

Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke

Ausschuss für Arzneimittelherstellung und Analytik des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V.

Auf den folgenden Seiten ist die „Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke“ abgedruckt. Nach dem Auftrag durch die Mitgliederversammlung 1998 wurde ein erster Entwurf in der Krankenhauspharmazie (2000;21:332–9) veröffentlicht, der jedoch 2001 mit knapper Mehrheit der Mitglieder an den Ausschuss zurückverwiesen wurde. Nach Überarbeitung, Diskussion in den Landesverbänden und Bearbeitung der Stellungnahmen wurde die Leitlinie am 7. April 2005 vom Vorstand des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker ADKA e. V. verabschiedet. In Abänderung des ersten Entwurfs wurden im Wesentlichen eine erläuternde Präambel vorangestellt sowie Anhänge und ergänzende Leitlinien gestrichen.

Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis von Arzneimitteln in kleinen Mengen existieren bereits in den Niederlanden und in der Schweiz. Auf

internationaler Ebene liegt von der PIC/S der Entwurf einer spezifischen Leitlinie für die aseptische Arzneimittelherstellung in Apotheken vor und geht demnächst an die nationalen Gremien zur Stellungnahme. Die ADKA hat eine Leitlinie für die aseptische Herstellung von Parenteralia bereits 2002 in Kraft gesetzt. Neuerdings schreibt auch die USP 28 Monographie „<797>Pharmaceutical Compounding – Sterile preparations“ die Gute Herstellungspraxis der rezeptur- und defekturemäßigen Herstellung steriler Arzneimittel fest.

In Deutschland gilt es die Lücke einer umfassenden Leitlinie für die Herstellung in Krankenhausapotheken noch zu schließen. Die vorliegende ADKA-Leitlinie stellt die Zusammenfassung der anerkannten Regeln der Guten Herstellungspraxis für die rezeptur- und defekturemäßige Herstellung in deutschen Krankenhausapotheken dar. Bei der Erarbeitung wurde darauf geachtet,

die Arzneimittelqualität sicherzustellen und den Patientenschutz zu gewährleisten unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit der GMP-Auflagen.

Die hier festgeschriebenen Grundsätze sind vielfach bereits geübte Apothekenpraxis, doch ist die Leitlinie in ihrer umfassenden Form zur Erinnerung und zum Abgleichen apothekeninterner Standards hilfreich.

Die Erarbeitung und Veröffentlichung von Leitlinien für die Herstellung steriler Arzneimittel sowie zur Herstellung klinischer Prüfpräparate sind Aufgaben für die nähere Zukunft.

Bearbeitet von Dr. Norbert Ohem, Apotheke der Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH; Mag. Pharm. Thomas Langebner, Apotheke des Krankenhauses St. Josef, Braunau/Österreich; Dr. Christoph v. Stein t, Apotheke des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen; Hans-Gerd Strobel, Apotheke des Klinikums der Medizinischen Universität Lübeck; Dr. Irene Krämer, Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke

Ausschuss für Arzneimittelherstellung und Analytik des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e. V.

Präambel

Arzneimittel müssen nach anerkannten Regeln von Wissenschaft und Technik hergestellt werden. Für die Herstellung im industriellen Maßstab sind internationale GMP-Richtlinien der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) und der Pharmaceutical Cooperation Scheme (PIC/S) beziehungsweise der Europäischen Gemeinschaft (EG-GMP-Leitfaden) maßgebend. Die in Krankenhausapotheken hergestellten Arzneimittel werden auf Grundlage der Apotheken-Betriebsordnung (Rezeptur sowie Defekturen mit bis zu 100 abgabefertigen Packungen pro Tag) hergestellt. Es sollte gerade diese Art der Herstellung nach anerkannten Regeln erfolgen, um die Ausnahme von der Prüfpflicht, dass die „Qualität durch das Herstellungsverfahren gesichert ist“, in Anspruch nehmen zu können. Die vorliegende ADKA-Leitlinie stellt die Zusammenfassung der anerkannten Regeln für die rezeptur- und defekturmäßige Herstellung in deutschen Krankenhausapotheken dar.

Bei der Herstellung kleiner Mengen kann zwischen standardisierten und nicht-standardisierten Zubereitungen unterschieden werden.

Standardisierte Zubereitungen sind solche, die in der Apotheke nach anerkannten Rezepturvorschriften (z. B. NRF, DAC, Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken) auf Vorrat oder als Einzelanfertigung hergestellt werden. Für solche Produkte kann die Qualität durch das Herstellungsverfahren bei Wahrung der Vorgaben dieser Leitlinie als gesichert gelten. Bei einer standardisierten Herstellungsmethode dürfen nur die Dosierung und die Char-

gengröße in festgelegten Grenzen variieren.

Nicht-standardisierte Zubereitungen sind solche, für die keine geprüften Herstellungsvorschriften und/oder Herstellungsmethoden verfügbar sind. Die Möglichkeiten zur Überprüfung des therapeutischen Ansatzes oder die Sicherstellung der geeigneten Herstellung und Prüfung eines solchen Produkts sind mitunter sehr schwierig. Hier übernimmt der herstellende Apotheker die Verantwortung für Qualität und Stabilität. Die Herstellungsvorschriften nicht-standardisierter Produkte sollten sich am Stand des Wissens in Standardwerken oder Fachzeitschriften orientieren. Grundsätzlich sollten solche Arzneimittel nur im Einzelfall (Rezeptur) hergestellt werden. Die eingeschränkt mögliche Qualitätssicherung des Produkts versus therapeutischer Notwendigkeit muss abgewogen werden. Das Abwägen von Risiken und die Rücksprache mit dem Arzt sollten dokumentiert werden. Das Herstellungsverfahren sollte stets eine gleichbleibende Qualität des Produkts gewährleisten.

Abweichungen von anerkannten Rezepturvorschriften sollten vor der Produktion geprüft und schriftlich belegt werden. Für nicht-standardisierte Zubereitungen ist zu empfehlen, allgemeine Herstellungsanweisungen einschließlich Inprozess- und Endkontrollen, beispielsweise pro Arzneiform, zu erstellen.

Eine Qualitätskontrolle von nicht-standardisierten (Einzel-)Zubereitungen ist aufwändig, kann jedoch durch das Sammeln der Ergebnisse von Inprozess- und nicht-zerstörenden Endkontrollen sowie durch Untersuchungen an zusätzlich angefertigten Zubereitungen erfolgen.

Rezeptur/Einzelanfertigung

Der EG-GMP-Leitfaden ist auf die Herstellung in großem Maßstab abgestimmt und wegen der geringen Zahl an Arbeitsschritten und des dringenden Charakters der Einzelanfertigung nicht unmittelbar auf die Rezeptur anzuwenden. Das Prinzip, Qualität durch das Herstellungsverfahren zu produzieren, sollte auch für die Einzelanfertigung gelten, vor allem, weil Validierungen und Endkontrollen nicht in Art und Umfang wie im Falle der Chargenproduktion ausgeführt werden.

Im Falle der Einzelanfertigung sollte die Qualität durch die spezielle Beachtung

- der Einrichtung und Ausrüstung der Herstellungsräume,
- der Auswahl, der Form und der Einhaltung von Arbeitsanweisungen,
- von Inprozesskontrollen und nicht-zerstörenden Endkontrollen,
- des Trainings und der Erfahrung des Personals

gewährleistet werden.

Folgende Regeln sollten beachtet werden:

- Die Herstellung von Einzelanfertigungen in Anlehnung an standardi-

Krankenhauspharmazie 2005;26:348–62.

Bearbeitet von Dr. Norbert Ohem, Apotheke der Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH; Mag. Pharm. Thomas Langebner, Apotheke des Krankenhauses St. Josef, Braunau/Österreich; Dr. Christoph v. Stein †, Apotheke des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen; Hans-Gerd Strobel, Apotheke des Klinikums der Medizinischen Universität Lübeck; Dr. Irene Krämer, Apotheke des Universitätsklinikums Mainz

*Schlussredaktion und Korrespondenzadresse: Dr. Norbert Ohem, Apotheke der Klinikum Frankfurt (Oder) GmbH, Müllroser Chaussee 7, 15236 Frankfurt (Oder)
Schlussredaktion: Mai/Juni 2005*

sierte Herstellungsmethoden sollte immer den Vorrang haben vor der Herstellung von Einzelanfertigungen, die auf nicht-standardisierten Zubereitungsmethoden beruhen.

- Die defektmäßige Herstellung ist der Einzelanfertigung vorzuziehen.
- Herstellungsräume, Ausrüstung und Prozesse, die für Einzelanfertigungen benutzt werden, sollten dieselben oder äquivalent zu denjenigen sein, die für die auf Vorrat produzierten Arzneimittel benutzt werden.
- Aufzeichnungen über die Einzelanfertigung sollten erstellt werden. Es kann auf arzneiformspezifische Herstellungsanweisungen Bezug genommen werden.
- Bei Bedarf sollten Verpackungseinheiten im Überschuss für Untersuchungen und/oder Stabilitätsprüfungen zubereitet werden.
- Einzelanfertigungen sollten nicht auf Vorrat hergestellt werden.
- Wegen der begrenzten Möglichkeiten einer Endkontrolle ist bei Einzelanfertigungen den Inprozesskontrollen eine besondere Beachtung zu schenken. Kritische Punkte des Herstellungsgangs sollten von einer zweiten Person kontrolliert werden. Im Vergleich zur Produktion auf Vorrat ist bei der Einzelanfertigung eine intensive Überwachung der Herstellung anzuraten.
- Die Freigabe sollte von einer zweiten Person, basierend auf der erstellten Dokumentation, ausgeführt werden.

Leitfaden

Kapitel 1: Qualitätssicherungssystem

Grundsätze

In der Apotheke müssen Arzneimittel so hergestellt werden, dass sie für den vorgesehenen Gebrauch geeignet sind und die Patienten keiner Gefahr durch Bedenklichkeit oder ungenügende Qualität oder Wirksamkeit ausgesetzt sind.

Die entsprechenden Vorschriften des Arzneimittel- und Apothekenrechts, die

Leitlinien der Bundesapothekerkammer sowie der Stand der Wissenschaft und Technik sind zu beachten.

1.1 In der Apotheke sollte eine Qualitätssicherung erfolgen wie nachfolgend beschrieben oder im Rahmen des Qualitätsmanagementsystems (QMS; Zertifizierung z. B. durch die Apothekerkammern und/oder nach DIN ISO 9001).

Qualitätssicherung

1.2 Die Leitung der Apotheke hat die Verantwortung für die Festlegung und die Umsetzung der Qualitätssicherung.

Es soll sichergestellt sein, dass

- I. Arzneimittel unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes und der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke konzipiert werden;
- II. Produktions- und Prüfverfahren klar beschrieben sind und die Regeln der Arzneibücher und der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke eingehalten werden;
- III. Verantwortlichkeiten eindeutig festgelegt sind;
- IV. der Einsatz korrekter Ausgangsstoffe und Packmittel gewährleistet ist;
- V. die nötigen Prüfungen und Validierungen durchgeführt werden;
- VI. das Fertigprodukt nach Herstellungs- und Prüfvorschrift angefertigt und geprüft wird;
- VII. eine Freigabe der Arzneimittel unter Verantwortung eines Apothekers erfolgt (s. auch Kapitel 6);
- VIII. die Arzneimittel so gelagert und gehandhabt werden, dass die Qualität während der Haltbarkeitsdauer erhalten bleibt;
- IX. eine regelmäßige Selbstinspektion erfolgt.

Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke

1.3 Die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke als Teil der Qualitätssicherung soll gewährleisten, dass Arzneimittel gleichbleibend nach Qualitätsstandards produziert und geprüft werden.

Die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke

betrifft sowohl die Produktion als auch die Qualitätskontrolle. Die grundlegenden Anforderungen sind folgende:

- I. Alle Herstellungsvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen getätigt und überprüft und sind geeignet, gleichbleibend Arzneimittel herzustellen, die die erforderliche Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen.
- II. Kritische Herstellungsschritte sind klar definiert und nach Möglichkeit validiert.
- III. Die Voraussetzungen für die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke sind erfüllt, insbesondere durch:
 - a) Geschultes Apothekenpersonal
 - b) Angemessene Räumlichkeiten
 - c) Geeignete Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen
 - d) Einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten
 - e) Anweisungen
 - f) Geeignete Lagerungs- und Transportmöglichkeiten
- IV. Anweisungen sind in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefasst und gelten speziell für die vorhandenen Geräte und Verfahren.
- V. Das Apothekenpersonal ist entsprechend eingewiesen.
- VI. Die Herstellungsprotokolle sind so zu erstellen, dass ersichtlich wird, ob alle Schritte tatsächlich durchgeführt worden sind. Alle wesentlichen Abweichungen sind aufzuzeichnen und zu kommentieren.
- VII. Herstellungsprotokolle sind in zugänglicher Form aufzubewahren.
- VIII. Es besteht ein System, mit dem jede Produktcharge zurückgerufen werden kann.
- IX. Beanstandungen werden überprüft, die Ursachen von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produkte ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiederauftreten der Fehler zu verhindern.

Qualitätskontrolle

1.4 Qualitätskontrolle ist der Teil der Leitlinie für die Herstellung und Prü-

fung in der Krankenhausapotheke, der sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfung sowie Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren befasst, wodurch gewährleistet wird, dass die jeweils notwendigen Prüfungen tatsächlich durchgeführt werden und sowohl Materialien für den Gebrauch als auch die fertiggestellten Produkte erst freigegeben werden, wenn ihre Qualität als zufriedenstellend beurteilt wurde.

Die grundlegenden Forderungen an die Qualitätskontrolle sind folgende:

- I. Es stehen geeignete Einrichtungen, qualifiziertes Personal und Anweisungen für die Probenahme, Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukten und gegebenenfalls für die Überwachung der Umgebung, soweit die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke dies erfordert, zur Verfügung.
- II. Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukten werden durch von der Qualitätskontrolle bestimmtes Personal und nach festgelegten Methoden gezogen.
- III. Normierte Prüfmethode aus den Arzneibüchern oder von anderen Herstellern bedürfen keiner weiteren Validierung, wenn sie für denselben Zweck eingesetzt werden, für den sie entwickelt und validiert wurden. Bei abweichender Zweckbestimmung ist eine entsprechend begrenzte Qualitätssicherung ausreichend.
- IV. Protokolle, die zeigen, dass alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Prüfverfahren tatsächlich durchgeführt wurden, werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten angefertigt. Jede Abweichung wird vollständig protokolliert und kommentiert.
- V. Das Fertigprodukt enthält die Wirkstoffe, die qualitativ und quantitativ der deklarierten Zusammensetzung entsprechen. Es weist die erforderliche Reinheit auf, befindet sich im richtigen Behältnis und ist ordnungsgemäß gekennzeichnet.

VI. Es werden Protokolle über die Prüfung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukten angefertigt; die Ergebnisse werden mit den Anforderungen der Spezifikation verglichen. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der jeweiligen Produktionsdokumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren.

VII. Die Freigabe erfolgt durch den verantwortlichen Apotheker.

VIII. Rückstellmuster von Produkten werden in ausreichender Menge aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Das Produkt wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt, es sei denn, es handelt sich um außergewöhnlich große Packungen.



Kapitel 2: Personal

Allgemeine Anforderungen

2.1 Die Apotheke sollte über Personal in ausreichender Zahl und mit praktischen Erfahrungen verfügen. Die jedem einzelnen zugewiesenen Verantwortungsbereiche sollten nicht so umfangreich sein, dass sich daraus irgendwelche Qualitätsrisiken ergeben.

2.2 Die Apotheke muss ein Organisationsschema haben und die Aufgaben von Mitarbeitern sollten in Arbeitsplatzbeschreibungen schriftlich niedergelegt sein. Zwischen den Verantwortungsbereichen des mit der Anwendung der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke befassten Personals dürfen keine Lücken bestehen.

Personal in Schlüsselstellungen

2.3 Die Leitung der Herstellung und die Leitung der Qualitätskontrolle sollten vom Grundsatz her von zwei Apothekern wahrgenommen werden; diese müssen nicht vollzeitbeschäftigt sein, sie sollten in dem sich aus der Art und dem Umfang der Herstellung und Qualitätskontrolle ergebenden Ausmaß verfügbar sein. Eine Übertragung von Aufgaben an pharmazeutisches Personal

unter Verantwortung eines Apothekers ist möglich.

Die Aufgabe der Qualitätskontrolle kann extern an eine qualifizierte Person oder Institution vergeben werden. Aufgaben und Verantwortungsbereich sollten schriftlich festgelegt werden.

2.4 Der für die Herstellung verantwortliche Apotheker hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

- I. Sicherstellung, dass die Produkte vorschriftsmäßig produziert und gelagert werden, um die erforderliche Qualität zu erhalten.
- II. Genehmigung von Herstellungsanweisungen und Sicherstellung der Einhaltung.
- III. Sicherstellung, dass die Produktionsprotokolle ordnungsgemäß unterschrieben werden, bevor sie an die Abteilung für Qualitätskontrolle weitergegeben werden.
- IV. Kontrolle der Wartung, der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung.
- V. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden.
- VI. Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung entsprechend den jeweiligen Erfordernissen durchgeführt wird.

2.5 Der für die Qualitätskontrolle verantwortliche Apotheker hat im Allgemeinen folgende Verantwortlichkeiten:

- I. Billigung oder, falls er es für erforderlich hält, Zurückweisung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten, Bulkware und Fertigprodukten.
- II. Auswertung der Chargenprotokolle.
- III. Sicherstellung, dass alle erforderlichen Prüfungen durchgeführt werden.
- IV. Genehmigung von Spezifikationen, von Anweisungen zur Probenahme, von Prüfmethode und anderen Verfahren zur Qualitätskontrolle.
- V. Zustimmung zur Beauftragung sowie Überwachung der Analysenlabors, die im Lohnauftrag arbeiten.
- VI. Kontrolle der Wartung der Räumlichkeiten und der Ausrüstung seiner Abteilung.

VII. Sicherstellung, dass die notwendigen Validierungen durchgeführt werden.

VIII. Sicherstellung, dass die erforderliche anfängliche und fortlaufende Schulung des Personals seiner Abteilung entsprechend den jeweiligen Erfordernissen durchgeführt wird.

Weitere Aufgaben der Abteilung Qualitätskontrolle sind in Kapitel 6 zusammengestellt.

2.6 Die verantwortlichen Apotheker für Herstellung und Qualitätskontrolle teilen im Allgemeinen einige die Qualität betreffende Verantwortungsbereiche untereinander auf oder üben die Verantwortung gemeinsam aus. Es können dies sein:

- Genehmigung schriftlicher Verfahrensbeschreibungen und anderer Dokumente einschließlich Ergänzungen
- Überwachung und Kontrolle der Umgebungsbedingungen
- Betriebshygiene
- Validierung von Verfahren
- Schulung
- Genehmigung und Überwachung von Lieferanten
- Festlegung und Überwachung der Lagerungsbedingungen für Material und Produkte
- Aufbewahrung von Protokollen
- Überwachung der Einhaltung der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke
- Überprüfungen, Untersuchungen und Entnahme von Proben zur Überwachung von Faktoren, die die Produktqualität beeinflussen können.

Schulung

2.7 Es ist anzuregen, Schulungskurse für die Umsetzung der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke zu erarbeiten und anzubieten.

2.8 Neu eingestellte Personen sollten den ihnen jeweils zugewiesenen Aufgaben entsprechend geschult werden. Darüber hinaus sollte eine fortlaufende Unterweisung durchgeführt und deren Umsetzung in die Praxis periodisch bewertet werden. Aufzeichnungen über

die Unterweisungen sollten drei Jahre aufbewahrt werden.

2.9 Personal, das in Bereichen mit besonderen Kontaminationsrisiken arbeitet (z. B. in reinen Bereichen oder in Zonen, in denen mit hochaktiven, toxischen, infektiösen oder sensibilisierenden Stoffen umgegangen wird), sollte eine spezielle Unterweisung erhalten.

2.10 Besucher oder ungeschultes Personal sollten möglichst keine Produktions- und Qualitätskontrollbereiche betreten. Wenn dies jedoch unumgänglich ist, sollten sie vorher insbesondere über die Personalhygiene und die vorgeschriebene Schutzkleidung informiert werden. Sie sollten streng beaufsichtigt werden.

2.11 Im Rahmen der Unterweisung sollten das Konzept der Qualitätssicherung und alle Maßnahmen, die dessen Verständnis und Anwendung verbessern können, ausführlich diskutiert werden.

Personalhygiene

2.12 Es sollen Hygienepläne erstellt werden, in Abstimmung mit den Hygienebeauftragten und unter Beachtung der Hygienevorschriften des Krankenhauses.

2.13 Es sollte in der Arzneimittelherstellung niemand beschäftigt werden, der an einer ansteckenden Krankheit leidet oder offene Verletzungen an unbedeckten Körperstellen hat.

2.14 Es sollten betriebsärztliche Eingangs- und Folgeuntersuchungen erfolgen. Es sollte festgelegt sein, dass die Mitarbeiter bedeutende Änderungen des Gesundheitszustands melden müssen.

2.15 Im Herstellungsbereich ist eine angemessene Hygiene- bzw. Schutzkleidung zu tragen.

2.16 Essen, Trinken, Kauen oder Rauchen sowie die Aufbewahrung von Speisen, Getränken, Tabakerzeugnissen oder Arzneimitteln für den persönlichen Gebrauch sollten in den Produktions- und Lagerbereichen verboten sein. Allgemein sollte jedes unhygienische Verhalten innerhalb der Herstellungsbereiche oder in jedem anderen Bereich, in dem das Produkt beeinträchtigt werden könnte, verboten sein.

2.17 Der direkte Kontakt zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt sollte ebenso vermieden werden wie der direkte Kontakt mit irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit den Produkten in Berührung kommt.

