

Herstellung steriler Arzneiformen

Zwischen Technologiefortschritt und wachsenden regulatorischen Anforderungen

Dr. Philipp Wissel • HWI pharma services GmbH, Frankfurt am Main

Korrespondenz: Dr. Philipp Wissel, HWI pharma services GmbH,
Weismüllerstraße 50, 60314 Frankfurt am Main; p.wissel@hwi-group.de



► Zusammenfassung

Die Herstellung von Arzneimitteln unterliegt strengen Qualitätsanforderungen mit dem Ziel, höchstmögliche Patientensicherheit zu gewährleisten. Reinräume, in welchen Arzneimittel hergestellt werden, bilden ein zentrales Element dieses Qualitätsumfelds. Anforderungen an Aufbau und Struktur dieser Reinräume hängen von den darin herzustellenden Produkten ab. Über welche Applikationsroute sie verabreicht werden sollen, spielt dabei eine ebenso wichtige Rolle wie ihre Toxizität. Unterschiedliche Reinraumkonzepte haben sich in der Vergangenheit für bestimmte Anwendungsgebiete durchgesetzt. Die höchsten Anforderungen werden an parenteral zu verabreichende Produkte gestellt, die unter sterilen Bedingungen hergestellt werden müssen. Der vorliegende Beitrag fasst die Anforderungen an Reinräume zur Herstellung unterschiedlicher Darreichungsformen mit Fokus auf die Sterilfertigung, den neuen Anhang 1 des EU-Leitfadens zur Good Manufacturing Practice (GMP) und Barrieretechnologien zusammen.

Einleitung

Die Herstellung von Arzneimitteln hat unter definierten und kontrollierten Umgebungsbedingungen i. d. R. in Reinräumen zu erfolgen. Reinräume bilden ein zentrales Element der Herstellung unter Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Bedingungen. Je nach herzustellender Darreichungsform und Applikationsroute des resultierenden Arzneimittels ist die Reinheitsklasse der Reinräume zu wählen. Für orale und topische Darreichungsformen gelten entsprechend geringere Anforderungen an die Umgebungsbedingungen als für parenterale Arzneiformen. Wässrige Produkte sind risikobehafteter gegenüber mikrobiellen Kontaminationen als wasserfreie Produkte. Zusätzliche Vorkehrungen können deshalb z. B. für wässrige topische oder orale Produkte im Vergleich zu oralen festen Darreichungsformen notwendig sein [1]. Dies hat eine besondere Relevanz für konservierungsmittelfreie Produkte.

Die höchsten Anforderungen an Reinheit und Qualität gelten für die Herstellung steriler Arzneiformen. Technische Innovationen, die voranschreitende Automatisierung und steigende regulatorische Anforderungen haben zu einem Umdenken in der Sterilfertigung geführt. Der Trend vom klassischen Sterilraum hin zum Containment-System ist stark wahrzunehmen. Der Mensch wird in der Sterilherstellung als Kontaminationsrisiko wahrgenommen und möglichst vom offenen Produkt ferngehalten. Bewertung von Risiken und Strategien zur Risiko- und Kontaminationskontrolle haben an Bedeutung gewonnen und sind zentraler Bestandteil des sterilen Umfelds geworden. Die Überarbeitung des Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens hat dazu einen entscheidenden Beitrag geleistet. Begriffe wie Contamination Control Strategy (CCS) und Pre-Use Post Sterilization Integrity Test (PUPSIT) sind nicht mehr wegzudenken [2].

► Keywords

- Herstellung von Arzneimitteln
- Reinheitsklasse
- Reinraumkonzepte
- Sterilfertigung
- Reinräume

► Autor



Dr. Philipp Wissel

leitet den Frankfurter Standort der HWI pharma services GmbH, an welchem der mittelständische CDMO sich auf die Entwicklung und Kleinchargenherstellung flüssiger und halbfester Arzneiformen spezialisiert hat. Fokusthemen sind parenterale und intranasale Produkte mit innovativen Technologien, z. B. für schwerlösliche Wirkstoffe. Seit seiner Promotion in pharmazeutischer Technologie an der Universität Heidelberg ist er in unterschiedlichen Funktionen in der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln mit Schwerpunkt innovativer Formulierungstechnologien tätig.

