C oder B eingeordnet werden. Generell sollte hier die Klasse B angestrebt werden oder zumindest die Warnlimits für das Monitoring entsprechend der Klasse B festgelegt werden. Weiterhin ist wichtig, dass die Materialschleuse, die zum aseptischen Arbeitsbereich der Klasse A führt, richtig eingestuft wird. Eine Schleuse bildet den Übergang zwischen zwei Reinraumklassen und keine eigene Klasse. Im Ruhezustand muss in der Schleuse dieselbe Reinheitsklasse erreicht werden, wie in dem Bereich, in den sie mündet.

Das Partikelmonitoring sollte als Online-Partikelmonitoring die Reinraumbedingungen kontinuierlich während der Herstellung überwachen und mit einem System zur Auslösung entsprechender Alarme ausgestattet sein. Tragbare Partikelzähler mit einer kurzen Schlauchleitung sind den Probenahmesystemen 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.

Die Freigabe der Arzneimittel-Zubereitung durch den Apotheker kann nur erfolgen, wenn die Einhaltung der Grenzwerte während der Herstellung sichergestellt ist.

Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
	A	3 520	3 520	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined <sup>(a)</sup>	29 300	Not predetermined <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup> For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and on routine data, where applicable.

Auszug Anhang 1 GMP-Leitfaden 08/2022

Die mikrobiologische Kontrolle der Umgebung während der Herstellung wird mit Hilfe von Abklatsch- und Sedimentationsplatten durchgeführt. Zur Bestimmung der mikrobiologischen Luftreinheit dienen aktive (Luftkeimzahl) und passive (Sedimentationsplatte) Luftkeimsammlung, ergänzt um die Kontrolle der Oberflächen mittels Abklatschtests.

Table 6: Maximum action limits for viable particle contamination

Grade	Air sample CFU /m <sup>3</sup>	Settle plates (diam. 90 mm) CFU /4 hours <sup>(a)</sup>	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate <sup>(b)</sup>	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove
A	No growth <sup>(c)</sup>			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

<sup>(a)</sup> - Settle plates should be exposed in grade A and B areas for the duration of operations (including equipment set-up) and changed as required after a maximum of 4 hours (exposure time should be based on validation including recovery studies and it should not have any negative effect on the suitability of the media used).

- For grade C and D areas, exposure time (with a maximum of 4 hours) and frequency should be based on QRM.

- Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

<sup>(b)</sup> Contact plate limits apply to equipment, room and gown surfaces within the grade A and grade B areas. Routine gown monitoring is not normally required for grade C and D areas, depending on their function.

<sup>(c)</sup> It should be noted that for grade A, any growth should result in an investigation.

Auszug Anhang 1 GMP-Leitfaden 08/2022

In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass die Vorgaben des EG-GMP-Leitfaden Anhang 1 zu den empfohlenen Grenzwerten für die mikrobiologische Kontamination teilweise nicht umgesetzt werden. Dies betrifft vor allem den A-Bereich, in dem abweichend der Vorgaben Warn- und Aktionsgrenzen von  $\geq 1$  KBE zugelassen werden. Begründet wird dies mit Vorgaben, die anderweitiger Literatur zum Thema Parenteralherstellung entnommen wurden. Abweichende Vorgaben entsprechen jedoch nicht § 35 Abs. 4 ApBetrO, in dem ausdrücklich Luftreinheitsgrade für Partikel- und Keimzahl entsprechend der Definition des EG-GMP-Leitfaden Anhang 1 gefordert sind.

Die Arzneibuch-Definition von Sterilität umfasst die Abwesenheit von Mikroorganismen. Da die Prüfung auf Sterilität in fertig hergestellten Individualrezepturen nicht möglich ist, kommt dem Herstellungsprozess zur Vermeidung mikrobieller Kontaminationen die größte Bedeutung zu. Jede Anwesenheit von Mikroorganismen in der Reinraumklasse A stellt eine potentielle Gefahr für die Sterilität des Produktes und somit eine Überschreitung der Aktionsgrenze dar, die der sofortigen Beurteilung durch einen Apotheker bedarf. Warn- und Aktionsgrenzen, die über den Vorgaben des EG-GMP-Leitfaden Anhang 1 liegen, sind nicht akzeptabel.

Es ist zu beachten, 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.

Die Auswertung mikrobiologischer Befunde muss immer Mitarbeiter-bezogen stattfinden um eventuelle Fehler im Prozessablauf und einen eventuell vorhandenen Schulungsbedarf sicher zu ermitteln.

## **20. Was ist hinsichtlich der nach § 35 Abs. 1 ApBetrO geforderten Festlegungen zur Validierung und Revalidierung des aseptischen Herstellungsprozesses zu beachten?**

Gemäß § 35 Abs. 1 ApBetrO müssen im QMS unter anderem Festlegungen getroffen werden „zur Validierung der die Produktqualität beeinflussenden Prozesse, Methoden und Systeme und zur Revalidierung; bei aseptischen Herstellungsprozessen am Ende jedes Arbeitstages unter Einbeziehung des betroffenen Herstellungspersonals“.

Da der Nachweis von Sterilität im fertigen Produkt nicht möglich ist, bedarf es der Erbringung des Nachweises der Eignung der aseptischen Herstellungsmethode.

