

„GD-Hygieneleitfaden für Apotheken zur Herstellung von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen“

vom 19. Januar 2000 in der revidierten Fassung vom 1. September 2010

GD Gesellschaft für Dermopharmazie
Gustav-Heinemann-Ufer 92
50968 Köln
Tel.: 02162/67454
Fax: 02162/80589
E-Mail: webmaster@gd-online.de



Inhaltsverzeichnis:

- 1 Geltungsbereich
- 2 Verantwortung
- 3 Raumhygiene
- 4 Geräte
- 5 Personalhygiene
- 6 Herstellung
- 7 Ausgangsstoffe
- 8 Abgabebehältnisse
- 9 Reinigungsmaterialien und Abfallbeseitigung
- 10 Schulung und Fortbildung
- 11 Dokumentation
- 12 Selbstinspektion und Hygiene-Monitoring
- 13 Anlagen
- 14 Mitgeltende Normen, Referenzdokumente und Literatur
- 15 Autoren

Hygienemaßnahmen sind integraler Bestandteil des sicheren Herstellungsprozesses. Arzneimittel sind so herzustellen, dass sie sich für den vorgesehenen Gebrauch eignen und den anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen. Dabei sind geeignete Maßnahmen zur Sicherung ihrer mikrobiologischen Qualität zu treffen. Die festgelegten Prozesse müssen dem Risiko angemessen und eigenverantwortlich umgesetzt werden.

Die im Folgenden aufgeführten Maßnahmen stellen ein unerlässliches Minimum dar, welches zur Sicherstellung einer hygienisch einwandfreien Herstellung notwendig ist. Eine Empfehlung für die mikrobielle Reinheit pharmazeutischer Produkte gibt das Europäische Arzneibuch mit Abschnitt 5.1.4 „Mikrobiologische Qualität pharmazeutischer Zubereitungen“ (5). Weitere Dokumente sind die Leitlinien für die „Gute Herstellungspraxis“ pharmazeutischer Produkte (10) mit ergänzenden Leitlinien (11) für Liquida, Cremes, Salben und für andere Darreichungsformen. Die Arzneimittelgesetze, Apothekenbetriebsverordnungen und vergleichbare Rechtsnormen mitteleuropäischer Staaten (2, 6, 9, 13, 14) fordern einen hygienisch einwandfreien Zustand der Herstellungsräume und kontrollierbare Herstellungsabläufe sowie Personalhygiene.

Alle Empfehlungen können nur auf Schwerpunkte hinweisen. Musteranweisungen haben immer orientierenden Charakter, sie müssen betriebsspezifisch im Rahmen eines QMS-Systems angepasst und ergänzt werden. Dazu sind praktische Erfahrung in der Arbeitsabfolge, Kenntnisse in Mikrobiologie und Hygiene und hohe persönliche Motivation erforderlich. Ziel soll für jeden Mitarbeiter die ständige Verbesserung der Sicherheit und Effektivität des Arbeitsprozesses und der Qualität des Produktes sein.

1 Geltungsbereich

Der Leitfaden dient zur Information und als Empfehlung für die Herstellung nicht steriler pharmazeutischer Zubereitungen (5) in Rezeptur und Defektur. Nicht erfasst sind: sterile pharmazeutische Zubereitungen, Zytostatika, Entnahme, Untersuchung und Verarbeitung von Körperflüssigkeiten sowie der Umgang mit Leihgeräten (Milchpumpen etc.).

Die Bearbeitung von Teedrogen ist betrieblich gesondert zu regeln.

2 Verantwortung

Verantwortlich für die Hygienemaßnahmen ist der Apothekenleiter. Mit der Durchführung und Kontrolle kann ein ausreichend qualifizierter und geschulter Mitarbeiter beauftragt werden. Alle Mitarbeiter sind verpflichtet, das betriebliche Hygienekonzept einzuhalten und zur Verbesserung des Hygienestatus beizutragen.

3 Raumhygiene

Für die Herstellung ist ein räumlich abgetrennter Bereich anzustreben. Der Herstellungsbereich ist nach Reinigungs- und Desinfektionsplänen zu reinigen und ständig in einem sauberen und ordentlichen Zustand zu halten.

Es sollten sich nur Personen aufhalten, die dort entsprechende Tätigkeiten ausführen. In den Herstellungsräumen und -bereichen ist besonders Folgendes zu beachten:

- Wände, Decken, Fußböden und Arbeitsflächen mit glatten Oberflächen (möglichst fugenfrei) zur einfachen Reinigung
- Geschlossene, deckenhohe Schränke statt offener Regale
- Geeignete Heizkörper (Flachheizkörper)
- Kein Lebensmittelkonsum
- Fliegengitter an Lüftungsfenstern
- Keine Belüftung durch Fenster in Kellerschächten
- Abwaschvorrichtungen von der Arbeitsfläche klar getrennt
- Toiletten nicht in direkter Verbindung zum Herstellungsbereich
- Keine Aufbewahrung und Reinigung medizinischer Leihgeräte.

