

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus: Hygienemanagement Teil 2

18.09.2022

Jürgen Maurer

Apothekenleiter, Fachapotheker für Klinische Pharmazie

Mitglied ADKA-Ausschuss Herstellung/Analytik

Zentralapotheke Krankenhaus Nordwest GmbH

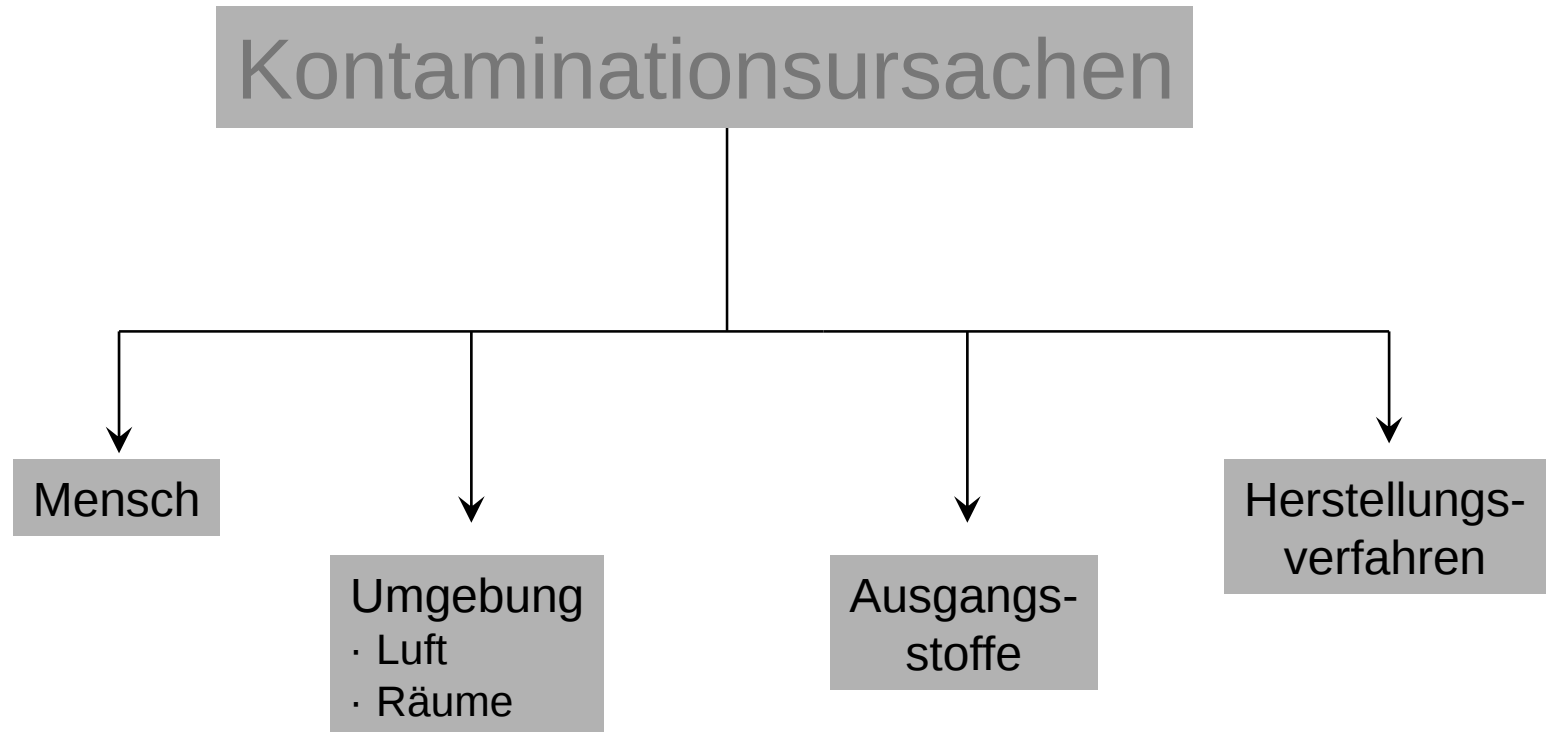


Grundlagen der aseptischen Herstellung

- Aseptische Zubereitungen **ohne Sterilisation** im Endbehältnis
 - **Keine** zerstörende **Endkontrolle** möglich
 - Nachweis der Qualität der aseptischen Herstellung:
 - Sicherstellung der Sterilität nicht durch Prüfung
 - Gewährleistung der Sterilität durch Anwendung eines geeigneten und **validierten** Herstellungsverfahrens
- **Ph.Eur. 5.1.1**
Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen

Grundlagen der aseptischen Herstellung

- Arznei- und Hilfsstoffe, kommen, soweit möglich, sterilisiert zum Einsatz
 - Verarbeitung mit sterilisierten Gerätschaften
 - Abfüllen in sterilisierte Behältnisse
 - alle Arbeitsgänge in keimarmer Atmosphäre (möglichst gefahrlose Überbrückung von Asepsislücken)
- ⇒ Alle aseptischen Maßnahmen sind also darauf ausgerichtet, die Gefahr einer Kontamination, die durch die Keimquellen gegeben sind, zu mindern oder auszuschalten

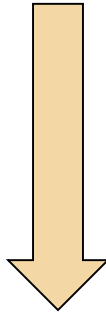




Hygiene

- **Personalhygiene**
- **Kleidung**
- **Händehygiene**
- **Flächendesinfektion**

ApBetrO 1968



Diskussionen im Berufstand über
GMP-Regeln und die Überführung
in eine neue ApBetrO

Vierte Verordnung zur Änderung der Apotheken- betriebsordnung (ApBetrO) Juni 2012

Historie

Voraussetzungen für Validierungskonzept:

- Räumlichkeiten (Diskussion Qualität Umgebungsbedingungen der Herstellung, Personal-und Materialschleuse etc.)
 - Nutzung der im Krankenhaus üblichen Produkte und Prozesse z.B. Kleidung, Hygiene
 - So wenig wie möglich Sonderprodukte für den Prozess
 - Möglichst autarke Prozessführung, insbesondere Mikrobiologie in der Apotheke
 - Ggf. Abweichungen zum EU-GMP-Leitfaden
- Erfahrungen aus den verschiedenen Phasen der gesetzlichen Rahmenbedingungen

Autorenpreis der Zeitschrift „Krankenhauspharmazie“ 2003

Dr. Luzian Baumann und Jürgen Maurer, Wetzlar
„Retrospektive Validierung. Der Schlüssel zur mikrobiologischen
Validierung der aseptischen Herstellung“
Krankenhauspharmazie 2003;24:471-9

Validierungskonzept



Parenteralia

ApBetrO 2012

§35 Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen

Anwendung:

Neuer Paragraph mit umfangreichen Regelungen zur
Herstellung insbesondere applikationsfertiger

Parenteralia →

Räumlichkeiten, Hygiene, QM, Personal, Validierung,
Plausibilitätsprüfung

www.deutsche-apotheker-zeitung.de

unter Rubrik Apothekenbetriebsverordnung



Validierung

Definition

EU-GMP-Leitfaden

- Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, daß Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen

ApBetrO

- 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



Umsetzung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)

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

Fragen und Antworten

zu § 35 ApBetrO

28 FAQ's

Validierung

- Wie?
 - ⇒ Siehe EU-GMP-Leitfaden, Annex 1 Ergänzende Leitlinie für Herstellung steriler Arzneimittel
 - ⇒ PIC/S: Recommendation on the validation of aseptic processes



Validierung

- ⇒ Anhang 1 des EG-Leitfadens GMP zur Herstellung steriler Arzneimittel
- **Validierung aseptischer Verfahren durch Simulationsherstellung mit Nährmedien:**
 - möglichst **weitgehende Simulierung** des Herstellungsverfahrens
 - alle **kritischen Herstellungsschritte**
 - **Wiederholung in bestimmten Abständen**, nach signifikanten Änderungen von Ausrüstung und Verfahren
 - **Ziel: Nullwachstum**

⇒ ***PIC/S: Recommendation on the validation of aseptic processes***

- Ablauf des Simulationsprozesses
- Bedingungen (Testdurchführung, Auswahl Nährmedium, Inkubation, Auswertung, Testhäufigkeit)
- Interpretation der Daten (Warn-, Aktionsgrenze, Korrekturmaßnahmen)
- Umgebungs- und Personalmonitoring
- Personalschulung



Validierung versus Sterilitätstest

Prüfung auf Sterilität 2.6.1 Kommentar AB:

⇒ ...Die Aussage, daß die Prüfung auf Sterilität die einzige Möglichkeit für die Behörde sei, die Sterilität einer Probe zu überprüfen, ist nicht mehr voll zutreffend.... Es ist wesentlich aufschlussreicher, die Prozess- und Validierungsdaten des Herstellers zu überprüfen als eine Prüfung auf Sterilität durchzuführen.....