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. Dies erfolgt prospektiv. Außerdem muss in regelmäßigen und vorher festgelegten Abständen eine Überprüfung aller relevanten Prozesse, Einrichtungen, Anlagen und

Ausrüstungen einschließlich der Reinigung stattfinden, welche den Nachweis erbringt, dass die Validierung noch aktuell ist. Dies wird als Revalidierung bezeichnet.

Die Revalidierung kann aus einer teilweisen Wiederholung der Validierung bestehen (z.B. im Rahmen der Revalidierung von Mitarbeitern für den Prozess der aseptischen Herstellung) oder eine vollumfängliche Validierung umfassen (z.B. bei Prozessänderungen).

Die **Prozessvalidierung** muss vor Aufnahme der Tätigkeit durchgeführt und erfolgreich abgeschlossen werden.

Oft wird vernachlässigt, dass alle relevanten Prozesse mittels aseptischer Prozesssimulation mit geeigneten Nährmedien (auch als „Media Fill“ bezeichnet) zu validieren sind. Dabei ist die Zusammenfassung von Produkten bzw. Prozessen zu Gruppen grundsätzlich möglich. Ein nach worst-case-Prinzipien ausgewähltes Produkt der jeweiligen Gruppe kann dann zur Validierung herangezogen werden.

Weiter ist zu beachten, dass nachzuweisen ist, dass alle in den Reinräumen tätigen Mitarbeiter auch an den erforderlichen Prozesssimulationen entsprechend den ihnen zugeordneten Funktionen teilgenommen haben. Dazu bedarf es im Rahmen der Qualitätssicherung der Erstellung entsprechender Übersichten und der geeigneten Ablage der Ergebnisprotokolle.

Als Erstvalidierung werden für jeden Prozess und jeden beteiligten Mitarbeiter mindestens drei erfolgreiche Prozesssimulationen an unterschiedlichen Tagen für erforderlich gehalten. Eine Prozesssimulation soll die gesamte Arbeitssitzung abbilden (Einschleusen/Ausschleusen, Zureicher, Anbrüche, Anzahl der Zubereitungen usw.) und alle tatsächlichen Herstellungstätigkeiten umfassen.

Ergänzende Festlegungen zur regelmäßigen, mindestens jährlich durchzuführenden Wiederholung (Revalidierung) sind zu treffen.

Gründe für anlassbezogene Revalidierungen sind u. a. geplante Prozessänderungen, der Wechsel eingesetzter Materialien und Ausrüstungen, Auffälligkeiten im Monitoring oder andere Abweichungen.

Darüber hinaus ist gemäß § 35 Abs. 1 Nr. 4 ApBetrO eine Revalidierung am Ende jedes Arbeitstages unter Einbeziehung des betroffenen Herstellungspersonals erforderlich (sog. „Dummy“-Herstellung). Bei dieser arbeitstäglichen Revalidierung wird mindestens eine Prozesssimulation pro herstellendem Mitarbeiter für erforderlich gehalten. Bei Arbeit in verschiedenen Schichten kann dementsprechend auch eine Durchführung nach jeder Schicht sinnvoll sein.

Werden bei den Prozesssimulationen Kontaminationen (Unsterilitäten) festgestellt, sind unverzüglich und in jedem Einzelfall Maßnahmen zur Ursachenermittlung, zur Korrektur und zur Vermeidung eines Wiederauftretens einzuleiten. Dazu gehört u.a. eine Identifizierung der Art der Keimbelastung, eine Identifizierung beteiligter Mitarbeiter (einschließlich Zureicher), eine Bewertung von Auffälligkeiten im Umgebungsmonitoring und anderen Abweichungen in

den Prozessen. Auch eine Information der zuständigen Behörde und der belieferten Ärzte muss in Betracht gezogen werden.

Betroffene Mitarbeiter sind im Normalfall bis zur erforderlichen erfolgreichen Wiederholung der Prozesssimulation für Herstellungstätigkeiten zu sperren. Abhängig vom Ergebnis der Ursachenermittlung ist zu entscheiden, ob eine einmalige Wiederholung ausreichend ist oder die gesamte Eingangvalidierung der Mitarbeiter neu absolviert werden muss.

Die Validierung der die Produktqualität beeinflussenden Methoden und Systeme schließt auch eine **Anbruchvalidierung** ein, welche im QMS beschrieben werden muss. Alle eingesetzten Entnahmesysteme (Kanülen, Spikes) und Lagerungsbedingungen (kühl, Raumtemperatur) müssen berücksichtigt werden.

Unbedingt sicherzustellen sind geeignete Nährmedien und Bebrütungsbedingungen.

Die Bebrütung der aus den Prozesssimulationen resultierenden Proben hat unter Orientierung an den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs für die Sterilitätsprüfung zu erfolgen. Mit Medien gefüllte Prüfeinheiten müssen dementsprechend mindestens 14 Tage bebrütet werden. Inkubationsbedingungen nach Ph. Eur.:

- Soja-Casein-Pepton-Medien: 20-25 °C
- Thioglycolat-Medien: 30-35 °C

Empfohlen wird generell die Bebrütung bei zwei Temperaturen nacheinander. Die Reihenfolge der Temperaturführung wird diskutiert, scheint aber von untergeordneter Bedeutung zu sein. Eine Zwischenablesung nach 7 Tagen ist wichtig. Die Nutritivität des Mediums ist ebenfalls nachzuweisen.

Als Ersatz für die Herstellung eines „Dummys“ 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.