4 Geräte

Im Herstellungsbereich sollen nur diejenigen Geräte und Materialien aufbewahrt werden, die für die Herstellung notwendig sind. Geräte sind grundsätzlich nur für den Zweck zu verwenden, für den sie im Herstellungsablauf vorgesehen sind. An produktberührenden Teilen ist – vorzugsweise unmittelbar vor dem Gebrauch – Keimarmut durch Desinfektion mit Alkohol-Wasser-Mischungen geeigneter Konzentration [zum Beispiel 2-Propanol 70 % (V/V)] oder durch andere adäquate Maßnahmen sicherzustellen. Für Maschinen und Geräte müssen spezifische Reinigungsvorschriften vorhanden sein.

5 Personalhygiene

Ansteckende Krankheiten oder offene Verletzungen der Haut an unbedeckten Körperstellen müssen dem Verantwortlichen gemeldet

werden. Dieser entscheidet über spezifische Schutz- oder weitere Maßnahmen. Die Hände sind unmittelbar vor den Herstellungsarbeiten und nach jeder Arbeitsunterbrechung zu reinigen und gegebenenfalls zu desinfizieren. Bei Verwendung unsteriler Handschuhe sind diese zu desinfizieren. An den Waschplätzen müssen Spender mit hautschonender Waschlotion und mit Desinfektionsmittellösung sowie Einmalhandtücher bereit stehen und angewendet werden. Bei allen Herstellungsvorgängen ist Hygienekleidung zu tragen. Maßnahmen der Personal- und Wäschehygiene sind in Anweisungen gemäß Hygieneplan festzulegen.

6 Herstellung

Alle Herstellungsvorgänge sind in dem dafür bestimmten Bereich möglichst ohne Unterbrechung durchzuführen. Sind Unterbrechungen nicht zu vermeiden, müssen offene Produkte abgedeckt und gekennzeichnet werden. Soweit geeignet, sind für die Herstellung weitgehend geschlossene Systeme zu bevorzugen. Das offene Produkt darf nicht mit den bloßen Händen berührt werden. Am offenen Produkt darf nicht geniest, gehustet und gesprochen werden. Vorratsgefäße sind unverzüglich zu schließen.

Von den Patienten zurückgebrachte Gefäße und Originalrezepte sind wegen der Kontaminationsgefahr nicht in den Herstellungsbereich zu verbringen.

7 Ausgangsstoffe

Ausgangs- und Verpackungsmaterial muss so gelagert werden, dass die mikrobiologische Qualität über die Verwendbarkeitsfrist erhalten bleibt. Der erforderliche Hygienestatus ist möglichst bei Bezug der Ausgangsstoffe sicherzustellen. Bei Bedarf sind Maßnahmen zur Keimzahlverminderung anzuwenden. Es ist darauf zu

achten, dass Ausgangsstoffe bei der Entnahme von Proben und von Teilmengen in ihrem Reinheitsstatus nicht verschlechtert werden.

Der mikrobiellen Reinheit von Wasser ist größte Aufmerksamkeit zu widmen. Für die Gewinnung, Aufbewahrung und Lagerung von Wasser als Arzneimittelbestandteil ist betriebsspezifisch eine gesonderte Arbeitsanweisung zu erstellen, welche die Forderungen des Arzneibuches berücksichtigt und gegebenenfalls abweichende Regelungen begründet.

Primärverpackungen der Wirk- und Hilfsstoffe sind vor dem Einbringen dieser Stoffe in den Herstellungsbereich zu reinigen, Sekundärverpackungen sind vor dem Einbringen in den Herstellungsbereich zu entfernen. Wieder verwendbare Standgefäße sind vor jeder Neufüllung zu reinigen und zu desinfizieren, beziehungsweise zu sterilisieren.

8 Abgabebehältnisse

Das Abgabebehältnis soll eine für den Anwender hygienische Entnahme ermöglichen. Packmittel sollen in nicht angebrochenen Vertriebsseinheiten bezogen werden, deren mikrobiologische Qualität durch Prüfzertifikate belegt ist. Angebrochene Packmittelgebilde sind so zu lagern, dass eine nachträgliche Kontamination ausgeschlossen wird. Die Wiederverwendung von Abgabebehältnissen ist unzulässig. Für eine ausnahmsweise Wiederverwendung, von zum Beispiel Glasflaschen, sind detaillierte Anweisungen zur Reinigung und Sterilisation beziehungsweise Desinfektion außerhalb des Herstellungsbereiches sowie zur Lagerung zu erstellen.