2.18 Das Personal sollte die Händehygiene gemäß Hygieneplan durchführen.

2.19 Alle spezifischen Erfordernisse bei der Herstellung besonderer Präparatgruppen, zum Beispiel sterilisierter oder aseptisch hergestellter Zubereitungen, werden in ergänzenden Leitlinien abgehandelt.

Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung

Grundsätze

Räumlichkeiten und Ausrüstung müssen so angeordnet, ausgelegt, ausgeführt, nachgerüstet und instand gehalten sein, dass sie sich für die vorgesehenen Arbeitsgänge eignen. Sie müssen so ausgelegt und gestaltet sein, dass das Risiko von Fehlern minimal und eine gründliche Reinigung und Wartung möglich ist, um Kreuzkontaminationen, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.

Allgemeine Anforderungen

3.1 Die Räumlichkeiten sollten so gelegen sein, dass das umgebungsbedingte Kontaminationsrisiko für Material oder Produkte unter Berücksichtigung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimal ist.

3.2 Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instandgehalten werden; Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen. Sie sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.

3.3 Beleuchtung, Temperatur, Feuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen.

3.4 Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.

3.5 Es sollten Vorkehrungen getroffen werden, um Unbefugten den Zutritt zu verwehren. Produktions-, Lagerungs- und Qualitätskontrollbereiche sollten von Personal, das dort nicht arbeitet, nicht als Durchgang benutzt werden.

Produktionsbereiche

3.6 Rezepturen (Einzelherstellungen) einschließlich hochwirksamer Arzneimittel wie Antibiotika können in demselben Raum hergestellt werden, wenn durch den Herstellungsprozess und geeignete Reinigungsmaßnahmen gewährleistet ist, dass keine Kreuzkontaminationen oder Gefährdungen für das Personal auftreten können.

Die Herstellung technischer Gifte, wie Pestizide und Herbizide, sollte in Räumlichkeiten, die zur Herstellung von Arzneimitteln benutzt werden, nicht erlaubt sein.

3.7 Die Räumlichkeiten sollten möglichst so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und den Reinheitsklassen.

3.8 Ausreichend große Arbeits- und Lagerflächen im Produktionsbereich sollten die ordnungsgemäße und folgerichtige Aufstellung der Ausrüstung und Bereitstellung oder Aufbewahrung von Materialien ermöglichen, um das Risiko von Verwechslungen verschiedener Arzneimittel oder ihrer Bestandteile zu minimieren, Kreuzkontamination zu vermeiden und um die Gefahr, irgendeinen Produktions- oder Kontrollschritt auszulassen oder falsch anzuwenden, zu verringern.

3.9 Wo Ausgangsstoffe und primäres Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte oder Bulkware der Umgebung ausgesetzt sind, sollten die Innenflächen (Wände, Fußböden, Decken) glatt und frei von Rissen sein. Sie sollten keine Partikel abgeben und sich leicht und gründlich reinigen und, wenn nötig, desinfizieren lassen.

3.10 Rohrleitungen, Beleuchtungskörper, Belüftungseinrichtungen und andere Versorgungsanlagen sollten so ausgelegt und angebracht sein, dass keine schwer zu reinigenden Stellen entstehen.

3.11 Bodenabflüsse sollten ausreichend groß und mit Rückstauklappen versehen sein. Offene Abflussrinnen sollten möglichst vermieden werden. Wenn sie erforderlich sind, sollten sie nicht zu tief sein, damit sie leicht gereinigt und desinfiziert werden können.

3.12 Produktionsbereiche sollten gut belüftet sein. Fenster sind während der Herstellung zu schließen. Ein Belüftungssystem sollte hinsichtlich Temperatur und, falls nötig, Luftfeuchtigkeit und Filtration den dort gehandhabten Produkten, den durchgeführten Arbeitsgängen sowie der äußeren Umgebung angemessen sein.

3.13 Ausgangsstoffe können auch in Herstellungsbereichen eingewogen werden, wenn die Vermeidung einer großen Staubentwicklung sowie die Reinigung und die Vermeidung von Kreuzkontaminationen gewährleistet ist.

3.14 Die Räumlichkeiten, in denen Arzneimittel verpackt werden, sollten so ausgelegt und ausgestaltet sein, dass Verwechslungen und Kreuzkontamination vermieden werden.

3.15 Produktionsbereiche sollten gut beleuchtet sein, besonders dort, wo prozessbegleitend visuelle Kontrollen durchgeführt werden.

3.16 Inprozesskontrollen dürfen innerhalb des Produktionsbereichs durchgeführt werden, wenn sie kein Risiko für die Produktion darstellen.

Lagerbereiche

3.17 Die Lagerbereiche sollten ausreichend groß sein, so dass die verschiedenen Kategorien von Materialien und Produkten ordnungsgemäß gelagert werden können: Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial, Zwischenprodukte, Bulkware und Fertigprodukte, in Quarantäne befindliche, freigegebene, zurückgewiesene, zurückgegebene oder zurückgerufene Produkte.

3.18 Die Lagerbereiche sollten so ausgelegt oder nachgerüstet sein, dass gu-

te Lagerungsbedingungen gewährleistet sind. Vor allem sollten sie sauber und trocken sein sowie in einem angemessenen Temperaturbereich gehalten werden. Wenn besondere Lagerungsbedingungen (z. B. hinsichtlich Temperatur, Feuchtigkeit) erforderlich sind, so sollten diese geschaffen, kontrolliert und überwacht werden.

3.19 In den Annahme- und Auslieferungsbereichen sollten die Materialien und Produkte vor dem Wetter geschützt sein. Annahmehbereiche sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass Behälter mit eingehenden Materialien erforderlichenfalls vor der Einlagerung gereinigt werden können.

3.20 Wenn Quarantäne durch Lagerung in abgetrennten Bereichen gewährleistet wird, sollten diese deutlich gekennzeichnet und der Zutritt nur Befugten gestattet sein. Jedes an die Stelle der räumlichen Quarantäne tretende System sollte die gleiche Sicherheit bieten.

3.21 Bei der Probenahme von Ausgangsstoffen sollten Vorkehrungen getroffen werden, um Verunreinigungen oder Kreuzkontaminationen zu verhindern.

3.22 Zurückgewiesene, zurückgerufene oder zurückgegebene Materialien oder Produkte sollten in abgesonderten Bereichen gelagert werden.

3.23 Hochaktive Materialien oder Produkte sollten unter sicheren und geschützten Bedingungen gelagert werden.

3.24 Auf die sichere und geschützte Lagerung von bedrucktem Verpackungsmaterial, das generell eine besondere Sorgfalt in der Handhabung erfordert, sollte besonders geachtet werden.

Qualitätskontrollbereiche

3.25 In der Regel sollten Kontrolllaboratorien von den Produktionsbereichen abgetrennt sein. Dies gilt insbesondere für Laboratorien zur Kontrolle von biologischen und mikrobiologischen Produkten sowie von Radiopharmaka, die ebenfalls voneinander getrennt sein sollten.

3.26 Kontrolllaboratorien sollten so ausgelegt sein, dass sie sich für die darin vorgesehenen Arbeitsgänge eignen.

Sie müssen ausreichend groß sein, damit Verwechslungen und Kreuzkontaminationen vermieden werden. Für die Aufbewahrung von Proben und Kontrollen sollte ausreichender und geeigneter Raum vorhanden sein.

3.27 Separate Räume sind unter Umständen nötig, um empfindliche Instrumente vor Erschütterung, elektrischer Störeinwirkung, Feuchtigkeit usw. zu schützen.

3.28 In Laboratorien, in denen mit besonderen Substanzen wie biologischen oder radioaktiven Proben umgegangen wird, sind spezielle Maßnahmen erforderlich.

Nebenbereiche

3.29 Aufenthaltsräume sollten von anderen Bereichen getrennt sein.

3.30 Umkleide- und Waschräume sowie Toiletten sollten leicht erreichbar und der Benutzerzahl angemessen sein. Toiletten sollten nicht in direkter Verbindung mit Produktions- oder Lageräumen stehen.

3.31 Wenn Einzelteile und Werkzeuge im Produktionsbereich gelagert werden, sollten sie in dafür vorgesehenen Räumen oder Schränken aufbewahrt werden.

Ausrüstung

3.32 Die Herstellungsausrüstung sollte so ausgelegt, angeordnet und gewartet werden, dass sie für den vorgesehenen Zweck geeignet ist.

3.33 Reparatur- und Wartungsarbeiten dürfen die Qualität der Produkte nicht gefährden.

3.34 Die Herstellungsausrüstung sollte so konstruiert sein, dass sie sich leicht und gründlich reinigen lässt. Sie sollte nach schriftlichen Verfahren gereinigt und nur sauber und trocken aufbewahrt werden.

3.35 Die zum Waschen und Reinigen verwendete Ausrüstung sollte so gewählt und eingesetzt werden, dass sie selbst keine Quelle der Verunreinigung darstellt.

3.36 Die Ausrüstung sollte so installiert sein, dass keine Gefahr eines Fehlers oder einer Verunreinigung besteht.

3.37 Die für die Produktion verwendete Ausrüstung sollte für die Produkte kein Risiko darstellen. Kein mit dem Produkt in Berührung kommendes Ausrüstungsteil darf mit diesem so in Wechselwirkung treten, dass die Produktqualität beeinträchtigt wird und damit ein Risiko entsteht.

3.38 Für Produktions- und Kontrollzwecke sollten im geeigneten Wäge- und Messbereich und mit der erforderlichen Genauigkeit arbeitende Waagen und Messgeräte zur Verfügung stehen.

3.39 Die Mess-, Wäge-, Aufzeichnungs- und Kontrollausrüstung sollte kalibriert sein und in bestimmten Abständen mit geeigneten Methoden überprüft werden. Aufzeichnungen hierüber sollten aufbewahrt werden.

3.40 Fest installierte Rohrleitungen sollten deutlich mit der Angabe des Inhalts und gegebenenfalls der Fließrichtung gekennzeichnet sein.

3.41 Leitungen für destilliertes und demineralisiertes Wasser und gegebenenfalls andere Wasserleitungen für die Arzneimittelherstellung sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren desinfiziert werden, die genaue Angaben über die akzeptable mikrobiologische Verunreinigung und die bei Überschreitung der Grenzwerte zu treffenden Maßnahmen enthalten.

3.42 Schadhafte Ausrüstung sollte, wenn möglich, aus Produktions- und Qualitätskontrollbereichen entfernt oder zumindest deutlich als schadhaft gekennzeichnet werden.

Kapitel 4: Dokumentation

Grundsätze

Eine gute Dokumentation ist ein wesentlicher Teil der Qualitätssicherung. Klar und deutlich geschriebene Unterlagen verhindern Irrtümer aus mündlicher Kommunikation und erlauben die Rückverfolgung der Geschichte einer Charge. Spezifikationen, Herstellungsvorschriften, Anweisungen und Protokolle müssen fehlerfrei sein und schriftlich vorliegen. Die Lesbarkeit der Unterlagen ist sehr wichtig.

Allgemeine Anforderungen

4.1 *Spezifikationen* beschreiben im Einzelnen die Anforderungen, denen jedes Produkt oder Material, das bei der Herstellung eingesetzt oder erzielt wird, entsprechen muss. Sie dienen als Grundlage der Qualitätsbewertung.