Reinraumklassen

Reinräume werden in unterschiedliche Reinraumklassen (RRK) unterteilt. Gemäß DIN EN ISO 14644-1 findet eine Unterteilung in die ISO-Klassen 1–9 statt, wobei ISO 1 der höchsten und ISO 9 der niedrigsten Reinheitsklasse entspricht [3]. Gemäß Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens findet eine Unterteilung in die RRK A, B, C und D statt, wobei RRK A der höchsten und RRK D der niedrigsten RRK entspricht [2]. Die Definition der unterschiedlichen RRK beruht auf partikulären und mikrobiologischen Grenzwerten, die im Anhang 1 definiert sind. Die Grenzwerte für luftgetragene Partikel finden sich in Tab. 1. „At rest“ definiert hierbei den Ruhezustand der Räume, in dem keine Arbeiten durchgeführt werden. „In operation“ stellt den Betriebszustand dar. Im Rahmen der Reinraumqualifizierung sind „in-operation“-Bedingungen durch Tätigkeiten zu simulieren, die im Rahmen einer üblichen Herstellungstätigkeit in den entsprechenden Reinräumen durchgeführt werden.

Neben partikulären Grenzwerten definiert der Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens auch mikrobiologische Grenzwerte für die jeweiligen Rein-

raumklassen. Es sind Werte nach 3 unterschiedlichen Messverfahren zu ermitteln: Aktive Luftkeimsammlung, passive Luftkeimzahlbestimmung mittels Sedimentationsplatten sowie Oberflächenkeimzahl per Kontaktplatten. Die Messtellen der Probenahmen sind risikobasiert festzulegen. Stark frequentierte und sog. Worst-Case-Stellen sollen Bestandteil der Beprobung sein.

Die wahrscheinlich höchste Gefahr einer mikrobiologischen Kontamination innerhalb eines Reinraums geht vom Personal aus. Es bietet sich also an, die Festlegung der Worst-Case-Stellen eng an die Personalflüsse in den Reinräumen anzulehnen. Dabei sind v. a. diejenigen Stellen zu berücksichtigen, die das ausführende Personal im Rahmen der Tätigkeiten regelmäßig berührt oder betritt. Im Rahmen der Bestimmung der Oberflächenkeimzahl können das z. B. Boden- und Wandflächen, Schalter, Türgriffe sowie Bedienelemente prozessrelevanter Anlagen sein. Ein erhöhtes Verschleppungsrisiko geht ebenso von beweglichen Gerätschaften und Rollwägen aus. Hier ist die Beprobung des Equipments sowie der Rollen selbst empfehlenswert. Messungen der mikrobiologischen Belastung im Rahmen der Raumquali-

fizierung sind analog zu den luftgetragenen Partikeln sowohl im Ruhezustand („at rest“) als auch in einem simulierten Betriebszustand („in operation“) durchzuführen. Die entsprechenden Grenzwerte gemäß Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens finden sich in Tab. 2.

Qualifizierungsaktivitäten von Reinräumen sind in regelmäßigen Abständen (i. d. R. jährlich) zu wiederholen. Darüber hinaus ist ein routinemäßiges Umgebungsmonitoring durchzuführen. Umfang und Häufigkeit sind risikobasiert in Abhängigkeit der Räumlichkeiten, deren Einsatzzweck und Historie zu definieren. Der Aufbau einer umfassenden Datenhistorie durch regelmäßige Monitoring-Aktivitäten erlaubt es, Trendanalysen durchzuführen, und hilft darüber hinaus in der Bewertung von Befunden. Im Fall eines mikrobiologischen Befunds ermöglicht die Datenhistorie eine schnelle Bewertung, ob ein vergleichbarer Befund bereits in der Vergangenheit an diesem Messpunkt auftrat, welche Ursachen dazu geführt haben könnten und welche Maßnahmen entsprechend ergriffen wurden. Trendanalysen erlauben es, mögliche Anstiege bestimmter Werte zu erfassen und frühzeitig Ursachenforschung und Maßnahmen einzuleiten.

Tabelle 1

Maximale Anzahl luftgetragener Partikel unterschiedlicher RRK nach Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens [2].

