

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

→ „...Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die **Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe** und **Bezeichnung** von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffe.“ (§55 des AMG)

→ Verbindliche Arzneibücher in Deutschland:

- das **Europäische Arzneibuch (Ph.Eur.)**,
- als Ergänzung das **Deutsche Arzneibuch (DAB)** und
- das **Homöopathische Arzneibuch (HAB)**



→ Europäisches Arzneibuch in englischer und französischer Sprache in einem

3- Jahreszyklus: 1. Jahr: 2 Nachträge zum Grundwerk

2. + 3. Jahr: 3 Nachträge zum Grundwerk

--> deutsche Übersetzung erfolgt von zuständigen Behörden (nie aktuell)

→ Ausgabenversion 8 mit dem Nachtrag 8.5 (seit Juli 2015) aktuell

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

- Allgemeiner Teil mit Analysenmethoden, Behältnissen und deren Materialien, Reagenzien
- Monographie-Gruppen
- Spezieller Teil mit Einzelmonographien von A- Z
- Nachträge

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

Allgemeiner Teil:

- 1.0 Allgemeine Vorschriften
- 2.0 Allgemeine Methoden
- 3.0 Material zur Herstellung von Behältnissen; Behältnisse
- 4.0 Reagenzien
- 5.0 Allgemeine Texte

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

- 2.1 Geräte
- 2.2 Methoden der Physik und der physikalischen Chemie
- 2.3 Identitätsreaktionen
- 2.4 Grenzprüfungen
- 2.5 Gehaltsbestimmungsmethoden
- 2.6 Methoden der Biologie
- 2.7 Biologische Wertbestimmungsmethoden
- 2.8 Methoden der Pharmakognosie
- 2.9 Methoden der pharmazeutischen Technologie

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

- 2.6.1 Prüfung auf Sterilität
  
- 2.6.12 Mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte:  
Zählung der vermehrungsfähigen Mikroorganismen  
(TAMC, TYMC)
  
- 2.6.13 Mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte:  
Nachweis spezifizierter Mikroorganismen

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

#### 2.6.1 Prüfung auf Sterilität

#### Medizinprodukte gem. DIN EN ISO 11737-2:

Prüfung **auf** Sterilität: in einem Arzneibuch festgelegter technischer Arbeitsablauf zur Anwendung an Produkten im Anschluss an die Einwirkung eines Sterilisationsverfahrens

Prüfung **der** Sterilität: technischer Arbeitsablauf, der als Teil der Entwicklung, Validierung oder der erneuten Beurteilung durchgeführt wird, um die Anwesenheit oder Abwesenheit lebensfähiger Mikroorganismen auf Produkten oder deren Teilen nachzuweisen

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

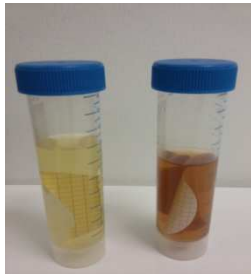
2.0 Allgemeine Methoden

2.6 Methoden der Biologie

2.6.1 Prüfung auf Sterilität



## Routineprüfung für Pharmazeutika und Medizinprodukte gleich!



Prüfung mit:  
Membranfilter- Methode oder Direktbeschickungsmethode

Verwendung von 2 Nährmedien

Sojapeton- Caseinpepton- Medium  
(CaSo- Bouillon)

→ Inkubation bei 20 °C bis 25 °C  
für 14 Tage

Thioglycolat- Medium

→ Inkubation bei 30 °C bis 35 °C  
für 14 Tage

## !!! Eignungsprüfung der Methode !!!

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)



## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

#### 2.6.12 Mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte:

**Zählung** der vermehrungsfähigen Mikroorganismen  
(TAMC, TYMC)

TAMC = Total Aerobic Microbial Count (Gesamtkeimzahl Bakterien)

TYMC = Total Yeasts/ Moulds Count (Gesamtkeimzahl Hefen/ Schimmelpilze)

→ Prüfungen dienen der Feststellung, ob ein Prüfgegenstand in Bezug auf die mikrobiologische Qualität einer festgelegten Spezifikation entspricht.