Herstellungsvorschriften, Verarbeitungs- und Verpackungsanweisungen bestimmen alle eingesetzten Ausgangsmaterialien und legen alle Verarbeitungs- und Verpackungsvorgänge fest.

Verfahrensbeschreibungen enthalten Bestimmungen für die Durchführung gewisser Arbeitsgänge wie Reinigung, Kleiderwechsel, Umgebungskontrolle, Probenahme, Prüfung, Einsatz von Geräten.

Protokolle dokumentieren den Werdegang jeder Charge, einschließlich ihres Vertriebs, sowie alle anderen Sachverhalte, die für die Qualität des Fertigprodukts von Belang sind. Wenn es erforderlich ist, können verschiedene Dokumentationsarten (Spezifikationen, Anweisungen, Verfahrensbeschreibungen, Protokolle) in einem Schriftstück zusammengefasst werden.

Herstellungsvorschriften, Verarbeitungsanweisungen und Verpackungsanweisungen sind in der Regel im Verarbeitungsprotokoll (in der Apotheke Herstellungsprotokoll gem. § 8 ApBetrO) enthalten.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Defekturen sind in der Regel im Prüfprotokoll nach ApBetrO enthalten.

4.2 Unterlagen sollten sorgfältig konzipiert, erstellt, überprüft und verteilt werden.

4.3 Unterlagen sollten von kompetenten und befugten Personen genehmigt, unterzeichnet und datiert werden.

4.4 Der Inhalt der Unterlagen sollte eindeutig sein; Titel, Art und Zweck sollten klar bezeichnet sein. Die Unterlagen sollten übersichtlich und leicht zu kontrollieren sein. Mehrfertigungen sollten gut lesbar sein. Die Erstellung von Mehrfertigungen der Originalunterlagen als Arbeitsunterlagen darf zu keinen Fehlern führen.

4.5 Unterlagen sollten regelmäßig überprüft und aktualisiert werden. Wenn ein Dokument überarbeitet wurde, muss die

versehentliche Verwendung der überholten Fassung durch geeignete Maßnahmen verhindert werden.

4.6 Unterlagen sollten nicht handschriftlich sein. Wenn jedoch Daten eingetragen werden müssen, kann dies handschriftlich erfolgen; die Eintragungen sollten eindeutig, gut lesbar und unauslöschar sein. Für solche Eintragungen sollte genügend Platz zur Verfügung stehen.

4.7 Jede Korrektur einer Eintragung in einem Dokument sollte abgezeichnet und datiert sein. Trotz Korrektur sollte die ursprüngliche Information lesbar bleiben. Der Grund für die Korrektur sollte gegebenenfalls protokolliert werden.

4.8 Protokolle sollten zum Zeitpunkt des jeweiligen Vorgangs und so angefertigt oder vervollständigt werden, dass sich alle wichtigen, die Herstellung der Arzneimittel betreffenden Tätigkeiten rückverfolgen lassen. Die Protokolle müssen ein Jahr über das Verfalldatum des Fertigprodukts hinaus aufbewahrt werden, mindestens aber drei Jahre.

4.9 Daten können über EDV-Systeme, fotografisch oder auf andere zuverlässige Weise aufgezeichnet werden. Bei einer Dokumentation mittels EDV sollten nur befugte Personen Daten eingeben oder ändern können. Änderungen und Löschungen sollten protokolliert werden. Der Zugang zum System sollte durch ein Kennwort oder auf andere Weise geschützt sein. Elektronisch gespeicherte Chargenprotokolle sollten durch Übertragung auf Magnetband, Mikrofilm, Papier oder auf andere Weise gesichert werden. Es ist wichtig, dass die Daten, solange sie gespeichert werden, schnell verfügbar sind.

Erforderliche Unterlagen – Spezifikationen

4.10 Für Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte, Bulkware und Verpackungsmaterial ist ein Verweis auf standardisierte Spezifikationen (AB, DAC) bzw. die Bezugnahme auf Spezifikationen des Herstellers/Lieferanten möglich, für Fertigprodukte sollten entsprechende Monographien (NRF, AB) bzw. vom

verantwortlichen Apotheker genehmigte und datierte Spezifikationen vorliegen.

Spezifikationen für Ausgangsstoffe und Verpackungsmaterial

4.11 Die Spezifikationen für Ausgangsstoffe und primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollten beinhalten:

- a) Eine Beschreibung des Materials mit:
 - der festgesetzten Bezeichnung und Charge;
 - falls vorhanden, der Bezugnahme auf eine Arzneibuchmonographie;
 - der Angabe der zugelassenen Lieferanten;
 - gegebenenfalls einem Muster des bedruckten Verpackungsmaterials.
- b) Vorschriften für die Probenahme und Prüfung oder eine Verweisung auf entsprechende Verfahrensbeschreibungen
- c) Qualitative und quantitative Anforderungen laut Monographie oder Lieferantenspezifikation
- d) Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen
- e) Angaben zur Lagerungsdauer

Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware

4.12 Spezifikationen für Zwischenprodukte und Bulkware sollten dann zur Verfügung stehen, wenn diese als solche bezogen oder Daten von Zwischenprodukten für die Bewertung des Fertigprodukts herangezogen werden. Die Spezifikationen sollten denen für Ausgangsstoffe bzw. denen für Fertigprodukte entsprechen.

Spezifikationen für Fertigprodukte

4.13 Die Spezifikationen für Fertigprodukte sollten beinhalten:

- a) Den festgesetzten Produktnamen und gegebenenfalls die interne Kennzahl oder Codierung
- b) Die Zusammensetzung oder eine Bezugnahme darauf
- c) Die Nennung der Darreichungsform und der Verpackung
- d) Vorschriften für die Prüfung oder eine Verweisung auf entsprechende Verfahrensbeschreibungen

- e) Die qualitativen und quantitativen Anforderungen mit den zulässigen Grenzen
- f) Die Lagerungsbedingungen und etwaige Vorsichtsmaßnahmen
- g) Die Haltbarkeitsdauer

Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen

Für alle herzustellenden Produkte in Chargen sollten Herstellungsvorschriften und Verarbeitungsanweisungen vorliegen. Häufig sind sie in einem Dokument zusammengefasst.

Detaillierte Herstellungs- und Verarbeitungsanweisungen brauchen nur für kritische Schritte erstellt werden.

4.14 Die Herstellungsvorschriften sollten beinhalten:

- a) Den Produktnamen
- b) Die Beschreibung der Darreichungsform, der Stärke des Arzneimittels und der Chargengröße
- c) Eine Aufstellung aller einzusetzenden Ausgangsstoffe mit den jeweiligen Mengen, bezeichnet mit den festgesetzten Namen und gegebenenfalls zugehörigen Monographiebezeichnungen oder Kennzahlen; auch jede Substanz, die im Endprodukt nicht mehr enthalten ist, sollte aufgeführt werden.
- d) Angaben zur erwarteten Endausbeute und gegebenenfalls zur Ausbeute auf relevanten Zwischenstufen.

4.15 Die Verarbeitungsanweisungen sollten beinhalten:

- a) Angaben zur wichtigsten verwendeten Ausrüstung
- b) Die Methoden oder eine Verweisung auf die Methoden, nach denen die kritischen Teile der Ausrüstung vorzubereiten sind (z. B. Reinigung, Montage, Kalibrierung, Sterilisation)
- c) Schrittweise Verarbeitungsanweisungen (z. B. Reihenfolge der Materialzugabe, Mischzeiten, Temperaturen)
- d) Hinweise für Inprozesskontrollen mit Grenzwerten
- e) Erforderlichenfalls die Anforderungen an die Lagerung der Bulkware
- f) Alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind.

Verpackungsanweisungen

4.16 Für jedes Produkt, jede Packungsgröße und jeden Packungstyp sollten Bestimmungen zur Verpackung vorliegen. Dabei sollten in der Regel folgende Angaben oder Verweisungen hierauf vorhanden sein:

- a) Name des Produkts
- b) Beschreibung der Darreichungsform und gegebenenfalls der Stärke
- c) Die Packungsgröße, ausgedrückt in Zahl, Gewicht oder Volumen des Produkts im Endbehältnis
- d) Eine Aufstellung der für eine Standardchargengröße erforderlichen Verpackungsmaterialien nach Art und Größe
- e) Gegebenenfalls ein Muster oder eine Kopie des betreffenden bedruckten Verpackungsmaterials (Etiketten) sowie Muster, die erkennen lassen, wo Chargenbezeichnung und Haltbarkeitsdauer des Produkts angegeben werden sollen.
- f) Besondere Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind, einschließlich organisatorischer Maßnahmen, die die Verwendung und Verwechslung mit Verpackung und Etiketten anderer Produkte ausschließen.

Protokolle der Chargenfertigung

4.17 Für jede hergestellte Charge muss ein Herstellungsprotokoll angefertigt werden, das in der Regel die gültige Herstellungsvorschrift und die Verarbeitungsanweisungen enthält. Die Vorbereitung solcher Protokolle sollte so erfolgen, dass Übertragungsfehler vermieden werden. Das Protokoll sollte eindeutig der hergestellten Charge zugeordnet werden können.

Vor Verarbeitungsbeginn sollten Kontrollen durchgeführt werden, dass aus Arbeitsbereich und Ausrüstung alle vorherigen, für den anlaufenden Vorgang nicht erforderlichen Produkte, Unterlagen oder Materialien entfernt worden sind und die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist.

Während der Verarbeitung sollten jeweils zum Zeitpunkt der entsprechenden Arbeitsgänge die folgenden Informationen aufgezeichnet werden:

- a) Name des Produkts

- b) Daten der Verarbeitung
- c) Namenszeichen der die jeweilige Verarbeitungsstufe durchführenden Person
- d) Gegebenenfalls Namenszeichen der Person, die die Arbeitsgänge unter c) kontrolliert hat (z. B. das Wägen)
- e) Die Chargennummer und/oder die Analysenkontrollnummer sowie die tatsächlich eingewogene Menge jedes Ausgangsstoffs (einschließlich der Chargenbezeichnung und der Menge jedes zugesetzten wiederverwerteten oder umgearbeiteten Materials)
- f) Jeder relevante Verarbeitungsvorgang und jedes besondere Vorkommnis sowie die wichtigste eingesetzte Ausrüstung
- g) Aufzeichnungen über die Inprozesskontrollen und die Namenszeichen der Person(en), die sie ausgeführt haben, sowie die erhaltenen Ergebnisse
- h) Die Menge des erzielten Produkts (Ausbeute)
- i) Angaben zu speziellen Problemen, gegebenenfalls Einzelheiten zu jeder Abweichung von der Herstellungsvorschrift und den Verarbeitungsanweisungen mit Unterschrift der Person, die die Abweichung gebilligt hat.

Das Protokoll sollte nach Fertigstellung zur Bestätigung vom für die Herstellung verantwortlichen Apotheker datiert und unterzeichnet werden.