RRK	Maximale Partikelzahl $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximale Partikelzahl $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	At rest	In operation	At rest	In operation
A	3 520	3 520	Nicht spezifiziert**	Nicht spezifiziert**
B	3 520	352 000	Nicht spezifiziert**	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nicht vorgegeben*	29 300	Nicht vorgegeben*

* Für RRK D sind keine „in-operation“-Grenzwerte vorgeschrieben, jedoch basierend auf historischen Daten individuell und risikobasiert festzulegen.

** Grenzen sind nicht vorgegeben und basierend auf der CCS und historischen Daten individuell festzulegen.

Tabelle 2

Maximal zulässige mikrobiologische Belastung unterschiedlicher RRK nach Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens [2].

RRK	Luftprobe [KBE*/m ³]	Sedimentationsplatte (90 mm Durchmesser) [KBE*/4 h]**	Kontaktplatte (55 mm Durchmesser) [KBE*/Platte]
A	Kein Wachstum		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* KBE – Koloniebildende Einheit

** Werte verstehen sich als KBE/Platte bei einer maximalen Expositionszeit von 4 h.

Layout und Anordnung von Reinräumen

Gemäß Teil I, Kapitel 3 der EU-Leitlinien für gute Herstellungspraxis sind Reinräume so zu konzipieren, dass das Risiko von Fehlern minimiert wird, eine wirksame Reinigung und Wartung möglich ist und Kreuzkontamination sowie Staub- oder Schmutzansammlung und allgemein eine Beeinträchtigung der Produktqualität vermieden werden können [4]. Die Räume sollen dabei so angeordnet sein, dass Prozess-, Personal- und Materialflüsse einer logischen Ordnung und in Abhängigkeit der geforderten Reinheitsklasse des jeweiligen Prozessschrittes folgen. Zwischen Räumen unterschiedlicher Reinheitsklassen sind zudem Schleusen für Personal und Material vorzusehen. Personal- und Materialschleusen sind räumlich voneinander zu trennen.

In Personalschleusen finden je nach Reinheitsklasse ein An- oder Umkleideprozess der Mitarbeiter sowie Wasch- und Desinfektionsschritte der Hände statt. Zur persönlichen Schutzausrüstung (PSA) gehören neben Schutzmantel/Hose bzw. Overall auch Haarhauben, Mund- und/oder Bartschutz, Reinraumschuhe und -socken. Je nach Reinheitsklasse und Kritikalität kann es auch notwendig sein, Mitarbeiter in Ganzkörperanzüge mit

eigener Sauerstoffversorgung einzukleiden. Dies kann z. B. bei der Arbeit mit hochaktiven oder toxischen Wirkstoffen der Fall sein. Materialschleusen dienen dem Materialtransfer zwischen Reinheitsklassen aus einem nichtkontrollierten Umfeld (z. B. Lagerräumen) in den Reinraumbereich sowie innerhalb der Reinräume zwischen unterschiedlichen Reinraumklassen. Es ist hierbei notwendig, eine Verschleppung möglicher Kontaminationen in die jeweils höhere Reinheitsklasse zu verhindern. Im Schleusenprozess von Materialien sind äußerliche Reinigungs- und Desinfektionsschritte deshalb gängige Praxis. Häufig wird ebenso mit mehrfachen Umverpackungen gearbeitet, sodass in jeder Schleusenstufe eine weitere Umverpackung entfernt werden kann.

Für den Einsatz im Sterilbereich setzt dieses Verfahren das Verpacken unter Reinraumbedingungen und die Sterilisation z. B. per Gammabestrahlung voraus. Bei Großgebänden, die über Paletten transportiert werden, findet ein Umpalettieren zwischen den RRK statt, sodass Paletten jeweils nur innerhalb einer RRK und nicht über mehrere Reinheitsklassen hinwegbewegt werden. Es kommen zudem Paletten aus Materialien zum Einsatz, die gut zu reinigen sind, wie z. B. Edelstahl oder bestimmte Kunststoffe – in jedem

Fall keine Holzpaletten. Das Layout von Reinräumen bildet die Grundlage für das Umfeld der sicheren Herstellung von Arzneimitteln unter höchsten Reinheitsstandards. Darüber hinaus bildet es die Grundlage für Personal- und Materialflüsse. Diese spielen in der Arzneimittelherstellung nicht nur eine logistische, sondern v. a. eine zentrale Rolle in der Kontaminationskontrolle.