Validierung

....Die Validierung ... anhand von Nährmedienabfüllungen zeigt lediglich am Beispiel mehrerer fehlerfrei durchgeführter Abfülloperationen, daß der Prozess im Prinzip beherrscht wird. Die **Extrapolation** auf andere Prozesstage ist nur im Analogieschluß möglich.Es muß durch **beständige Absicherung des Umfeldes** sichergestellt werden, daß die aseptischen Verfahrensabläufe an jedem und bei jedem Abfüllprozess erneut beherrscht werden....

→ Nährmedienabfüllung nicht ohne **mikrobiologisches Umgebungsmonitoring!**



Umsetzung ApBetrO

Risikoorientierte Grundsätze:

Die Sterilität einer Zubereitung zur parenteralen Abwendung 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.



Validierung aseptischer Prozess

Kontinuierlich

- Häufige Nährmedienabfüllung in geringem Umfang
- summative Auswertung

Diskontinuierlich

- Mindestens 1mal jährlich in größerem Umfang



Validierungsprozess

Diskontinuierlich → periodisch wiederkehrende Läufe,
dadurch zeitliche Lücke

- Extrapolation auf weitere Prozesstage nur im Analogieschluss
- v.a. indirekte Indikatoren zur Qualitätssicherung



Validierungsprozess

Kontinuierliche via produktionstägliche Simulationsherstellung

- **Schließen der zeitlichen Lücke zwischen diskontinuierlicher Validierung und Revalidierung**
- **verstärkt direkte Indikatoren zur Qualitätssicherung**

**Aufbau der Validierungsmaßnahme auf einer breiteren Datenbasis über möglichst viele Herstellungstage:
Bei 2 Beuteln pro Tag → ca. 460 Beutel pro Jahr**

Ziel:

statistisch aussagefähige Probemengen, zuverlässige Ermittlung des Kontaminationsrisiko



Validierungsarten

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.

Validierungskonzept

Eingangsvalidierung?



Mikrobiologische
Kontrolle?



Revalidierung?

Umgebungsmonitoring?



Validierung aseptischer Prozesse

2 Kernelemente:

- Nährmedienabfüllverfahren (Eingangvalidierung, Revalidierung, arbeitstägliche Kontrollen)
- Mikrobiologisches Umgebungsmonitoring (Sedimentation, Abklatsch, Fingerprints)



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Praktischer Teil



Nährmedien

- Sojapepton-Caseinpepton-Medium nach Ph.Eur.: Universalmedium zur Anzucht von aeroben Bakterien und Pilzen
- Sedimentationsplatten 90 mm mit Caso-Agar
- Abklatsch-/Kontaktplatten 55 mm
Caso-Agar mit Enthemmer (Neutralisierung von Desinfektionsmitteln) :
zur Überprüfung der Keimzahl von Oberflächen nach Desinfektion, Fingerprints, Kleidung
- Casein-Pepton-Sojapepton-Nährmedium in 100 ml Injektionsflasche



Mikrobiologische Validierung

Nährmediensimulationsherstellung

- personenbezogene Eingangvalidierung
- arbeitstägliche Kontrolle
- retrospektive Revalidierung

mikrobiologisches Umgebungsmonitoring mithilfe von Abklatsch- und Sedimentationsplatten

- Überwachung der Reinigung und Desinfektion
- Bestimmung der Luftkeimzahl während der Herstellung (mikrobiologische Reinraumklassifizierung)
- Kontrolle der Handschuhe (Fingerprints)



Simulationsherstellung mit Nährmedium

- **Mikrobiologische Eignungvalidierung:**
Erst(Initial-) validierung aller herstellenden Personen,
personenbezogener Nachweis der Beherrschung
aseptischer Arbeitsweisen und Herstellungsprozesse
- **Mikrobiologische Revalidierung:**
Regelmäßige personenbezogene Prüfung der Eignung →
Nachweis, dass aseptische Arbeitsweisen und
Herstellungsprozesse *wiederkehrend* und auf Dauer exakt
durchgeführt und beherrscht werden



Simulationsherstellung mit Nährmedium

- **Interventionelle Revalidierung:**
bei begründetem Zweifel an der Beherrschung des aseptischen Herstellungsprozesses, entspricht einer im Umfang reduzierten Erstvalidierung
- **Mikrobiologische Prozesskontrolle:**
Produktionstägliche mikrobiologische Herstellungskontrolle durch Nährmedium-Abfüllung



Umsetzung ApBetrO

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



Umsetzung ApBetrO

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 Arbeitstagen angefertigten Dummy können herangezogen werden, um Turnus und Umfang der notwendigen Revalidierung festzulegen.