Protokolle der Chargenverpackung

4.18 Das Verpackungsprotokoll ist in der Regel in das Herstellungsprotokoll integriert.

Im Protokoll sollten die Chargenbezeichnung und die Menge der zu verpackenden Bulkware sowie die Chargenbezeichnung des Fertigprodukts und die zu erwartende Ausbeute angegeben sein.

Vor Beginn eines Verpackungsvorgangs sollten Kontrollen durchgeführt werden, dass aus Arbeitsbereich und Ausrüstung alle vorherigen, für die geplanten Arbeitsgänge nicht erforderlichen Produkte, Unterlagen oder Materialien entfernt

wurden und die Ausrüstung sauber und betriebsbereit ist.

Folgende Informationen sollten jeweils zum Zeitpunkt der entsprechenden Arbeitsgänge aufgezeichnet werden:

- a) Name des Produkts
- b) Datum der Verpackungsvorgänge
- c) Namenszeichen der den Verpackungsvorgang durchführenden Person
- d) Überprüfungen auf Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen
- e) Wenn möglich, Proben des verwendeten bedruckten Verpackungsmaterials, einschließlich Muster mit der Chargenbezeichnung, dem Aufdruck des Verfalldatums und anderen zusätzlichen Aufdrucken und Zusatzeiketten
- f) Angaben zu speziellen Problemen, einschließlich Einzelheiten zu jeder Abweichung von den Verpackungsanweisungen mit der Unterschrift der zuständigen Person, die die Abweichung gebilligt hat.
- g) Die Mengen oder andere Angaben zur Identifizierung der Verpackungsmaterialien sowie die Menge des erzielten Produkts, um eine entsprechende Bilanzierung zu ermöglichen.

Das Protokoll sollte nach Fertigstellung zur Bestätigung vom verantwortlichen Apotheker datiert und unterzeichnet werden.

Verfahrensbeschreibungen und

Protokolle

Wareneingang

4.19 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Annahme von Lieferungen von Ausgangsstoffen und primären und bedruckten Verpackungsmaterials vorhanden sein.

4.20 Das Wareneingangsprotokoll ist in der Regel in das Prüfprotokoll integriert. Es sollte beinhalten:

- a) Den Namen des Materials auf dem Lieferschein und den Behältnissen
- b) Den firmeninternen gebräuchlichen Namen und/oder Code des Materials (wenn dieser sich von a) unterscheidet)
- c) Das Datum des Wareneingangs

- d) Den Namen des Lieferanten und wenn möglich des Herstellers
 - e) Die Chargenbezeichnung oder Referenznummer des Herstellers oder Lieferanten
 - f) Die Gesamtmenge und die Anzahl der erhaltenen Behältnisse
 - g) Die der Charge nach dem Eingang zugewiesene Prüfnummer
 - h) Gegebenenfalls besondere Bemerkungen (z. B. zum Zustand der Behältnisse)
- 4.21 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die interne Kennzeichnung, die Quarantäne und die Lagerung der Ausgangsstoffe, des Verpackungsmaterials und gegebenenfalls anderer Materialien vorliegen.

Probenahme

4.22 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme und über die Methoden der Probenahme vorliegen. Die Probemengen und Prüfmethoden ergeben sich aus den Monographien und Spezifikationen. Es sind Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, um eine Verunreinigung des Materials oder sonstige Qualitätsminderung zu vermeiden (s. Kapitel 6.13).

Prüfung

4.23 Es sollten schriftliche Prüfanweisungen für Materialien und Produkte vorliegen, in denen die Prüfmethode und die einzusetzende Ausrüstung angegeben sind. Die ausgeführten Prüfungen sollten protokolliert werden (s. Kapitel 6.17).

Sonstige

4.24 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen für die Freigabe und Zurückweisung von Materialien und Produkten zur Verfügung stehen.

4.25 Die Abgabe der Produkte sollte durch das Warenwirtschaftsprogramm nachvollziehbar sein.

4.26 Eine Zusammenarbeit mit den Abteilungen Medizintechnik und Hygiene, zum Beispiel im Hinblick auf Montage, Wartung und Reinigung sowie Kleiderwechsel, Umgebungskontrollen und Ungezieferbekämpfung ist möglich und anzustreben. Die endgültige Entschei-

dung und Verantwortung obliegt dem Apotheker.

4.27 Für die wichtigsten Teile der Herstellungs- und Prüfausrüstung sollten klare Gebrauchsanweisungen zur Verfügung stehen.

4.28 Für sehr wichtige oder kritische Ausrüstungsteile sollte ein Logbuch geführt werden, in dem alle Validierungen, Kalibrierungen, Wartungs-, Reinigungs- und Reparaturarbeiten vermerkt werden, mit Datum und Angabe der Personen, die diese Tätigkeiten ausgeführt haben.

4.29 Herstellungsprotokolle belegen die Benutzung der wichtigsten oder kritischen Ausrüstungsteile und die Nutzung der verschiedenen Produktionsbereiche.

Kapitel 5: Produktion

Grundsätze

Die Produktionsvorgänge müssen nach klar definierten Verfahren erfolgen; sie müssen den Grundsätzen der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke entsprechen, um zu Produkten zu führen, die die erforderliche Qualität aufweisen.

Allgemeine Anforderungen

5.1 Die Produktion wird von sachkundigem Personal ausgeführt und überwacht.

5.2 Jeder Umgang mit Materialien und Produkten, beispielsweise Wareneingang und Quarantäne, Probenahme, Lagerung, Kennzeichnung, Bereitstellung, Verarbeitung und Verpacken sollte in Übereinstimmung mit schriftlich festgelegten Verfahren oder Anweisungen durchgeführt werden und – wenn nötig – protokolliert werden.

5.3 Alle eingehenden Materialien sollten kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass die Lieferung der Bestellung entspricht. Behältnisse sollten erforderlichenfalls gereinigt werden.

5.4 Schäden an Behältnissen und alle anderen Probleme, die die Materialqualität beeinträchtigen könnten, sollten untersucht und protokolliert werden.

5.5 Eingehende Materialien und Fertigprodukte sollten sofort nach Eingang

oder Verarbeitung bis zu ihrer Freigabe für Verwendung oder Abgabe durch getrennte Lagerung oder durch geeignete administrative Maßnahmen in Quarantäne gehalten werden.

5.6 Zwischenprodukte und Bulkware, die als solche gekauft werden, sollten bei der Annahme wie Ausgangsstoffe behandelt werden.

5.7 Alle Materialien und Produkte sollten unter geeigneten, vom verantwortlichen Apotheker festgelegten Bedingungen sowie übersichtlich gelagert werden, um eine Trennung nach Chargen und die Umwälzung des Lagerbestandes zu ermöglichen.

5.8 Kontrollen der Ausbeuten und eine Bilanzierung der Mengen sollten nötigenfalls durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass keine über die zulässigen Grenzen hinausgehenden Diskrepanzen auftreten.

5.9 Reinigungsschritte und organisatorische Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollten festgelegt sein.

5.10 Auf jeder Verarbeitungsstufe sollten Produkte und Materialien vor mikrobieller und anderer Verunreinigung geschützt werden.

5.11 Bei Arbeiten mit trockenen Materialien und Produkten sollten spezielle Vorkehrungen getroffen werden, um die Staubbildung und -ausbreitung zu verhüten. Dies gilt besonders für den Umgang mit hochaktiven oder sensibilisierenden Materialien.

5.12 Während der gesamten Verarbeitungszeit sollten alle Materialien, Behältnisse mit Bulkware, wichtigen Ausrüstungsteile und gegebenenfalls Räume mit Etiketten gekennzeichnet oder auf andere Weise mit einem Hinweis auf das verarbeitete Produkt oder Material, seine Chargenbezeichnung und gegebenenfalls auf seine Stärke versehen werden. Gegebenenfalls sollte in diesem Hinweis auch die Herstellungsstufe vermerkt sein.

5.13 Etiketten oder Hinweise an Behältnissen, Ausrüstung oder Räumen sollten klar und eindeutig sein und der firmenintern festgelegten Aufmachung entsprechen. Es ist oft hilfreich, den Status (z. B. in Quarantäne, angenom-

men, zurückgewiesen, sauber) außer in Worten auch mit verschiedenen Farben anzuzeigen.

5.14 Durch Kontrollen sollte sichergestellt werden, dass Rohrleitungen und andere Ausrüstungsteile, die für den Transport eines Produkts von einem Bereich in einen anderen verwendet werden, vorschriftsmäßig miteinander verbunden sind.

5.15 Jede Abweichung von Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sollte weitestgehend vermieden werden. Wenn Abweichungen vorkommen, sollten sie schriftlich vom verantwortlichen Apotheker, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit der Qualitätskontrollabteilung, gebilligt werden.

5.16 Der Zutritt zu den Produktionsbereichen sollte nur Befugten gestattet sein.

5.17 Erzeugnisse, die keine Arzneimittel sind, können in Bereichen und mit Ausrüstungsteilen produziert werden, die für die Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind.

Verhütung von Kreuzkontaminationen

5.18 Die Verunreinigung eines Ausgangsstoffes oder eines Produkts durch ein anderes Material oder Produkt muss vermieden werden. Die Gefahr einer Kreuzkontamination resultiert aus der unkontrollierten Freisetzung von Staub, Gasen, Dämpfen, Aerosolen oder Organismen von in der Verarbeitung befindlichen Materialien und Produkten, aus Rückständen in der Ausrüstung oder aus der Arbeitskleidung. Das Risiko ist je nach Typ des verunreinigenden Stoffes und des betroffenen Produkts unterschiedlich groß. Hochsensibilisierende Stoffe, biologische Präparate wie lebende Organismen, einige Hormone, Zytostatika und andere hochwirksame Stoffe zählen zu den gefährlichsten Verunreinigungen. Bei Produkten, die infundiert oder injiziert, in großen Dosen und/oder über einen langen Zeitraum verabreicht werden, ist eine Kontamination am schwerwiegendsten.

5.19 Kreuzkontamination sollte durch geeignete technische oder organisato-

rische Maßnahmen vermieden werden, beispielsweise durch:

- a) Produktion in räumlich abgetrennten Bereichen (erforderlich für Produkte wie Penicilline, Lebendimpfstoffe, Präparate, die lebende Bakterien enthalten, und einige andere biologische Präparate) oder in Kampagnen (zeitlich getrennt) mit anschließender gründlicher Reinigung.
- b) Geeignete Schleusen und Abzüge
- c) Minimierung des Risikos einer Kontamination durch Rezirkulation oder Wiedereintritt von unbehandelter oder ungenügend behandelter Luft.
- d) Belassen der Schutzkleidung in Bereichen, in denen Produkte verarbeitet werden, von denen ein besonders großes Risiko einer Kreuzkontamination ausgeht.
- e) Verwendung von Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren mit bekannter Wirksamkeit, da die ungenügende Reinigung der Ausrüstung eine häufige Ursache der Kreuzkontamination ist.
- f) Einsatz „geschlossener Systeme“ bei der Produktion
- g) Prüfung auf Rückstände und Verwendung von Etiketten, die den Reinigungsstatus der Ausrüstung angeben.

5.20 Die Maßnahmen zur Verhütung der Kreuzkontamination und ihre Wirksamkeit sollten in regelmäßigen Abständen nach festgelegten Verfahren überprüft werden.