Raumdrücke und Druckstufenkonzepte

Die raumlufttechnische Anlage bildet einen zentralen Baustein eines jeden Reinraums. Neben der Versorgung mit ausreichend Frischluft sorgt die Anlage dafür, dass die geforderten Druckstufen und Luftwechselraten innerhalb der Reinräume eingehalten werden. Angesaugte Luft wird in der Anlage gefiltert und konditioniert, um sie anschließend in der gewünschten Temperatur, Luftfeuchte und möglichst frei von Fremdpartikeln in die Reinräume leiten zu können. Neben verbauten Filtern in der Anlage selbst wird die Luft vor Eintritt in die Reinräume erneut durch endständige Zuluftfilter geleitet. Wenn toxische oder besonders kritische Stoffe in den Reinräumen verarbeitet werden, kann es erforderlich sein, spezielle Abluftfilter zu verbauen.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

Neben der Qualität und Reinheit der Luft sind auch die Luftdrücke und daraus resultierenden Druckkaskaden ein wichtiges Element eines jeden Reinraumkonzepts. Der Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens schreibt eine positive Druckdifferenz von Reinräumen einer bestimmten Reinheitsklasse zu angrenzenden Räumen niedrigerer Reinheitsklassen von mindestens 10 Pa vor [2]. Diese Druckdifferenz soll dafür sorgen, dass keine Luft und darin potenziell enthaltene Kontaminanten einer niedrigeren Reinheitsklasse in Räume einer höheren Reinheitsklasse gelangen. In der Praxis wird v. a. für kritische Bereiche, in denen z. B. offenes Produkt gehandhabt wird, ein Sicherheitsaufschlag auf diese geforderte Druckdifferenz gelegt. Das klassische Reinraumkonzept sieht also den höchsten Raumdruck in Bereichen der höchsten Reinheit vor und eine absteigende Druckkaskade zu den unreineren Bereichen und Umgebungsräumen, dem sog. Schwarz- oder nicht klassifizierten Bereich. Man spricht deshalb von einem Cleanroom-Konzept.

Abweichend davon gibt es alternative Konzepte, z. B. für die Verarbeitung von Stoffen hoher Potenz und/oder Toxizität. In diesem Fall ist ein besonderer Schutz von Mitarbeitern und Umgebung zentral. Grundsätzlich gelten auch hier die oben beschriebenen Anforderungen an Reinräume und Umgebungsbedingungen. Um zu vermeiden, dass luftgetragene, potenziell toxische Partikel über den Überdruck in die angrenzenden Räume gelangen, können alternative Druckstufenkonzepte zum Einsatz kommen. Es ist dann möglich, über ein sog. Clean-Corridor-Konzept einen Reinraum mit negativer Druckkaskade von der Umgebung abzugrenzen. Durch den relativen Unterdruck in solchen Reinräumen können luftgetragene Partikel also nicht über den Luftweg (der Druckkaskade folgend) nach draußen gelangen. Um zu verhindern, dass die Reinräume durch den vorherrschenden Unterdruck aus

angrenzenden Bereichen kontaminiert werden, ist sicherzustellen, dass auch der angrenzende Umgebungsbereich schon eine entsprechende Reinheitsklasse aufweist. Der umgebende reine Flur (Clean Corridor) schützt also den Reinraum trotz des vorherrschenden Unterdrucks vor Eintritt partikulärer Kontaminanten.

Die raumlufttechnischen Anlagen sind ebenso wie die Reinräume selbst regelmäßig zu requalifizieren. Im Rahmen der Raumqualifizierung sind die Druckkaskaden und Luftströmungen über Differenzdruckmessungen und Strömungsvisualisierungen nachzuweisen. Für Strömungsvisualisierungen kommen sog. Rauch-/Nebelstudien (engl. Smoke Studies) zum Einsatz. Mit Hilfe von Rauch werden Luftströmungen innerhalb und zwischen den Reinräumen visualisiert und per Videoaufnahme dokumentiert. Besonders an kritischen Stellen, wie den Übergängen zwischen 2 Reinheitsklassen (Personal- und Materialschleusen), ist dieses Vorgehen entscheidend. Dies gilt auch an Stellen, an welchen offenes Produkt gehandhabt wird und/oder ein laminarer Luftstrom vorherrschen soll.