Umsetzung ApBetrO

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.

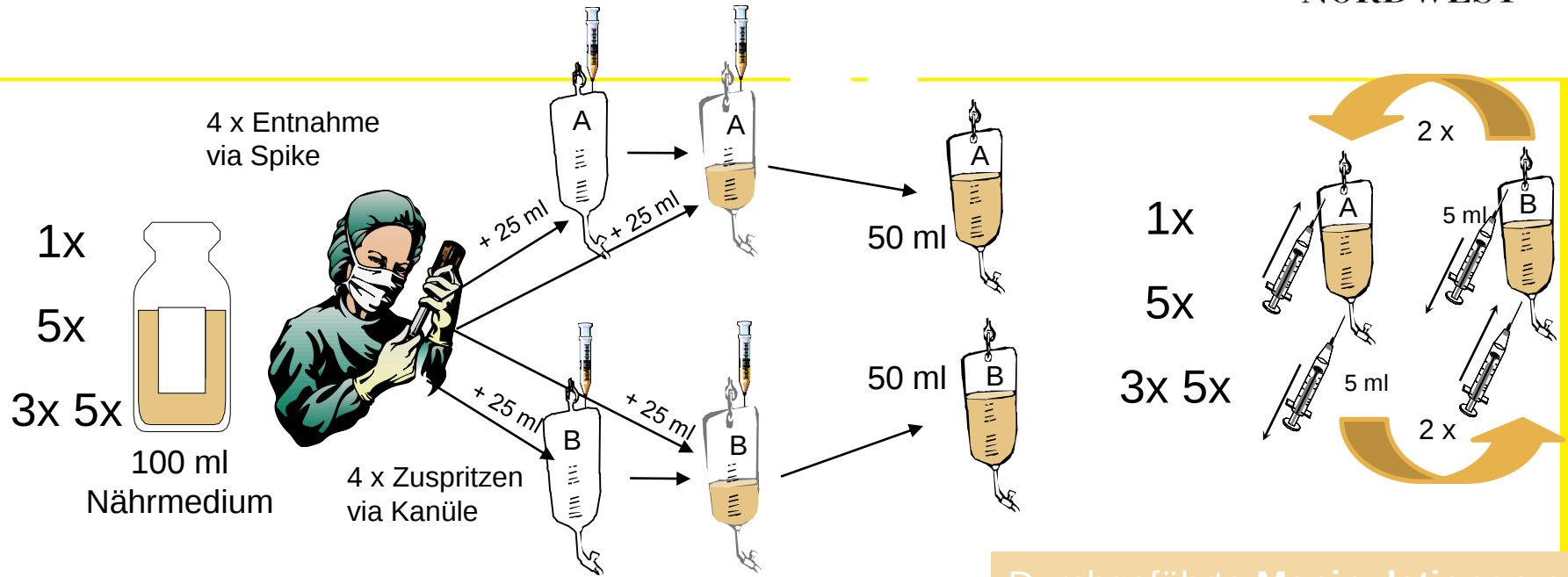
Als Ersatz für den Dummy kommen auch Realproben in Betracht. Realproben sind nach den methodischen Vorgaben der Ph.Eur. 2.6.1. „Prüfung auf Sterilität“ zu untersuchen, was die Eignungsprüfung der Methode voraussetzt. Die Eignungsprüfung soll nachweisen, dass die zu untersuchende Probe keine wachstumshemmenden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

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

Nährmediensimulationsherstellung



**KRANKENHAUS
NORDWEST**



- 1x 100ml für die **produktionstägliche Kontrolle****
16 Transfers / 2 Beutel
- 5x 100ml für **Revalidierungen** (interventionell)**
80 Transfers / 10 Beutel
- 3x 5x 100ml für die **Eignungvalidierung****
240 Transfers / 30 Beutel

Durchgeführte **Manipulationen** pro eingesetzter Flasche Nährmedium:

- 4 Entnahmen à 25ml mit 50ml-Spritze via Spike aus Infusionsflasche
- 4 Zuspritzungen à 25ml mit 50ml-Spritze durch Septum in Beutel
- 4 Entnahmen à 5ml mit 10ml-Spritze durch Septum aus Beutel
- 4 Zuspritzungen à 5ml mit 10ml-Spritze durch Septum in Beutel

Mikrobiologische Eignungsvalidierung

3 komplette Nährmediensimulationsherstellungen inkl. aller zusätzlichen Manipulationen
insgesamt 30 Beutel / 240 Transfers

interventionelle Revalidierung

1 komplette Nährmediensimulationsherstellung
insgesamt 10 Beutel / 80 Transfers

Retrospektive Revalidierung

Herstellungsprozess wird beherrscht
Person darf aseptisch herstellen !