Validierung

5.21 Durch Validierungsstudien sollte die Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke noch gestärkt werden. Validierungen sollten nach festgelegten Verfahren durchgeführt und die Ergebnisse und Schlussfolgerungen protokolliert werden.

5.22 Wenn eine neue Herstellungsvorschrift oder Verarbeitungsmethode eingeführt wird, sollte deren Eignung für den Routinebetrieb begründet werden. Es sollte gewährleistet sein, dass der definierte Prozess bei Einsatz der festgelegten Materialien und Ausrüstung zu einem Produkt führen wird, das gleich-

bleibend die erforderliche Qualität aufweist.

5.23 Wesentliche Änderungen des Herstellungsprozesses, einschließlich aller Ausrüstungs- oder Materialänderungen, die die Produktqualität und/oder die Reproduzierbarkeit des Prozesses beeinflussen können, sollten validiert werden.

5.24 Arbeitsgänge und Verfahren sollten in regelmäßigen Abständen einer kritischen Begutachtung unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie weiterhin zu den gewünschten Ergebnissen führen.

Ausgangsstoffe

5.25 Der Einkauf der Ausgangsstoffe ist ein wichtiger Vorgang, an dem qualifiziertes Personal beteiligt sein sollte, das die Zulieferer genau kennt.

5.26 Ausgangsstoffe sollten nur von Lieferanten bezogen werden, die entsprechend monographierte oder spezifizierte Ware mit Zertifikat bereitstellen können. Wenn möglich, sollte direkt beim Produzenten eingekauft werden. Es ist von Vorteil, alle Gesichtspunkte der Produktion und Kontrolle des jeweiligen Ausgangsstoffs, einschließlich der Vorschriften betreffend die Handhabung, Kennzeichnung und Verpackung sowie Beanstandungen und Zurückweisungsverfahren zwischen Apotheke und Lieferant zu erörtern.

5.27 Jede Lieferung sollte kontrolliert werden, ob Verpackung und Verschluss der Behältnisse unversehrt sind und die Angaben auf dem Lieferschein und den Etiketten des Lieferanten übereinstimmen.

5.28 Wenn eine Materiallieferung aus verschiedenen Chargen besteht, muss jede Charge hinsichtlich Probenahme, Prüfung und Freigabe einzeln betrachtet werden.

5.29 Im Lagerbereich befindliche Ausgangsstoffe sollten in geeigneter Weise gekennzeichnet sein (siehe 5.13). Die Kennzeichnung sollte mindestens folgende Informationen enthalten:

- a) Den festgesetzten Namen des Produkts und die Charge des Lieferanten

- b) Eine beim Wareneingang vergebene Kontrollnummer oder Ähnliches
- d) Gegebenenfalls den Status des Inhalts (z. B. in Quarantäne, in der Prüfung, freigegeben, zurückgewiesen)
- d) Ein Verfalldatum oder ein Datum, nach dem eine Nachprüfung erforderlich ist

5.30 Mit geeigneten Verfahren und Maßnahmen sollte die Identität des Inhalts eines jeden Behältnisses mit Ausgangsstoffen sichergestellt werden. Behältnisse, aus denen Proben entnommen worden sind, sollten eindeutig gekennzeichnet werden.

5.31 Es sollten nur Ausgangsstoffe verwendet werden, die von der Qualitätskontrolle freigegeben wurden und deren Haltbarkeitsdauer nicht überschritten ist.

5.32 Ausgangsstoffe sollten nur in saubere und ordnungsgemäß gekennzeichnete Behältnisse genau eingewogen oder eingemessen werden.

5.33 Gewicht oder Volumen sollte kontrolliert werden. Die Kontrolle sollte protokolliert werden.

5.34 Die für jede einzelne Charge bereitgestellten Materialien sollten beieinander gehalten werden.

Zwischenprodukte und Bulkware

5.35 Vor jedem Verarbeitungsvorgang sollte sichergestellt werden, dass Arbeitsbereich und Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen oder Unterlagen sind.

5.36 Zwischenprodukte und Bulkware sollten unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt werden.

5.37 Kritische Vorgänge sollten qualitätsgesichert sein (siehe 5.21 bis 5.24).

5.38 Alle erforderlichen Inprozess- und Umgebungskontrollen sollten durchgeführt und protokolliert werden.

5.39 Jede signifikante Abweichung von der erwarteten Ausbeute sollte protokolliert und untersucht werden.

Verpackungsmaterial

5.40 Dem Einkauf, der Handhabung und der Kontrolle des primären und bedruckten Verpackungsmaterials sollte

ebenso viel Aufmerksamkeit geschenkt werden wie den Ausgangsstoffen.

5.41 Besondere Vorsicht ist bei bedruckten Materialien geboten. Sie sollten unter ausreichend sicheren Bedingungen gelagert werden, um unbefugten Zugriff auszuschließen. Lose Etiketten und andere lose, bedruckte Materialien sollten in separaten, geschlossenen Behältnissen aufbewahrt und transportiert werden, um Verwechslungen zu vermeiden.

5.42 Überholtes oder veraltetes primäres oder bedrucktes Verpackungsmaterial sollte vernichtet werden.

Verpackungsvorgänge

5.43 Bei der Planung der Verpackungsvorgänge muss besonders darauf geachtet werden, dass das Risiko von Kreuzkontamination, Untermischungen oder Verwechslungen minimiert wird. Unterschiedliche Produkte sollten nicht in unmittelbarer Nähe verpackt werden, es sei denn, sie sind räumlich voneinander getrennt.

5.44 Vor Beginn der Verpackungsvorgänge sollte sichergestellt werden, dass der Arbeitsbereich, die Verpackungslinien, die Druckmaschinen und die andere Ausrüstung sauber und frei von allen vorher verwendeten Produkten, Materialien oder Unterlagen sind, wenn diese für den anlaufenden Vorgang nicht benötigt werden. Die vollständige Räumung der Anlage sollte anhand einer geeigneten Checkliste erfolgen.

5.45 Der Name und die Chargenbezeichnung des jeweils verpackten Produkts sollten an jedem Verpackungsplatz oder jeder Verpackungsanlage angezeigt sein.

5.46 Alle einzusetzenden Produkte und Verpackungsmaterialien sollten bei Anlieferung an die Verpackungsabteilung hinsichtlich Menge, Identität und Übereinstimmung mit den Verpackungsanweisungen kontrolliert werden.

5.47 Zu füllende Behältnisse sollten sauber sein. Alle Verunreinigungen wie Glas- oder Metallteilchen sollten sorgfältig vermieden beziehungsweise entfernt werden.

5.48 Normalerweise sollte das Etikettieren so schnell wie möglich auf

das Abfüllen und Verschließen folgen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollten geeignete Verfahren angewandt werden, um Verwechslungen oder Falschetikettierungen auszuschließen.

5.49 Die einwandfreie Durchführung jedes Druckvorgangs (z. B. Aufdruck von Codenummern, Verfalldaten), sollte kontrolliert werden.

5.50 Besondere Sorgfalt ist nötig, wenn lose Etiketten verwendet und Aufdrucke nicht auf der Verpackungsanlage selbst (off-line) angebracht werden. Etiketten auf Rollen sind losen Etiketten normalerweise vorzuziehen, da sich Untermischungen so besser vermeiden lassen.

5.51 Es sollte kontrolliert werden, dass elektronische Code-Lesegeräte, Etikettenzähler oder ähnliche Geräte einwandfrei arbeiten.

5.52 Gedruckte oder geprägte Informationen auf Verpackungsmaterialien sollten deutlich, lichteht und abriebfest sein.

5.53 Die laufende Kontrolle des Produkts auf der Anlage während des Verpackens (on-line) sollte mindestens folgendes beinhalten:

- a) Das allgemeine Aussehen der Packungen
- b) Die Vollständigkeit der Packungen
- c) Den Einsatz der richtigen Produkte und Verpackungsmaterialien
- d) Die Richtigkeit der Aufdrucke
- e) Die einwandfreie Funktion der Überwachungsrichtungen der Anlage

5.54 Produkte, die an einem ungewöhnlichen Vorgang beteiligt waren, sollten nur nach besonderer Inspektion, Untersuchung und Genehmigung durch den verantwortlichen Apotheker wieder in den Prozess eingeschleust werden.

5.55 Jede bei der Bilanzierung festgestellte signifikante oder ungewöhnliche Diskrepanz zwischen der hergestellten Menge und den Verpackungsmaterialien und der Anzahl der fertiggestellten Einheiten sollte vor der Freigabe untersucht und ausreichend begründet werden.

5.56 Nach Beendigung eines Verpackungsvorgangs sollte ungebrauchtes, mit der Chargenbezeichnung versehenes Verpackungsmaterial vernichtet werden. Bedrucktes, nicht mit der Chargenbe-

zeichnung versehenes Material kann ins Lager zurückgegeben werden.

Fertigprodukte

5.57 Fertigprodukte sollten bis zu ihrer endgültigen Freigabe unter festgelegten Bedingungen in Quarantäne gehalten werden.

5.58 Die vor der Freigabe von Fertigprodukten erforderliche Bewertung des Fertigprodukts und der Dokumentation wird in Kapitel 6 (Qualitätskontrolle) beschrieben.

5.59 Nach der Freigabe sollten Fertigprodukte als verfügbarer Bestand unter festgelegten Bedingungen gelagert werden.

Zurückgewiesene, wiederverwertete und zurückgegebene Materialien

5.60 Zurückgewiesene Materialien und Produkte sollten klar als solche gekennzeichnet und gesondert gelagert werden. Sie sollten entweder an den Lieferanten zurückgegeben oder gegebenenfalls umgearbeitet oder vernichtet werden. Die jeweils durchgeführte Maßnahme sollte protokolliert werden.

5.61 Die Umarbeitung von zurückgewiesenen Produkten sollte die Ausnahme sein. Die Umarbeitung ist nur zulässig, wenn die Qualität des Endprodukts nicht beeinträchtigt wird, wenn die Spezifikationen eingehalten werden und wenn die Umarbeitung in Übereinstimmung mit einem definierten und genehmigten Verfahren nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken durchgeführt wird. Die Umarbeitung sollte protokolliert werden.

5.62 Das vollständige oder teilweise Einbringen früherer Chargen von der erforderlichen Qualität in eine Charge desselben Produkts auf einer bestimmten Herstellungsstufe sollte vom verantwortlichen Apotheker genehmigt werden. Die Wiederverwertung sollte nach Abschätzung der dabei bestehenden Risiken, einschließlich einer möglichen Auswirkung auf die Haltbarkeitsdauer, durchgeführt werden. Die Wiederverwertung sollte protokolliert werden.

5.63 Die Qualitätskontrollabteilung sollte beurteilen, ob ein Fertigprodukte, das umgearbeitet oder in das ein wieder-

verwertetes Produkt eingebracht wurde, zusätzlichen Prüfungen unterworfen werden muss.