Es gehört heutzutage zum Stand der Technik, dass Reinräume und deren kritische Raumparameter über eine softwaregestützte Raumüberwachung verfügen. Kritische Raumparameter wie Druck, Temperatur und Luftfeuchte werden hier permanent aufgezeichnet und verantwortliche Personen über Mitteilungen bei Verletzung von Alarm- und Grenzwerten informiert.

Barriertechnologien in der Sterilfertigung

Die Räumlichkeiten der Sterilfertigung haben sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Während die klassische Sterilproduktion Reinräume der Klasse A in Umgebungen der Klasse B vorsieht, wird zwischenzeitlich vermehrt auf Barriertechnologien wie Isolatoren und

Restricted Access Barrier Systems (RABS) gesetzt. Das Personal wird dabei immer weiter vom offenen Sterilprodukt entfernt. Während sich das Personal im klassischen Sterilraum über mehrere Schleusenstufen aufwendig einschleust und dabei ein- und umkleidet, ermöglicht ein Isolator höchstens Eingriffe über fest verbaute Handschuhe. Ein sehr innovativer Trend von handschuhlosen Isolatoren setzt auf robotergestützte Systeme und ermöglicht keine direkten Eingriffe durch Mitarbeiter mehr. Die einwandfreie Funktionsfähigkeit der eingesetzten Robotertechnologie ist für diese Systeme entscheidend. Dies vorausgesetzt, bieten handschuhlose Robotersysteme ein hohes Maß an Automatisierung und Produktschutz. Sie tragen damit den steigenden Anforderungen an Flexibilität, Automatisierung und Patientensicherheit Rechnung.

Im Vergleich zur vorhergehenden Version des Anhang 1 wird in der 2022 in Kraft getretenen Fassung der anhaltende Trend hin zu Barriertechnologien deutlich stärker adressiert. Es wird dabei zwischen offenen und geschlossenen Isolatoren sowie RABS unterschieden. Entsprechend ihrer Bezeichnung sind geschlossene Isolatoren vollständig geschlossene Containment-Systeme, während offene Isolatoren über eine Öffnung (z. B. ein Mousehole) mit der Umgebung verbunden sind. Ein geschlossener Isolator liegt auch dann vor, wenn der Isolator über eine Materialschleuse oder einen Rapid Transfer Port (RTP) verfügt. Für solche Transfersysteme ist gemäß Anhang 1 zu demonstrieren, dass das damit einhergehende Kontaminationsrisiko der im Isolator herrschenden RRK-A-Zone kontrollierbar ist. In diesem Zusammenhang ist auch die Effektivität von Desinfektionsverfahren für den Materialtransfer aus der Isolatenumgebung (meist RRK C oder D) in den Isolator (RRK A) zu demonstrieren. Für Materialtransferschleusen an Isolatoren kommt häufig Wasser-

stoffperoxidgas (engl. Vaporized Hydrogen Peroxide, VHP) in Kombination mit einer vorigen Dekontamination/Wischdesinfektion zum Einsatz. Der VHP-Zyklus und dessen Effektivität in der Kontaminationskontrolle ist entsprechend zu definieren und zu validieren.

Ein Isolator mit RRK-A-Bedingungen im Innenraum darf gemäß Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens in einer Umgebung von mindestens RRK D betrieben werden, sofern es sich um einen geschlossenen Isolator handelt. Die Hintergrundbedingungen sind risikobasiert zu bewerten und in der CCS festzuhalten. Offene Isolatoren müssen dagegen mindestens in einer Umgebung der RRK C platziert werden. RABS bieten im Vergleich der 3 Barriersysteme den geringsten Schutz und sind deshalb in der RRK B zu platzieren [2].