Prozess-
Schulung

halbjährliche Auswertung

Produktionstägliche Kontrolle
2 Beutel / 16 Transfers

nein

kein
Keimwachstum

ja

nein

ja

20 Beutel
ohne Keimwachstum
in den letzten
6 Monaten

ja

> 1 Btl d. letzten
10 Beutel mit Keimwachstum ?
= Aktionsgrenze überschritten !

nein

ja

1 Btl. mit Keimwachstum ?
= Warngrenze überschritten !



Mikrobiologie Auswertung

➤ Apotheke

Nährmedien

Tab. 4: Bebrütungsbedingungen.

Bebrütung	FDA Aseptic Guideline		USP 28 [4]	PIC [2]
	2004 [1]	1987 [9]		
Temperatur	20–35 ± 2,5 °C Falls 2 Temperaturen: mit der niedrigeren beginnen	Sufficient temperature	22,5 ± 2,5 °C oder 32,5 ± 2,5 °C	20–25 °C oder 20–25 °C dann höher, aber ≤ 36 °C
Zeit	Mindestens 14 d oder mindestens 7 d + mindestens 7 d	Mindestens 14 d	Mindestens 14 d oder bei 2 Temperaturen: minde- stens 7 d + mindestens 7 d	Mindestens 14 d oder bei 2 Temperaturen: minde- stens 7 d + mindestens 7 d

üblicherweise:

- 7 Tage bei 20-25°C
- 7 Tage bei 30-35°C



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Umsetzung ApBetrO

Mikrobiologie

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



Sedimentationsplatten

- Aufstellung waagrecht auf den Arbeitsflächen und innerhalb der Werkbank
- Expositionszeit: 4 h

Hinweis: Sedimentationsplatten können für weniger als 4 Stunden exponiert werden. Die Grenzen sind dann entsprechend zu reduzieren.
(Aus FAQ's)

- Bebrütung je nach Herstellerempfehlung, mindestens 48 h bei 35° C



Abklatschplatten Oberflächen

- Untersuchung kritischer Stellen durch Andrücken
- Reinigung und Desinfektion der untersuchten Oberflächen mit sporenfreiem Isopropanol 70% und einer sterilen Kompresse nach der Probenahme (Entfernung anhaftender Agarreste von der Oberfläche)
- Bebrütung je nach Herstellerempfehlung, mindestens 48 h bei 35° C



Abklatschplatten Personal

- Abklatschplatten siehe Oberflächenuntersuchungen
- Leichtes Rollen/Andrücken der Fingerkuppen aller 5 Finger einer Hand pro Platte auf dem Agar
 - ❖ Hersteller + Zureicher im Herstellungsraum (keine Beschädigung der Agaroberfläche)
- Wann?
Am Ende der vorgeschriebenen Tragezeit der Handschuhe unmittelbar vor dem Handschuhwechsel
- Bebrütung je nach Herstellerempfehlung, mindestens 48 h bei 35° C
- Ggf. gleiche Methodik bei mikrobiologischer Kontrolle der Arbeitskleidung



Mikrobiologie Auswertung

➤ Mikrobiologisches Labor

Auswertung der Daten



Auswertung der Daten

- Stichprobenartige Ermittlung von Prozessdaten
- Definition von Warn-/Eingriffs (Aktions) -grenzen
- Vergleich der Daten mit Toleranzbereich
- ⇒ Ständige Prozessüberwachung, Qualitätslenkung
- ⇒ Erkennen des Trendverlaufes, Hinweise auf mögliche Prozessverschlechterung

Auswertung der Daten

- Beherrschter Prozess
- Bei Überschreitung vorgegebener Grenzen: regelnder Eingriff, eventuell Korrekturmaßnahmen bevor Prozess außer Kontrolle
 - Überschreiten Warngrenze:
mögliche Prozessverschlechterung → erhöhte Aufmerksamkeit, Ursachenforschung, ggf. weitere Stichproben
 - Überschreiten Eingriffsgrenze:
signifikante Prozessverschlechterung → Korrekturmaßnahmen

Umsetzung ApBetrO

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

ANTWORT

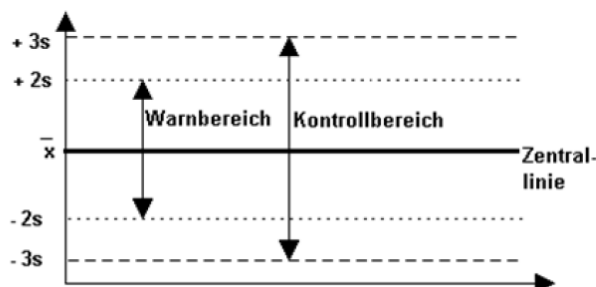
Basierend auf den Messdaten eines Zeitraumes werden mit Ausnahme für den Reinraumklasse A-Bereich Warn- und Aktionsgrenzen mit Hilfe von statistischen Verfahren festgelegt.

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

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)).

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.:



Klassifizierung der Reinheitsgrade nach Partikelzahl in der Luft

Klasse	Nichtoperationell		Operationell	
	Max. erlaubte Zahl von Partikeln/m ³ (gleich oder höher)			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

⇒ **Operationell:** Betriebszustand einer Anlage mit Personal

⇒ **Nichtoperationell:** Betriebszustand einer Anlage ohne Personal, clean up-Phase von 15-20 min nach Beendigung der Arbeit

Mikrobiologische Überwachung reiner Bereiche im operationellem Zustand

Klasse	Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Kontaminierung (a)			
	Luftprobe cfu/m ³	Petrishalen (Durchm. 90 mm) cfu/4 h (b)	Kontaktplatten (Durchm. 55 mm) cfu/Platte	Handschuh- abdruck 5 Finger cfu/Handschuh
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

a) Durchschnittswerte

b) Einzelne Petrischalen können weniger als 4 Stunden exponiert sein.

⇒ Festlegung geeigneter Warn- und Eingriffsgrenzen, bei Überschreitung der Grenzwerte Verfahren für Gegenmaßnahmen



Warn- und Aktionsgrenzen

**Durchschnittswerte
versus
Einzelwertbetrachtung**

Auswertung Umgebungsmonitoring: Abklatsch und Sedimentation



Detektion des Reinigungserfolges, Effekt häufiger Wechsel des Reinigungspersonals, Einsatz von nicht eingewiesenem, geschulten Personals



Detektion von Risikopunkten im Reinraum
z.B. Vorbereitungsplatz der Materialien zum
Einschleusen in die Werkbank

→ Halbjährliche Auswertung mit Reinraumklassifizierung



Validierung versus Sterilitätstest

Prüfung auf Sterilität 2.6.1 Kommentar AB:

⇒ ...Die Aussage, daß die Prüfung auf Sterilität die einzige Möglichkeit für die Behörde sei, die Sterilität einer Probe zu überprüfen, ist nicht mehr voll zutreffend.... Es ist wesentlich aufschlußreicher, die Prozeß- und Validierungsdaten des Herstellers zu überprüfen als eine Prüfung auf Sterilität durchzuführen.....



**KRANKENHAUS
NORDWEST**

Anbrüche

Anbrüche



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Human Medicines Evaluation Unit

London, 28 January 1998
CPMP/QWP/159/96 corr

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

**NOTE FOR GUIDANCE ON
MAXIMUM SHELF-LIFE FOR STERILE PRODUCTS FOR HUMAN
USE AFTER FIRST OPENING OR FOLLOWING RECONSTITUTION**

→ **Behandelt maximale Laufzeit für Sterilprodukte nach Öffnung bzw. Rekonstitution**

- **Unpreserved sterile products:**
 - Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for x hours/days at y° C.
 - From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user,not longer than 24 h at 2 to 8° C, unless reconstitution/ dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions
- Steigerung der Anbruchshaltbarkeit in Richtung der maximalen physikochemischen Stabilitätsdaten aufgrund valider mikrobiologischer Daten
- Produktionseffektivität↑



Validierung von Anbrüchen

Beispiel:

halbjährlich werden 4 Wochen lang die arbeitstäglichen Kontrollen aus 2 Flaschen mit je 50ml entnommen.