5.64 Von den Stationen zurückgegebene, der Kontrolle der Apotheke zwischenzeitlich entzogene selbst hergestellte Produkte sollten vernichtet werden, es sei denn, sie weisen zweifelsfrei die erforderliche Qualität auf. Für erneute Abgabe, Umetikettierung oder für ein Einbringen als Bulkware in eine spätere Charge können sie nur in Betracht kommen, wenn sie von der Qualitätskontrollabteilung nach einem möglichst schriftlich festgelegten Verfahren kritisch beurteilt wurden. Bei dieser Beurteilung sollten die Art des Produkts, eventuell erforderliche besondere Lagerungsbedingungen, sein Zustand und seine Geschichte sowie die Zeitspanne seit seiner Auslieferung berücksichtigt werden. Jede durchgeführte Maßnahme sollte protokolliert werden.

Kapitel 6: Qualitätskontrolle

Grundsätze

Grundsätzlich sollten Produktion und Qualitätskontrolle unabhängig voneinander sein.

Allgemeine Anforderungen

6.1 In der Apotheke sollte ein Verantwortlicher für die Qualitätskontrolle benannt werden.

6.2 Die wichtigsten Pflichten der Qualitätskontrolle sind in Kapitel 2 zusammengefasst. Der Verantwortliche für die Qualitätskontrolle insgesamt hat als weitere Aufgaben beispielsweise die Festlegung, Sicherstellung und Ausführung aller Verfahren der Qualitätskontrolle, Aufbewahrung von Rückstellmustern, Sicherstellung der ordnungsgemäßen Kennzeichnung der Behältnisse mit Materialien und Produkten, Sicherstellung der Überwachung der Haltbarkeit der Produkte, Mitwirkung an der Untersuchung von Beanstandungen hinsichtlich der Produktqualität. Alle diese Vorgänge sollten gemäß schriftlich festgelegten Verfahren durchgeführt und, wenn nötig, protokolliert werden.

6.3 Die Bewertung des Fertigprodukts sollte alle relevanten Faktoren umfas-

sen, einschließlich der Produktionsbedingungen, der Ergebnisse von Inprozesskontrollen, der Durchsicht der Herstellungs- (einschließlich Verpackungs-)unterlagen, der Übereinstimmung mit den Spezifikationen des Fertigprodukts und der Überprüfung der fertigen Packung.

6.4 Das Personal der Qualitätskontrolle sollte Zugang zu den Produktionsbereichen haben, um gegebenenfalls Proben zu nehmen und Untersuchungen durchzuführen.

Gute Kontrolllabor-Praxis

6.5 Räumlichkeiten und Ausrüstung von Kontrolllaboratorien müssen der ApBetrO entsprechen, die in Kapitel 3 beschriebenen allgemeinen und besonderen Anforderungen an Qualitätskontrollbereiche sollten berücksichtigt werden.

6.6 Das Personal, die Räumlichkeiten und die Ausrüstung in den Laboratorien sollten den Aufgaben entsprechen, die sich aus der Art und dem Umfang der Herstellung ergeben. Der Einsatz externer Laboratorien in Übereinstimmung mit den in Kapitel 7 „Prüfung im Lohnauftrag“ beschriebenen Grundsätzen kann aus bestimmten Gründen akzeptiert werden. Dies sollte jedoch in den Protokollen der Qualitätskontrolle vermerkt werden.

Dokumentation

6.7 Laborunterlagen sollten den im Kapitel 4 genannten Anforderungen entsprechen. Ein wesentlicher Teil der dort genannten Dokumente betrifft die Qualitätskontrolle. Die folgenden Unterlagen sollten der Qualitätskontrollabteilung ohne weiteres zur Verfügung stehen:

- a) Spezifikationen
- b) Probenahmeverfahren
- c) Prüfverfahren und Prüfprotokolle (einschließlich analytischer Arbeitsblätter und/oder Laborjournale)
- d) Analysenberichte und/oder -zertifikate
- e) Daten aus der Überwachung der Umgebung, falls erforderlich
- f) Gegebenenfalls Protokolle über die Validierung von Prüfmethoden

g) Verfahrensbeschreibungen für und Protokolle über die Kalibrierung von Geräten und Wartung der Ausrüstung.

6.8 Unterlagen der Qualitätskontrolle sind ein Jahr nach dem Verfalldatum des Ausgangsstoffs beziehungsweise des hergestellten Produkts aufzubewahren, mindestens aber drei Jahre.

6.9 Es wird empfohlen, einige Daten (z. B. Ergebnisse der analytischen Prüfung, Ausbeuten, Umgebungskontrollen) so aufzuzeichnen, dass Trends ermittelt werden können.

6.10 Zusätzlich zu den zu einem Herstellungsprotokoll gehörenden Informationen sollten andere Originalunterlagen wie Laborjournale und/oder Aufzeichnungen aufbewahrt werden und schnell zur Verfügung stehen.

Probenahme

6.11 Bei der Probenahme von Rohstoffen sollten Staubentwicklung sowie Kreuzkontaminationen vermieden werden. Im Falle von Kleinpackungen kann die Probenahme im Labor ausgeführt werden.

Bei der Lieferung mehrerer Behältnisse kann eine Sammelprobe (Mischung der Stichproben jedes einzelnen Behältnisses) nach festgelegtem Plan untersucht werden.

In der Apotheke sind die Anweisungen für die Probenahme gewöhnlich kombiniert mit den analytischen Vorschriften. Es sollten nur solche Lieferanten und Hersteller gewählt werden, deren Zuverlässigkeit bekannt ist. Die Probenahme sollte nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen, die folgende Angaben enthalten:

- a) Methode der Probenahme
- b) Einzusetzende Ausrüstung
- c) Anweisungen für eine erforderliche Unterteilung von Proben
- d) Gegebenenfalls Art und Zustand des zu verwendenden Probebehältnisses
- e) Identifizierende Kennzeichnung von Behältnissen, aus denen Proben gezogen werden
- f) Alle einzuhaltenden Vorsichtsmaßnahmen, insbesondere bei der Probenahme von sterilen oder gefährlichen Materialien

g) Anweisungen für die Reinigung und Aufbewahrung der Probenahmeausrüstung.

Die Probemenge ergibt sich aus der jeweiligen Prüfvorschrift (Arzneibuchmonographie).

6.12 Referenzproben sollten für die Material- oder Produktcharge, der sie entnommen werden, repräsentativ sein. Es können weitere Proben entnommen werden, um sehr kritische Prozessschritte zu überwachen (z. B. Prozessbeginn oder Prozessende).

6.13 Die Probebehältnisse sollten Etiketten tragen mit Angabe des Inhalts, der Chargenbezeichnung und des Datums der Probenahme, sofern die Probe nicht gleich in Prüfgeräte eingebracht wird.

6.14 Im Falle einer Aufbewahrung von Rückstellmustern hergestellter Produkte sollte das Verfahren schriftlich festgelegt werden, wobei in der Regel eine Aufbewahrungsfrist von einem Jahr über das Verfalldatum des Produkts hinaus ausreicht.

Rückstellmuster sollten genügend groß sein, um mindestens eine vollständige Nachprüfung durchführen zu können.

6.15 Analytische Methoden sollten in Übereinstimmung mit anerkannten Methoden (Arzneibuch) durchgeführt werden bzw. validiert sein.

6.16 Die Ergebnisse sollten protokolliert und daraufhin kontrolliert werden, ob sie miteinander in Einklang stehen. Alle Berechnungen sollten sorgfältig überprüft werden.

6.17 Die durchgeführten Prüfungen sollten protokolliert werden. Die Protokolle sollten mindestens folgende Angaben enthalten:

- a) Name des Materials oder Produkts und gegebenenfalls Darreichungsform
- b) Chargenbezeichnung und gegebenenfalls Hersteller und/oder Lieferant
- c) Bezugnahme auf die jeweiligen Spezifikationen und Prüfverfahren
- d) Prüfergebnisse, einschließlich Beobachtungen und Berechnungen, sowie gegebenenfalls Bezugnahme auf Analysenzertifikate
- e) Datum der Prüfung

f) Namenszeichen der Personen, die die Prüfungen durchgeführt haben

g) Namenszeichen der Personen, die gegebenenfalls Prüfungen und Berechnungen verifiziert haben

h) Klare Aussage zur Freigabe oder Zurückweisung (oder eine andere Entscheidung hinsichtlich des Status) mit Datum und Unterschrift des verantwortlichen Apothekers. Eine Freigabe, die auf nicht vollständigen Untersuchungen basiert (z. B. bei sehr dringendem Bedarf), sollte belegt werden. Hierzu sollten Verfahrensbeschreibungen erstellt werden.

6.18 Alle Inprozesskontrollen, auch die im Produktionsbereich vom dortigen Personal durchgeführten, sollten nach festgelegten Methoden erfolgen. Die Ergebnisse sollten protokolliert werden.

6.19 Auf die Qualität von Laborreagenzien, Volumenmessgefäßen, volumetrische Lösungen, Standards und Kulturmedien sollte besonders geachtet werden. Ihre Zubereitung sollte nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen.

6.20 Laborreagenzien, die für längeren Gebrauch vorgesehen sind, sollten mit dem Datum ihrer Zubereitung und der Unterschrift der Person versehen sein, die sie angesetzt hat. Das Verfalldatum von instabilen Reagenzien und von Kulturmedien sowie besondere Aufbewahrungsbedingungen sollten auf dem Etikett angegeben werden. Außerdem sollten bei volumetrischen Lösungen das Datum der letzten Einstellung und der jeweils gültige Faktor vermerkt sein.

6.21 Falls nötig, sollte das Eingangsdatum von für die Prüfungen verwendeten Substanzen (z. B. Reagenzien und Standards) auf den Behältnissen vermerkt werden. In bestimmten Fällen kann eine Identitätsprüfung und/oder eine andere Prüfung der Reagenzien nach Erhalt oder vor Gebrauch nötig sein.

Kapitel 7: Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag

Grundsätze

Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag müssen genau definiert, verein-

bart und kontrolliert werden, um Missverständnisse zu vermeiden, aus denen sich ein Produkt oder eine Arbeit von ungenügender Qualität ergeben könnte. Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer muss ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die Aufgaben jeder Seite klar festlegt. Aus dem Vertrag muss eindeutig hervorgehen, auf welche Weise die sachkundige Person, die jede Produktcharge freigibt, ihrer Verantwortung voll gerecht wird.

Allgemeine Anforderungen

7.1 Es sollte ein schriftlicher Vertrag bestehen, der die Herstellung und/oder Prüfung im Lohnauftrag und alle damit in Zusammenhang stehenden technischen Vereinbarungen umfasst.

7.2 Alle Vereinbarungen über die Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag, einschließlich aller vorgeschlagenen Änderungen an technischen oder anderen Vereinbarungen, sollten mit den Spezifikationen des betreffenden Produkts in Einklang stehen.

Der Auftraggeber

7.3 Der Auftraggeber ist verantwortlich für die Beurteilung, ob der Auftragnehmer kompetent ist, die erforderlichen Arbeiten auszuführen. Er hat durch den Vertrag sicherzustellen, dass die in dieser Leitlinie beschriebenen Anforderungen befolgt werden.

7.4 Der Auftraggeber sollte dem Auftragnehmer alle nötigen Informationen liefern, damit dieser die in Auftrag gegebenen Arbeiten korrekt ausführen kann. Der Auftraggeber sollte sicherstellen, dass der Auftragnehmer sich über alle Probleme im Klaren ist, die mit dem Produkt oder der Arbeit in Zusammenhang stehen und die ein Risiko für seine Räumlichkeiten, die Ausrüstung, das Personal oder für andere Materialien oder Produkte darstellen könnten.

7.5 Der Auftraggeber sollte sicherstellen, dass alle vom Auftragnehmer an ihn gelieferten verarbeiteten Produkte und Materialien ihren Spezifikationen entsprechen oder die Erzeugnisse durch eine sachkundige Person freigegeben wurden.

Der Auftragnehmer

7.6 Der Auftragnehmer muss über geeignete Räumlichkeiten und die erforderliche Ausrüstung, ausreichende Sachkenntnis und Erfahrung sowie über kompetentes Personal verfügen, um die ihm vom Auftraggeber übertragenen Arbeiten zufriedenstellend ausführen zu können. Auftragsherstellung kann nur von einem Hersteller übernommen werden, der eine Herstellungserlaubnis besitzt.

7.7 Der Auftragnehmer sollte sicherstellen, dass alle ihm gelieferten Produkte und Materialien für ihren Zweck geeignet sind.

7.8 Der Auftragnehmer sollte ohne vorherige Bewertung und Genehmigung der Vereinbarungen durch den Auftraggeber keine ihm vertraglich übertragene Arbeit an eine dritte Partei weitergeben. Vereinbarungen zwischen Auftragnehmer und einer dritten Partei sollten sicherstellen, dass die Informationen über Herstellung und Prüfung in gleicher Weise zur Verfügung stehen wie zwischen dem ursprünglichen Auftraggeber und dem Auftragnehmer.

7.9 Der Auftragnehmer sollte alles unterlassen, was die Qualität des für den Auftraggeber hergestellten und/oder geprüften Produkts ungünstig beeinflussen könnte.

Der Vertrag

7.10 Zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer sollte ein Vertrag geschlossen werden, der ihre jeweiligen Verantwortlichkeiten hinsichtlich Herstellung und Qualitätskontrolle des Produkts festlegt. Technische Aspekte des Vertrags sollten von kompetentem Personal abgefasst werden. Alle Vereinbarungen über Herstellung und Prüfung müssen von beiden Parteien anerkannt sein.

7.11 In dem Vertrag sollte festgelegt werden, auf welche Weise der verantwortliche Apotheker, der die Chargen freigibt, sicherstellt, dass jede Charge in Übereinstimmung mit den spezifizierten Anforderungen untersucht bzw. hergestellt und geprüft wurde.

7.12 Der Vertrag sollte klar beschreiben, wer für den Materialeinkauf, für die Prüfung und Freigabe von Materia-

lien, für die Durchführung der Produktion und Qualitätskontrollen, einschließlich Inprozesskontrollen, und Prüfung verantwortlich ist und in wessen Verantwortungsbereich Probenahme und Prüfung fallen. Im Falle der Prüfung im Lohnauftrag sollte aus dem Vertrag hervorgehen, ob der Auftragnehmer in den Räumlichkeiten der Apotheke Proben nehmen darf.

7.13 Herstellungs- und Prüfprotokolle sowie Rückstellmuster sollten vom Auftraggeber aufbewahrt werden oder ihm zur Verfügung stehen. Alle für die Qualitätsbewertung eines Produkts relevanten Aufzeichnungen müssen im Falle einer Beanstandung oder eines vermuteten Mangels zugänglich und in den Verfahrensbeschreibungen des Auftraggebers betreffend Produktmängel/Rückrufe aufgeführt sein.

7.14 Der Vertrag sollte dem Auftraggeber gestatten, die Einrichtungen des Auftragnehmers zu besichtigen.

7.15 Im Falle der Prüfung im Lohnauftrag sollte sich der Auftragnehmer darüber im Klaren sein, dass er der Inspektion durch die zuständigen Behörden unterworfen ist.

Kapitel 8: Beanstandungen und Produktrückruf

Grundsätze

Alle Beanstandungen und andere Informationen über möglicherweise fehlerhafte Produkte müssen nach schriftlich festgelegten Verfahren sorgfältig überprüft werden. Um für alle Eventualitäten vorbereitet zu sein sollten systematische Vorkehrungen getroffen werden, damit erforderlichenfalls Produkte mit erwiesenen oder vermuteten Mängeln schnell und wirkungsvoll von den Stationen zurückgerufen werden können.

Beanstandungen

8.1 Es sollte eine verantwortliche Person benannt werden, die die Beanstandungen bearbeitet und die einzuleitenden Maßnahmen bestimmt. Sie sollte über ausreichendes Hilfspersonal verfügen. Wenn diese Person nicht mit (einer) der für die Freigabe des Produkts verantwortlichen sachkundigen Person(en)

identisch ist, sollte jede Beanstandung, Überprüfung und jeder Rückruf der/den Letzteren zur Kenntnis gebracht werden.

8.2 Es sollten schriftliche Verfahrensbeschreibungen vorliegen, die die im Falle einer Beanstandung wegen eines möglichen Produktmangels zu treffenden Maßnahmen beinhalten, einschließlich der Notwendigkeit, einen Rückruf in Betracht zu ziehen.

8.3 Jede Beanstandung wegen eines Produktmangels sollte mit allen Originalinformationen aufgezeichnet und gründlich untersucht werden. Der für die Qualitätskontrolle verantwortliche Apotheker sollte in der Regel an der Untersuchung solcher Probleme beteiligt sein.

8.4 Wenn ein Produktmangel in einer Charge entdeckt wird oder ein entsprechender Verdacht besteht, sollte die Kontrolle anderer Chargen erwogen werden, um festzustellen, ob diese ebenfalls betroffen sind. Es sollten insbesondere Chargen überprüft werden, die Material aus der fehlerhaften Charge enthalten können.

8.5 Alle aufgrund einer Beanstandung getroffenen Entscheidungen und Maßnahmen sollten aufgezeichnet werden.

8.6 Die Aufzeichnungen über Beanstandungen sollten regelmäßig daraufhin überprüft werden, ob sie Hinweise auf spezielle oder sich wiederholende Probleme enthalten, die besondere Aufmerksamkeit und möglicherweise den Rückruf eines Produkts oder Änderungen in der Herstellungsweise oder Ähnliches erfordern.

Rückrufe

8.7 Es sollte eine Person benannt werden, die für die Durchführung und Koordination von Rückrufen verantwortlich ist. Sie sollte ausreichendes Hilfspersonal zur Verfügung haben, um alle Aspekte der Rückrufe mit der nötigen Dringlichkeit behandeln zu können. Wenn diese Person nicht mit (einer) der für die Freigabe des Produkts verantwortlichen sachkundigen Person(en) identisch ist, sollte der Rückruf der/den

letzteren zur Kenntnis gebracht werden.

8.8 Es sollten schriftliche, regelmäßig überprüfte und, wenn nötig, aktualisierte Vorschriften zur Verfügung stehen, um für einen eventuellen Rückruf vorbereitet zu sein.

8.9 Rückrufe sollten unverzüglich und jederzeit in Gang gesetzt werden können.

8.10 Die Stationsanforderungen und/oder Abgangslieferscheine (auch in elektronischer Form) sollten der (den) für Rückrufe verantwortlichen Person(en) ohne weiteres zur Verfügung stehen.

8.11 Zurückgerufene Produkte sollten als solche gekennzeichnet sowie getrennt und gesichert gelagert werden, solange eine Entscheidung über ihr Schicksal aussteht.

8.12 Der Ablauf der Rückrufaktion sollte aufgezeichnet werden. Ein Abschlussbericht sollte erstellt werden, der eine Bilanzierung der ausgelieferten und zurückerhaltenen Produktmengen enthält.

8.13 Die Tauglichkeit der Rückrufverfahren sollte von Zeit zu Zeit kritisch überprüft werden.

Kapitel 9: Selbstinspektion

Grundsätze

Um die Anwendung und Beachtung der Regeln der Leitlinie für die Herstellung und Prüfung in der Krankenhausapotheke zu überwachen und um Vorschläge für notwendige Korrekturmaßnahmen zu machen, sollten Selbstinspektionen durchgeführt werden.

9.1 Personalbezogene Belange, Räumlichkeiten, Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Vertrieb von Arzneimitteln, Vorkehrungen zur Behandlung von Beanstandungen und Abwicklung von Rückrufen sowie die Durchführung von Selbstinspektionen sollten in regelmäßigen Abständen nach einem im Voraus festgelegten Programm überprüft werden, um ihre Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Qualitätssicherung festzustellen.

9.2 Selbstinspektionen sollten unabhängig und ausführlich von einem oder mehreren beauftragten Experten der Apotheke durchgeführt werden. Unabhängige Überprüfungen durch externe Sachverständige können ebenfalls nützlich sein.

9.3 Jede Selbstinspektion sollte protokolliert werden. Die Protokolle sollten alle während der Inspektion gemachten Beobachtungen und gegebenenfalls Verbesserungsvorschläge enthalten. Über die anschließend ergriffenen Maßnahmen sollten ebenfalls Aufzeichnungen geführt werden.

Literatur

- Auterhoff G (Hrsg.). EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2000.
- Ausschuss für Arzneimittelherstellung und Analytik ADKA e. V. ADKA-Leitlinie: Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia. *Krankenhauspharmazie* 2003;24: 195–201.
- Niederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) (Hrsg.). GMP-Ziekenhuispharmacie. Den Haag, 1996. GMP in hospital pharmacy. The Hague, 1998.
- Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG). Herstellung applikationsfertiger Zytostatikallösungen in Apotheken. *Bundesgesundheitsblatt* 1998;9:404–9. Nachdruck in *Dtsch Apoth Ztg* 1998;138:4176–82.
- Revidierte ergänzende Leitlinie für die Herstellung steriler Arzneimittel zum EG-GMP-Leitfaden. *Pharm Ind* 1997;59:30–5.
- Whyte W. Settling and impaction of particles into containers in manufacturing pharmacies. *J Parenter Sci Technol* 1981;35:255–61.
- Boom FA, Graatsma BH, Oremus ETHGJ. Manufacturing of parenterals in hospital pharmacies. III. Audit from the product. *Pharm Weekbl* 1981;116:724–30.
- Whyte W. A multicentered investigation of clean air requirements for terminally sterilized pharmaceuticals. *J Parenter Sci Technol* 1993;37: 138–44.
- Langebner TK. Nichtsichtbare Partikel in Infusionslösungen. *Krankenhauspharmazie* 1999;20:343–6.
- Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) (Hrsg.). Allgemeine Hinweise I.5. Obsolete bzw. umstrittene Rezepturen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In: *Neues Rezeptur Formularium (NRF)*. Eschborn und Stuttgart: Govi-Verlag, Pharmazeutischer Verlag, Deutscher Apotheker Verlag, 1999.
- Bundesapothekerkammer. Leitlinie zur Qualitätssicherung. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia mit toxischem Potenzial. *Pharm Ztg* 2001;146: 133–42.