9 Reinigungsmaterialien und Abfallbeseitigung

Reinigungs- und Waschmaterialien müssen so

beschaffen sein und gelagert werden, dass sie nicht selbst eine Quelle von Verunreinigungen und Kontaminationen darstellen.

Abfälle sind in geeigneten Behältern mit Einhängbeutel zu sammeln und täglich zu entsorgen. Die Abfallbehälter sollen während der Herstellung nicht mit den Händen berührt werden.

10 Schulung und Fortbildung

Zur Qualifizierung der Mitarbeiter ist mindestens einmal pro Jahr eine interne Hygieneschulung durchzuführen. Neue Mitarbeiter sind mit dem Hygienekonzept vertraut zu machen.

Gegenstand der Schulung soll im Wesentlichen sein:

- Wiederholung und Festigung der Grundkenntnisse
- Veränderungen durch technische Entwicklung
- Betriebliche Untersuchungsergebnisse
- Betriebsspezifische Arbeitsanweisungen
- Neuere Darstellungen aus der Fachliteratur.

Die Schulung ist von den Teilnehmern zu bestätigen.

11 Dokumentation

Wichtige Arbeitsanweisungen (siehe Glossar) müssen betriebsspezifisch dokumentiert sein, insbesondere:

- Reinigungs- und Hygieneplan
- Maßnahmen zur Personalhygiene
- Umgang mit Wasser für pharmazeutische Zwecke.

Es kann sinnvoll sein, einzelne Hygienemaß-

nahmen in Herstellungsanweisungen und Betriebsanweisungen für Geräte zu integrieren. Laufend soll dokumentiert werden:

- Ständig zu wiederholende Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen (Art der Maßnahme, Datum, Signum)
- Wartungs- und Reinigungsvorgänge für Wasseraufbereitungsanlagen
- Schulungen und Fortbildungsmaßnahmen auf dem Gebiet der Betriebshygiene.

12 Selbstinspektion und Hygiene-Monitoring

Anhand der Checkliste sollen mindestens einmal pro Jahr Selbstinspektionen zur Betriebshygiene stattfinden. Zu überprüfen sind:

- Räumlichkeiten
- Ausrüstung
- Herstellungsabläufe
- Dokumentation.

Der Erfolg der Hygienemaßnahmen kann durch mikrobiologische Untersuchungen nachgewiesen werden.

13 Anlagen

- Glossar und Definitionen
- Muster-Hygieneplan I – Personalhygiene
- Muster-Hygieneplan II – Reinigungs- und Desinfektionsplan: Geräte, Herstellungsräume und Einrichtung
- Checkliste zur Selbstinspektion und Sicherung des betrieblichen Hygienekonzeptes

14 Mitgeltende Normen, Referenzdokumente und Literatur

Bei regelmäßig aktualisierten Werken ist die jeweils geltende Fassung zu berücksichtigen.

1. Aye, R.-D., Graeber, B., Hygienemaßnahmen in der Apotheke, Dtsch. Apoth. Ztg. 130 (1990) 2117–2124.
2. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz) der Bundesrepublik Österreich. BGBl.Nr. 185/1983 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 143/2009
3. Deutscher Arzneimittel-Codex® mit Neuem Rezeptur-Formularium®, DAC-Anlage H. Qualität von Behältnissen aus Glas, DAC-Probe 16. Prüfung von Behältnissen auf mikrobielle Verunreinigung, NRF-Abschnitt I.2.7. Hygiene, ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (Hrsg.), Govi-Verlag, Eschborn / Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart.
4. Verbund für Angewandte Hygiene (VAH), Desinfektionsmittel-Liste, Stand 1.9.2009, www.vah-online.de.
5. Europäisches Arzneibuch. Text 5.1.4, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart / Govi-Verlag, Eschborn. Anmerkung: Die amtliche deutsche Fassung steht hier stellvertretend auch für die amtlichen Ausgaben des Europäischen Arzneibuches in der Bundesrepublik Österreich und in der Schweiz.
6. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) der Bundesrepublik Deutschland, insbesondere §§ 4, 54 und 55 AMG.
7. Kommission des Bundesgesundheitsamtes „Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen“, Anforderungen der Hygiene an die funktionelle und bauliche Gestaltung und den Betrieb von krankenhauseigenen und das Krankenhaus versorgenden Apotheken, Bundesgesundhbl. 32 (1989) 30–31; dokumentiert in: Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des Robert-Koch-Institutes, Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (1996), www.rki.de/cln_179/nn_201414/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Altanl__Rili,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Altanl_Rili.pdf.
8. Gruber, B., und der Arbeitskreis „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der AWMF, Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis: Händedesinfektion und Händehygiene, letzte Überarbeitung: 06/2009, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/019, Entwicklungsstufe 1+IDA, www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/II_list.htm.
9. Schweizerische Pharmakopöekommission, Texte: 20.1, Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen, 21.1, Erläuterungen zu den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel in kleinen Mengen. In: Swissmedic – Schweizerisches Heilmittelinstitut (Hrsg.), Pharmacopoea Helvetica, 10. Ausgabe, BBL – Vertrieb Publikationen, Bern 2006.
10. Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate, Amtsblatt der Europäischen Union vom 14.10.2003, L262/22; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:262:0022:0026:DE:PDF>.
11. PIC, Bekanntmachung von ergänzenden Leitlinien zum Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis der Pharmazeutischen Inspektions-Convention (PIC). Ergänzende Leitlinien für die Herstellung von Liquida, Cremes und Salben, Pharm. Ztg. 137 (1992) 917; <http://ec.europa>.

eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eud-ralelex/vol-4/pdfs-en/anx09_en.pdf.

12. Pfeiffer, A., Lauterbach, S., Das A und O der Hygienemaßnahmen, www.pharmazeutische-zeitung.de, erstellt: 30.03.2009. Ausgabe 15/2009.

13. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO) der Bundesrepublik Deutschland, insbesondere § 4 ApBetrO.

14. Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen über den Betrieb von Apotheken und ärztlichen und tierärztlichen Hausapotheken (Apothekenbetriebsordnung 2005 – ABO 2005), BGBl. II Nr. 65/2005), idF BGBl. II Nr. 114/2008) und BGBl. II Nr. 353/2009 insbesondere § 2, Abs. 3 Apothekenbetriebsordnung.

15. Kramer, A., Assadian, O., (Hrsg.), Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2008.

16. Widmer, H.-R., Aktuelle Desinfektionsmittel, Dtsch. Apoth. Ztg. 142 (2002) 505–506.

17. Bundesapothekerkammer, Leitlinien zur Qualitätssicherung einschließlich Kommentare und Arbeitshilfen: „Hygienemanagement“, „Herstellung und Prüfung der nicht zur parenteralen Anwendung bestimmten Rezeptur- und Defekturarzneimittel“, www.abda.de.

18. Kramer, A., Christiansen, B., Exner, M., Rotter, M., für die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut, Händehygiene, Bundesgesundhbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 43 (2000) 230–233; Nachdruck: Krankenhausphar-

mazie 21 (2000) 472–475; www.rki.de/cln_179/nn_201414/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Haendehyg__Rili,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Haendehyg_Rili.pdf.

19. Christiansen, B., et al., für die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert-Koch-Institut, Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen: Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz 47 (2004) 51–61; www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Kommission/Downloads/Flaeche__Rili,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Flaeche_Rili.pdf.

20. Industrieverband Hygiene und Oberflächenschutz, IHO Viruzidie-Liste, www.iho-viruzidie-liste.de.

21. GMP-Leitfaden – Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Teil I, Anlage 2 zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der AWMHV vom 27.10.2006 (Banz. S. 6887), www.zlg.nrw.de.

22. Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Hauptsache Hautschutz, Schrift: M650, Stand: 11/2008, Hamburg, www.bgw-online.de.

23. Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Hautschutz- und Händehygieneplan für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in der Apotheke, Schrift: TP-HSP-5, Stand: 06/2008, Hamburg, www.bgw-online.de.

24. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Allgemeine Präventionsleitlinie Hautschutz, Stand: 6/2009, Berlin, www.dguv.de.

Der Hygieneleitfaden wurde von der Fachgruppe Magistralrezepturen der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. als Konsensuspapier erarbeitet. Er ersetzt die Fassung vom 25. November 2002.

Autoren

- Herr Dr. H. Döben, Bonn
- Frau R. Eifler-Bollen, Gleisweiler
- Herr Dr. B. Hünerbein, Naumburg
- Herr Dr. A. Kiefer, Koblenz
- Herr Dr. H. Latsch, Eschborn
- Herr Dr. E. Leitner, Wien (Österreich)
- Herr Dr. H. Reimann, Eschborn
- Frau Dr. U. Schöffling, Trier
- Frau F. Schüller, Bonn

Unter Mitarbeit von Herrn H.-U. Thielmann,
Amtsapotheker, Mettmann.

Zur Veröffentlichung freigegeben:
1. September 2010

Aktualisierung geplant:
Januar 2013