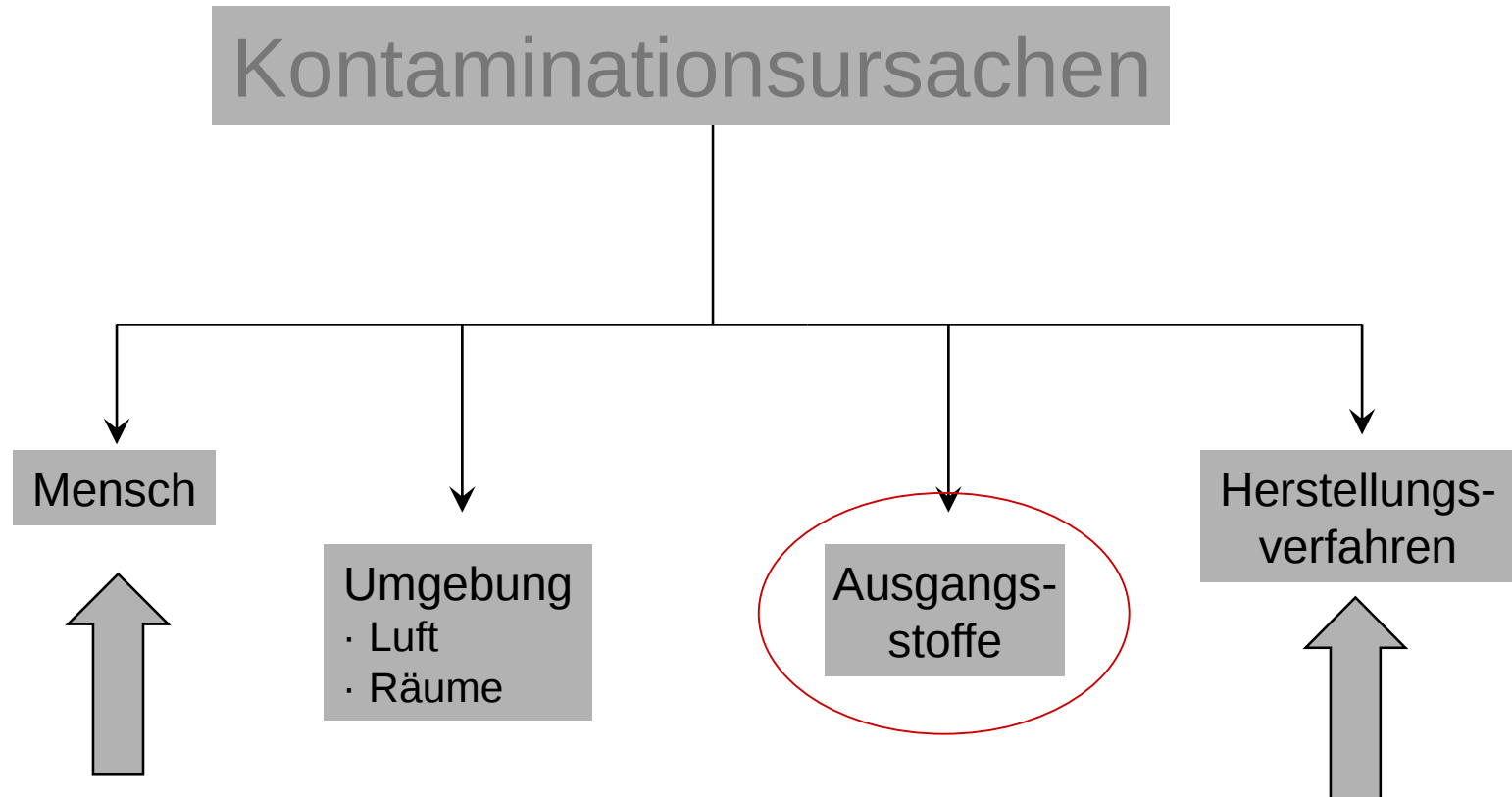
Nährmedien-Anbrüche (2 Fl. à 50ml) wie übrige Anbrüche 28 Tage lagern

28 Tage nach Anbruch werden aus 2 Fl. à 50ml Nährmedienanbrüchen die arbeitstäglichen Kontrollen wiederum hergestellt.

Anbruchvalidierung halbjährlich !