**!!! Eignungsprüfung der Methode !!!**



# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

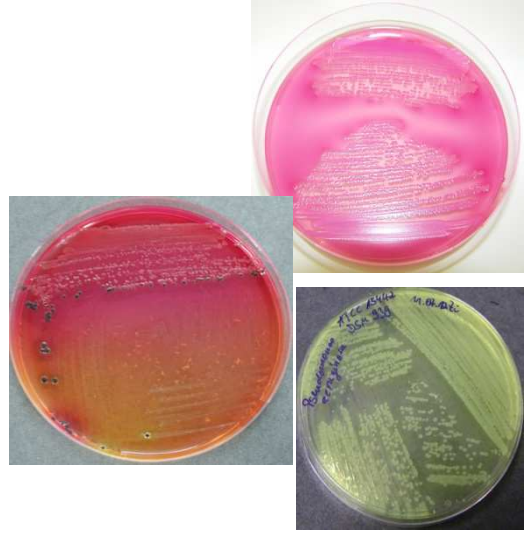
## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

#### 2.6.13 Mikrobiologische Prüfung nicht steriler Produkte: **Nachweis** spezifizierter Mikroorganismen

Geprüft werden:

- Gallensalze tolerierende gramnegative Bakterien
- Escherichia coli
- Salmonellen
- Pseudomonas aeruginosa
- Staphylococcus aureus
- Clostridien
- Candida albicans



### !!!! Eignungsprüfung der Methode !!!!



# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

Anwendung der Darreichungsform	TAMC (KBE/g oder ml)	TYMC (KBE/g oder ml)	spezifizierte Mikroorganismen
nichtwässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder ml)
wässrige Zubereitungen zum Einnehmen	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Abwesenheit von Escherichia coli (1 g oder ml)
rektale Anwendung	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	
Anwendung in der Mundhöhle, der Nase, am Ohr, am Zahnfleisch oder kutan	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Abwesenheit von Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa (1 g oder ml)
vaginale Anwendung	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Abwesenheit von Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans (1 g oder ml)
transdermale Pflaster (Grenzwerte für ein Pflaster einschließlich der Haft- und Trägerschicht)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Abwesenheit von Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa (ein Pflaster)
Anwendung durch Inhalation (spezielle Anforderungen für flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung)	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	Abwesenheit von Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa und Gallensalze tolerierenden, gramnegativen Bakterien (1 g oder ml)

Ph.Eur. 5.1.4

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

#### Eignungsprüfung der Methode

- = zur Überprüfung, ob der Prüfgegenstand eine antimikrobielle Aktivität besitzt
- Prüfgegenstand wird untersucht wie bei Routineprüfung, aber es wird eine „kleine Menge vermehrungsfähiger Mikroorganismen (höchstens 100 KbE) zugesetzt“ und es muss nach maximal 5 Tagen zu „einem deutlich sichtbaren Wachstum“ kommen
  - Wachstum muss mit Kontrolle ohne Prüfgegenstand (=Positivkontrolle) vergleichbar sein
  - Prüfung auf Sterilität, TAMC, TYMC und spezifizierte Mikroorganismen kann durchgeführt werden



# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

#### Eignungsprüfung der Methode

→ erfolgt nach der Inkubation kein mit der Positivkontrolle vergleichbares Wachstum, besitzt der untersuchte Prüfgegenstand **antimikrobielle Eigenschaften** und es muss, wenn möglich, eine **Neutralisation** erfolgen:

- Verdünnung der Probe
- Zusatz neutralisierender Agenzien, die gegenüber Mikroorganismen nicht toxisch wirken

#### Information vom Auftraggeber!

Interferierende Substanz	Methode zum Neutralisieren
Glutaraldehyd, Quecksilberverbindungen	Natriumhydrogensulfit (Natriumbisulfit)
Phenole, Ethanol, Aldehyde, Sorbat	Verdünnung
Aldehyde	Glycin
Quaternäre Ammoniumsalze, Parahydroxybenzoate (Parabene), Bis-biguanide	Lecithin
Quaternäre Ammoniumsalze, Iod, Parabene	Polysorbat
Quecksilberverbindungen	Thioglycolat
Quecksilberverbindungen, Halogene, Aldehyde	Thiosulfat
EDTA (Edetat)	Mg <sup>2+</sup> - oder Ca <sup>2+</sup> -Ionen

# Nachweisverfahren gemäß Europäischem Arzneibuch (Ph.Eur.)

## 2.0 Allgemeine Methoden

### 2.6 Methoden der Biologie

#### Eignungsprüfung der Methode

Wenn keine geeignete Methode zum Neutralisieren gefunden werden kann, ist anzunehmen, dass nach dem Inokulieren keine Mikroorganismen isoliert werden können, weil das Produkt eine mikrobizide Aktivität besitzt.

#### **Durchführung der Eignungsprüfung, wenn**

- die Sterilitätsprüfung, die Ermittlung der TAMC, TYMC und spezifizierten Mikroorganismen mit einem neuen Produkt durchgeführt wird
- eine Änderung der Prüfbedingungen vorliegt

DANKE FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT!