Neben dem hohen Produktschutz können Barriersysteme auch einen wirtschaftlichen Vorteil bieten. Beim Betrieb eines Isolators in RRK-C- oder RRK-D-Umgebung entfallen die Umgebungsräume der RRK A und B (inkl. Schleusen zwischen und in diese Bereiche). Der Betrieb dieser RRK ist besonders kostenintensiv. Darüber hinaus entfallen aufwendige Schleusenprozesse der Mitarbeiter in höhere RRK, die ebenso mit hohem Zeit- und Materialeinsatz verbunden sind.

Im Rahmen der Qualifizierung solcher Barriersysteme sind die bereits erwähnten Strömungsvisualisierungen nicht nur für die umgebenden Räume, sondern auch für die Barriersysteme selbst durchzuführen. Dabei sind unterschiedliche Zustände zu visualisieren. Besonders kritische Arbeitsschritte (wie das Türöffnen des RABS) aufgrund eines korrigierenden Eingriffs sind hierbei ebenso zu berücksichtigen. Bei offenen Isolatoren, die z. B. über ein sog. Mousehole zum Transfer fertig verschlossener Primärgebilde verfügen, ist die Luftströmung aus dem Isolator an dieser offenen Stelle ebenso zu visualisieren.

Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens: Version 2008 versus 2022

Der Anhang 1 befasst sich speziell mit der Herstellung steriler Arzneiformen, die besonderen Anforderungen an Qualität und Reinheit unterliegt. Die bisher gültige Version von 2008 wurde 2022 ersetzt. Nach mehr als 5 Jahren Überarbeitungszeit resultierte daraus eine umfassend revidierte Fassung. Der Umfang des Dokuments wurde dabei fast vervierfacht und grundlegend neu strukturiert. Themen wie das Qualitäts-Risikomanagement (engl. Quality Risk Management, QRM) haben eine zentrale Bedeutung, ebenso wie die neu eingeführte CCS. Letztere wird als umfassendes und übergeordnetes Dokument zur Kontaminationskontrolle verstanden. Als solches soll sie alle Aspekte der Kontaminationskontrolle (inklusive Räume, Equipment, Personal, Reinigung und Desinfektion) umfassen. Sie soll über den gesamten Betrieb hinweg etabliert, periodisch überprüft und bei Bedarf überarbeitet werden. Sie ist somit als zentrales Dokument für jeden sterilen Herstellungsbetrieb zu sehen.

Die aktuelle Version des Anhang 1 spiegelt neben dem oben erwähnten Trend zur Barriertechnologie auch einen weiteren Branchentrend wider – den vermehrten Einsatz von Einmalartikeln – und widmet dem Thema ein eigenes Kapitel. Entgegen der gesellschaftlichen Tendenz zur Vermeidung von Kunststoffen und Einmalartikeln nimmt deren Einsatz in der heutigen Sterilproduktion zu. Im Gegensatz zum klassischen Ansatz, bei welchem heißdampfsterilisierte Edelstahlleitungen und -produktbehälter zum Einsatz kommen, werden mittlerweile vermehrt vorsterilisierte Single-Use-Systeme (SUS) verwendet. Besonders für produktberührende Teile wie Schlauchleitungen, Filterkapseln, Zwischen- und Endproduktbehälter ist das der Fall. In Betrieben, in denen häufig wechselnde Produkte gefertigt werden, soll da-

durch der Aufwand der Reinigung und Reinigungsvalidierung verringert und das Risiko von Kreuzkontaminationen minimiert werden.

Anbieter solcher SUS bieten kundenspezifische Aufbauten, die bereits vorsterilisiert angeliefert werden können. Ein klarer Vorteil ist die hohe Flexibilität, die solche Systeme mit sich bringen. Schlauchlängen, Filter, sowie Art, Menge und Größe von Zwischenproduktbeuteln können prozess- bzw. produktspezifisch angepasst werden. Die Verwendung solcher SUS ist natürlich nicht frei von Nachteilen. Im Gegensatz zu Edelstahl besteht ein erhöhtes Risiko von Ad- und Absorption einzelner Produktkomponenten an den eingesetzten Kunststoffen. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko von Extractables und Leachables aus produktberührenden Einmalartikeln im Gegensatz zu Edelstahl. Die Vor- und Nachteile solcher SUS sind im Einzelfall risikobasiert zu bewerten. Im Bereich der Großchargenherstellung wiederkehrender Produkte wird sich dieser Trend sehr wahrscheinlich weniger stark durchsetzen. Im stark wachsenden Umfeld der Kleinchargenfertigung mit hochflexiblen Abfüllanlagen erfreut sich der Ansatz jedoch großer Beliebtheit. In diesem Bereich überwiegen die o. g. Vorteile deutlich.