Zusammenfassung

Aseptische Herstellung





Aseptische Arbeitsverfahren

Arbeitstechnik, die in der Regel aus mehreren aufeinander abgestimmten Verfahrensschritten besteht, von denen **jeder einzelne** - unter Nutzung der optimalen Möglichkeiten zur Verminderung der Keimzahl - zu dem angestrebten Endziel, einem sterilen Produkt seinen Beitrag leistet

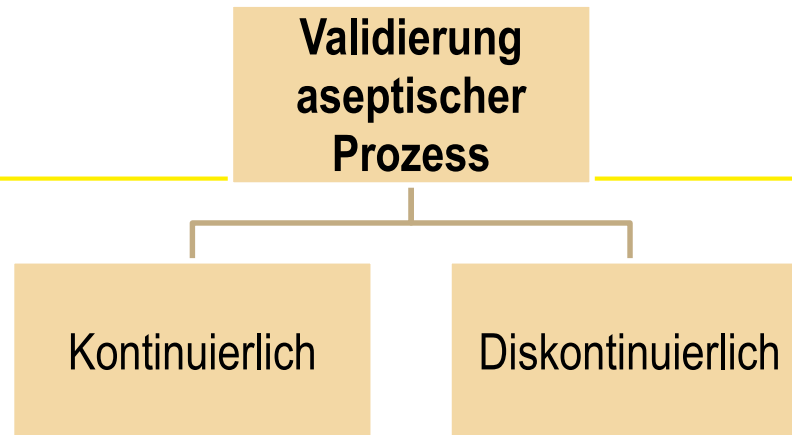
nach K.-H. Wallhäuser: Praxis der Sterilisation - Desinfektion - Konservierung

Georg Thieme Verlag Stuttgart



Was haben wir gelernt ?

- **Jeder einzelne Schritt** der aseptischen Herstellung muss ständig hinterfragt werden, um unter Nutzung der optimalen Möglichkeiten zur **Verminderung der Keimzahl** beizutragen.
- Die **mikrobiologische Validierung** mit Nährmediensimulationsherstellung und Umgebungsmonitoring dient der ständigen Überprüfung und Dokumentation dieser Schritte und ermöglicht eine **retrospektive Auswertung**.
- Die **mikrobiologische Reinraumklassifizierung** ist aussagekräftiger als die Ermittlung reiner physikalischer Kennzahlen wie z.B. die Partikelzahl.
- Das **kontinuierliche** Validierungsverfahren sichert einen Großteil der Produktionstage ab und liefert eine statistisch relevante Datenmenge.
- Produktschutz und Arbeitsschutz sind miteinander vereinbar (keine Lockerung des Hygieneregimes)
- Auch bei **Abweichungen vom GMP-Leitfaden** kann man die geforderte mikrobiologische Reinraumklasse erreichen.



Aufbau der Validierungsmaßnahme auf einer breiteren Datenbasis über möglichst viele Herstellungstage:
Bei 2 Beuteln pro Tag und ca. 230 Arbeitstagen pro Jahr
→

ca. 460 Beutel pro Jahr

Methodik im Sinne einer langandauernden kontinuierlichen, kumulativen Untersuchungsserie und Probenahme →

Ziel:

statistisch aussagefähige Probemengen, zuverlässige Ermittlung des Kontaminationsrisiko

83. Microbiological monitoring

Recommended frequencies of microbiological monitoring (Table 6.3)

	Direct working environment (Grade A zone)	Background environment
Settle plates	Every working session	Weekly
Glove finger dabs	At the end of each working session	At the end of each working session
Surface samples (swabs or contact plates)	Weekly	Monthly
Active air samples	Quarterly	Quarterly

It should be borne in mind that in the absence of end product testing, microbiological monitoring plays an extremely vital role in confirming that the product is unlikely to be contaminated. Many products are used before any microbiological results associated with its preparation, are known. The first indication that contamination has occurred in the workstation may well be a patient exhibiting pyrexia or septicaemia. Frequent monitoring and prompt reporting of results to the Responsible Person should help to reduce this possibility.

- Aus Einleitung, Allgemeines:

„It is recognised that there are acceptable methods, other than those described in this Guide, which are capable of **achieving the principles of the Guide**. This Guide is not intended to place any restraint upon the development of new concepts or new technologies, which have been **validated** and provide a **level of Quality Assurance at least equivalent** to those set out in this Guide.“

⇒ Abweichungen bzw. Alternativen sind möglich

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!!



Jürgen Maurer
Fachapotheker für Klinische Pharmazie

Zentralapotheke
Krankenhaus Nordwest
Steinbacher Hohl 2-26
Frankfurt
Tel.: 069-7601-4603
E-mail: Maurer.Juergen@khnw.de