

## Contains Nonbinding Recommendations

### A. Process Simulations

To ensure the sterility of products purporting to be sterile, sterilization, aseptic filling and closing operations must be adequately validated (§ 211.113). The goal of even the most effective sterilization processes can be defeated if the sterilized elements of a product (the drug formulation, the container, and the closure) are brought together under conditions that contaminate any of those elements.

An aseptic processing operation should be validated using a microbiological growth medium in place of the product. This *process simulation*, also known as a *media fill*, normally includes exposing the microbiological growth medium to product contact surfaces of equipment, container closure systems, critical environments, and process manipulations to closely simulate the same exposure that the product itself will undergo. The sealed containers filled with the medium are then incubated to detect microbial contamination. Results are then interpreted to assess the potential for a unit of drug product to become contaminated during actual operations (e.g., start-up, sterile ingredient additions, aseptic connections, filling, closing). Environmental monitoring data from the process simulation can also provide useful information for the processing line evaluation.

#### 1. Study Design

A media fill program should incorporate the contamination risk factors that occur on a production line, and accurately assesses the state of process control. Media fill studies should closely simulate aseptic manufacturing operations incorporating, as appropriate, worst-case activities and conditions that provide a challenge to aseptic operations. FDA recommends that the media fill program address applicable issues such as:

- Factors associated with the longest permitted run on the processing line that can pose contamination risk (e.g., operator fatigue)
- Representative number, type, and complexity of normal interventions that occur with each run, as well as nonroutine interventions and events (e.g., maintenance, stoppages, equipment adjustments)
- Lyophilization, when applicable
- Aseptic assembly of equipment (e.g., at start-up, during processing)
- Number of personnel and their activities
- Representative number of aseptic additions (e.g., charging containers and closures as well as sterile ingredients) or transfers
- Shift changes, breaks, and gown changes (when applicable)
- Type of aseptic equipment disconnections/connections
- Aseptic sample collections
- Line speed and configuration

## Enthält nicht bindende Empfehlungen

### A. Prozess-Simulationen / Nährmedienabfüllung / Media Fills

Um die Sterilität von Produkten, die steril sein sollen, ausreichend zu sichern, müssen die angewandten Verfahren zur Sterilisation und zu aseptischer Abfüllung und Verschließen angemessen validiert werden (§211.113). Selbst der wirksamste Sterilisationsprozess kann sein Ziel nicht erreichen, wenn die Bestandteile eines Produkts (Arzneimittel, Primärpackmittel) unter Bedingungen zusammengefügt werden, bei denen die sterilisierten Komponenten wieder kontaminiert werden. Ein aseptischer Herstellungsprozess sollte validiert werden, indem ein mikrobiologisches Nährmedium anstelle des Produktes abgefüllt wird. Diese Prozess-Simulation wird auch als Nährmedienabfüllung (Media Fill) bezeichnet. Dabei ist es üblich, dass das Nährmedium mit produktberührenden Oberflächen der Abfüllanlage, Primärpackmitteln, kritischen Umgebungsbedingungen und Prozessabläufen so in Kontakt gebracht wird, dass die Einflüsse auf das Produkt im normalen Herstellablauf möglichst genau simuliert werden. Die verschlossenen, mit dem Medium befüllten Behälter werden dann bebrütet, um etwa aufgetretene mikrobiologische Verunreinigungen zu entdecken. Die Ergebnisse werden dann ausgewertet, um die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination für jede Einheit des abgefüllten Arzneiprodukts während des tatsächlichen Herstellablaufs (z. B. beim Anfahren der Anlage, bei der Zugabe steriler Inhaltsstoffe, beim Herstellen aseptischer Verbindungen und beim Abfüll- und Verschließvorgang) abzuschätzen. Daten des Umgebungsmonitoring während der Prozess-Simulation können zusätzlich wichtige Informationen für die Einschätzung der Abfüll-Linie geben.

#### 1. Design der Simulationsstudie

Ein Versuchsplan für die Nährmedienabfüllung sollte die Risikofaktoren für mikrobielle Kontamination, die an einer Herstellungslinie auftreten, einbeziehen und eine genaue Einschätzung ermöglichen, wie sicher der Prozess beherrscht wird. Media-Fill-Studien sollten die aseptischen Herstellabläufe möglichst genau simulieren und dabei in angemessener Art Worst-Case-Aktivitäten und sonstige Bedingungen einbeziehen, die eine Belastung für den aseptischen Herstellungsablauf darstellen. Die FDA empfiehlt, dass Versuchspläne zur Nährmedienabfüllung, soweit anwendbar, Themen ansprechen wie zum Beispiel:

- Risikofaktoren für Kontamination im Zusammenhang mit der längsten zulässigen Herstellzeit auf der Linie (z. B. Ermüdung des Personals).
- Aseptische Eingriffe in repräsentativer Anzahl, Art und Komplexität, wie sie normalerweise bei jedem Lauf auftreten, sowie Eingriffe und Vorkommnisse, die gelegentlich, aber nicht regelmäßig auftreten (z. B. Wartung, Anlagenstopp, Justierungen).
- Gefriertrocknung, wenn zutreffend.
- Aseptischer Zusammenbau der Anlage (z. B. beim Anfahren, während des Herstellprozesses).
- Zahl der Mitarbeiter und deren Tätigkeiten.
- Repräsentative Zahl aseptischer Zugaben (z. B. Zuführen von Behältern und Verschlüssen sowie Zugabe steriler Inhaltsstoffe) oder Transfers.
- Schichtwechsel, Pausen und Bekleidungswechsel (wenn zutreffend)
- Art der aseptisch vorzunehmenden Verbindungen / Trennungen an der aseptischen Anlage.
- Aseptische Probenahme.
- Laufgeschwindigkeit und Konfiguration der Herstell-Linie.