Eine weitere Neuerung ist der PUPSIT, ein Verfahren zur Integritätsprüfung von Produktfiltern nach deren Sterilisation und vor Einsatz in der Sterilfiltration. Die grundsätzliche Anforderung der Filterintegritätsprüfung der sterilen Produktfilter vor Herstellung war bereits Teil der bisherigen Version des Anhang 1 aus 2008 [5]. Die Formulierung war bislang jedoch weniger detailliert und ließ deutlichen Handlungsspielraum. Die aktuell gültige Fassung schränkt diesen dagegen erheblich ein. Es wird klar, dass auf das PUPSIT-Verfahren nur unter bestimmten Bedingungen (z. B. Filtration von sehr kleinen Volumina) verzichtet werden darf. In solchen Ausnahmefällen ist dies risikobasiert zu bewerten und zu be-

gründen. Mithilfe des PUPSIT sollen mögliche Defekte an Produktfiltern festgestellt werden, die durch das Sterilisationsverfahren selbst oder während des Transports (im Falle von vorsterilisierten Produktfiltern) aufgetreten sein könnten.

Die Ausweitung der PUPSIT-Anforderung führte zu Diskussionen in Fachgremien internationaler Branchenverbände. Es wurde dabei u. a. Kritik laut, dass der zusätzliche Eingriff im Sterilbereich und die Komplexität des PUPSIT mehr Kontaminationsrisiko als Schutz mit sich bringe. Unabhängig davon besteht die Anforderung gemäß der aktuell gültigen Version des Anhang 1. Es ist folglich davon auszugehen, dass Ausnahmen nur in gut begründeten Einzelfällen gestattet werden. Die Anforderungen decken sich im Übrigen mit der DIN EN ISO 13408-2:2018, welche besagt, dass das Filtrationsequipment über die Möglichkeit der Integritätsprüfung an Ort und Stelle verfügen soll. Zusätzlich schreibt die ISO-Norm vor, dass nach Sterilisation und vor Benutzung ein physischer Integritätstest der Produktfilter durchzuführen ist [6].

Das Umfeld der Sterilherstellung hat sich über die Jahre hinweg stark weiterentwickelt. Innovative Technologien und Darreichungsformen haben diesen Wandel ebenso vorangetrieben wie die steigende Nachfrage nach Flexibilität in der Herstellung. Bedingt durch immer individuellere Therapien, teure und

immer komplexere Wirkstoffe steigt der Bedarf an flexibler Kleincharakterfertigung. Zeitgleich gilt es wachsende regulatorische Anforderungen zu erfüllen, um Patienten auch zukünftig Zugang zu möglichst sicheren und qualitativ hochwertigen sterilen Arzneiformen zu ermöglichen.

Literatur

- [1] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex IX: Manufacture of Liquids, Creams and Ointments, European Commission, 1992
- [2] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex I: Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, 2022
- [3] DIN EN ISO 14644-1:2015-06: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration, Beuth-Verlag, Berlin, 2016
- [4] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 1, Chapter 3: Premises and Equipment, European Commission, 2015
- [5] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex I: Manufacture of Sterile Medicinal Products, European Commission, 2008
- [6] DIN EN ISO 13408-2:2018-06: Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge – Teil 2: Sterilfiltration, Beuth-Verlag, Berlin, 2018

Sie benötigen mehr
als nur Training
für Ihre
**Contamination
Control Strategy?**

Kontinuierliche Lernbegleitung



Wiederholte Lernimpulse

Spieleisch und digital

Praktisches Training

Simulation und Reflexion

Tracking des Lernfortschritts

Einwirken durch interne Trainer

Adaptierung der Lerninhalte

Flexibles Eingehen auf Trends



Lust auf mehr Infos
zur nachhaltigen
Learning Solution



comprei.eu/reinraum-ausbildung/

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher.