

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 1 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>Geltungsbereich</b>	Inspektorat	
<b>Schlüsselwörter</b>	Sterilhersteller, aseptische Herstellung	
<b>Querverweise</b>	AiM 071201; AiM 071210; AiM 071211; AiM 071212	
<b>erstellt</b>	EFG 03	
<b>fachlich geprüft</b>	Dr. Beate Reutter (EFG 03)	16.06.2020
<b>formell geprüft</b>	Dr. Katrin Reder-Christ (ZLG)	16.06.2020
<b>Beschlussfassung durch:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> erstellende EFG <input type="checkbox"/> Länderreferentengremien	
<b>beschlossen</b>	EFG 03	16.07.2020
	Humanarzneimittelbereich  Dr. Frank Sielaff, Vorsitzender AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich  Dr. Dagmar Duda-Spiegel, Vorsitzende AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich  Dr. Gabriela Wallner, Vorsitzende AG TT	- entfällt -
<b>in Kraft gesetzt</b>		
	<b>gültig ab</b>	

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 2 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## Inhaltsverzeichnis:

<b>GELTUNGSBEREICH .....</b>	<b>1</b>
<b>1 VORWORT .....</b>	<b>5</b>
<b>2 DEFINITIONEN UND ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>5</b>
<b>3 ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN .....</b>	<b>5</b>
1    Schleusensysteme .....	5
2    Trennung der Räumlichkeiten .....	6
<b>4 KLASSIFIZIERUNG REINRÄUME UND REINLUFTANLAGEN .....</b>	<b>6</b>
4    Partikelgrenzwerte.....	6
5    Probenahmebedingungen .....	8
6    Partikelzähler .....	10
7    'In Operation' - Klassifizierung und Requalifizierung.....	10
<b>5 ÜBERWACHUNG DER REINRÄUME UND REINLUFTANLAGEN .....</b>	<b>11</b>
8    Monitoring .....	11
9    Monitoring in Klasse A.....	12
10   Monitoring Reinraumklasse B.....	12
11   Anlagen zur Überwachung von Partikeln .....	12
12   Messtechnik .....	13
14   Erholzeit .....	13
18   Mikrobiologisches Monitoring .....	13
19   Mikrobiologische Grenzwerte .....	15
20   Warn- und Aktionslimits.....	15
<b>6 ISOLATORTECHNOLOGIE .....</b>	<b>16</b>
21   Allgemeines.....	16
23   Umgebung des Isolators.....	18
24   Validierung des Dekontaminationsverfahrens.....	18
25   Überwachung .....	18
<b>7 BLAS- / FÜLL- UND VERSCHLUSSTECHNOLOGIE .....</b>	<b>19</b>
26   Allgemeines.....	19
<b>8 IM ENDBEHÄLTNIS STERILISIERTE PRODUKTE .....</b>	<b>19</b>
28-30 Abfüllbedingungen.....	19
<b>9 ASEPTISCHE ZUBEREITUNGEN .....</b>	<b>20</b>
31-35 Abfüllbedingungen.....	20
<b>10 PERSONAL .....</b>	<b>21</b>
37   Schulung .....	21
39   Personalhygiene .....	21
41   Umkleideprozedur .....	21
42   Reinraumkleidung .....	22
43   Anforderungen an Reinraumkleidung .....	22
44   Wechsel der Reinraumbekleidung .....	22
45   Pflege der Reinraumkleidung .....	22
<b>11 RÄUMLICHKEITEN .....</b>	<b>23</b>
46   Oberflächenbeschaffenheit.....	23
47   Bauausführung.....	23

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 3 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

50	Abflüsse .....	23
51	Personal- und Materialschleusen .....	23
52	Schleusentüren .....	24
53-54	Lufführung .....	24
55	Warnsystem .....	24
<b>12</b>	<b>AUSRÜSTUNG .....</b>	<b>24</b>
56	Transportbänder.....	24
57	Maschineneinrichtung .....	24
58	Wiederinbetriebnahme nach Wartung .....	24
59	Wasseranlagen .....	25
60	Qualifizierung .....	26
<b>13</b>	<b>BETRIEBSHYGIENE .....</b>	<b>28</b>
61	Allgemeines.....	28
62	Eigenschaften der Desinfektionsmittel.....	30
<b>14</b>	<b>VERARBEITUNGSVERFAHREN .....</b>	<b>31</b>
64	Allgemeines.....	31
65	Zubereitungen mikrobiellen Ursprungs .....	32
66	Prozessvalidierung mit Nährmedien (Media Fill).....	32
67	Ablauf Media Fill.....	33
68	Häufigkeit und Wiederholung des Media Fills .....	33
69	Chargengröße beim Media Fill, Wiederholungen.....	34
70	Ursachenklärung .....	34
72	Monitoring der Wasserqualität .....	34
74	Mikrobielle Belastung von Ausgangsstoffen .....	34
78	Standzeit der Ausrüstung .....	34
80	Bioburden vor der Sterilisation.....	35
81	Einschleusen von Materialien .....	35
82	Prozessvalidierung .....	35
<b>15</b>	<b>STERILISATION .....</b>	<b>36</b>
83	Validierung .....	36
84	Eignung.....	36
86	Beladungsmuster .....	37
87	Bioindikatoren .....	37
88	Kennzeichnung .....	37
89	Dokumentation .....	37
<b>16</b>	<b>HITZESTERILISATION.....</b>	<b>37</b>
90	Temperaturaufzeichnung.....	37
93	Kühlmedien .....	38
<b>17</b>	<b>FEUCHTE HITZE.....</b>	<b>38</b>
94	Dampfsterilisation.....	38
96	Reindampf.....	38
<b>18</b>	<b>TROCKENE HITZE .....</b>	<b>39</b>
97	Sterilisation durch trockene Hitze .....	39
<b>19</b>	<b>STRAHENSTERILISATION .....</b>	<b>40</b>
99	Sterilisationsprozess .....	40
103	Strahlendosis .....	40

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 4 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

<b>20 ETHYLENOXID-STERILISATION .....</b>	<b>41</b>
104 Voraussetzungen .....	41
105 Sterilisiergut .....	41
<b>21 FILTRATION VON ARZNEIMITTELN, DIE NICHT IM ENDBEHÄLTNIS STERILISIERT WERDEN KÖNNEN .....</b>	<b>41</b>
110 Voraussetzungen .....	41
111 Wiederholung der Sterilfiltration.....	42
112 Partikelabgabe durch Filter.....	42
113 Integritätstest.....	42
114 Filtereinsatzdauer.....	42
115 Filtereignung .....	42
<b>22 FERTIGSTELLUNG STERILER PRODUKTE .....</b>	<b>43</b>
116 Partell verschlossene Behältnisse .....	43
117 Prüfung auf Verschluss .....	43
118 Verschlussystem .....	43
119 Anordnung der Bördelmaschine .....	43
120 Verbördelung.....	44
121 Prüfung des Stopfensitzes / Eingriffe an Kappenstation .....	44
122 Minimierung von Personaleingriffen.....	45
123 Verschlussprüfung vakuumverschlossener Behältnisse .....	45
124 Prüfung auf Fremdkontamination und sonstige Defekte .....	45
<b>23 QUALITÄTSKONTROLLE .....</b>	<b>46</b>
125 Sterilitätstest.....	46
126 Parametrische Freigabe .....	46
127 Probenzug.....	47
<b>24 LITERATUR.....</b>	<b>48</b>
<b>25 ÄNDERUNGSGRUND.....</b>	<b>50</b>

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 5 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 1 Vorwort

Das vorliegende Aide mémoire (AiM) ergänzt das Dokument 071201 „Überwachung von Arzneimittelherstellern“ um spezifische Anforderungen für die Hersteller von sterilen / aseptisch hergestellten Arzneimitteln.

Anforderungen, die sich aus dem Annex 1 des EU-Leitfadens einer Guten Herstellungspraxis ableiten, werden kommentiert und interpretiert.

Die Kapiteleinteilung und Nummerierung folgt dabei den Vorgaben des Annex 1. Erläuterungen finden sich an der entsprechenden Stelle im AiM. Falls es zu einzelnen Ziffern keine fachlichen Anmerkungen gibt, werden diese nicht aufgeführt.

Das AiM richtet sich an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der zuständigen Behörden, welche die ordnungsgemäße Herstellung steriler Arzneimittel und Wirkstoffe beim Hersteller zu überwachen haben. Sie sollen der Vereinheitlichung der Anforderungen und Vorgehensweisen zwischen den zuständigen Behörden dienen und den verantwortlichen Inspektorinnen und Inspektoren eine Anleitung bei der Begutachtung der hier behandelten Themen sein. Die Empfehlungen der Expertenfachgruppe beschreiben den Stand der Technik. Abweichungen hiervon, die im Ergebnis zum gleichen Ziel führen können, müssen hinsichtlich ihrer Gleichwertigkeit von der Inspektorin / vom Inspektor bzw. vom Inspektionsteam bewertet werden.

## 2 Definitionen und Abkürzungen

Klassifizierung: Wird synonym zum Begriff Qualifizierung eingesetzt

RABS: Restricted Access Barrier System

TAV: turbulenzarme Verdrängungsströmung

TMS: turbulente Mischströmung

VHP: Vaporized Hydrogen Peroxide

Weitere Definitionen und Abkürzungen siehe Glossar.

## 3 Allgemeine Anforderungen

### 1 Schleusensysteme

Es sollen getrennte Schleusen für Personal und Material vorhanden sein, da vom Personal eine hohe Kontaminationsgefahr ausgeht.

Grundsätzlich trennt eine Schleuse zwei aufeinander folgende Reinraumklassen. In Ausnahmefällen ist das Überspringen einer Reinraumklasse zu akzeptieren, sofern die Raumqualifizierung dies rechtfertigt.

Durchreicheschleusen sind bei entsprechenden Druckdifferenzen zwischen den Reinraumklassen möglich.

Schleusenfreie Übergänge in einen unreineren Bereich (Abfallklappen) sind möglich, wenn ein ausreichender Überdruck im reineren Bereich ein Zurückströmen aus unreineren Bereichen verhindert.

Auf die Ziffern 51 und 52 des Annex 1 wird verwiesen.

## 2 Trennung der Räumlichkeiten

Vermeidbare, nicht reinraumpflichtige Aktivitäten sollen im Reinraum nicht vorgenommen werden.

Das Zonenkonzept sollte schlüssig, die Bereiche logisch miteinander verbunden sein.

## 4 Klassifizierung Reinräume und Reinluftanlagen

### 4 Partikelgrenzwerte

Die Klassifizierung der Reinräume und Reinluftanlagen muss in Übereinstimmung mit der EN ISO 14644-1 erfolgen. Allerdings ist im Annex 1 für die Reinraumklasse A für Partikel, die größer als 5,0 µm sind, nicht der entsprechende Partikelgrenzwert der ISO-Norm (29 Partikel), sondern ein Grenzwert von 20 Partikeln definiert. Dementsprechend wird der A-Bereich im Annex 1 nicht mit ISO 5.0 sondern ISO 4.8 bezeichnet.

Tab. 1:

Gegenüberstellung der Reinraumklassifizierungen nach EN ISO 14644 und Annex 1

Klasse	Partikelgrößen	ISO 14644	Annex 1	
		at rest	at rest	in operation
<b>A</b> ISO 4.8	Partikel ≥ 0,5 µm Partikel ≥ 5,0 µm	3.520 29	3.520 20	3.520 20
<b>B</b> ISO 5 und 7	Partikel ≥ 0,5 µm Partikel ≥ 5,0 µm	3.520 29	3.520 29	352.000 2.900
<b>C</b> ISO 7 und 8	Partikel ≥ 0,5 µm Partikel ≥ 5,0 µm	352.000 2.930	352.000 2.900	3.520.000 29.000
<b>D</b> ISO 8	Partikel ≥ 0,5 µm Partikel ≥ 5,0 µm	3.520.000 29.300	3.520.000 29.000	nicht definiert*

\*siehe Ziffer 8 zu internen Spezifikationen durch Firma

Da in Drittstaaten im Rahmen von Inspektionen auch die Reinraumklassifizierungen nach US-amerikanischen Standards Erwähnung finden können, werden in Tab. 2 die Reinraumklassifizierungen der US-FDA den ISO-Klassifizierungen samt entsprechenden Grenzwerten den EU-Definitionen zugeordnet.

Tab. 2: FDA Reinraumklassifizierung

**Anmerkung:** Nach dem 'Aseptic Guide' (Guidance for Industry - Sterile Drug Products produced by Aseptic Processing) erfolgt die Klassifizierung der Reinräume nur 'in operation' resp. 'dynamic state'.

Reinraum- klasse	Klassifizierung des Arbeits- bereiches	ISO Luftrein- heitsklasse	Partikel	Mikrobiologische Luftkeimmessung Aktionsgrenzen	Mikrobiologische Se- dimentationsplatten (Durchmesser 90 mm) Aktionsgrenzen
Annex 1 EU	USA  Partikel ≥ 0,5 µm in ft <sup>3</sup>		≥ 0,5 µm in m <sup>3</sup>	Annex 1  KBE/m <sup>3</sup>	Annex 1  KBE/4h
A/B	100	4.8/5	3.520	1	1
--	1.000	6	35.200	7	3
C	10.000	7	352.000	10	5
D	100.000	8	3.520.000	100	50

Die Klassifizierung des Reinraums im Rahmen der Erstqualifizierung (Ruhe- und Betriebszustand, Ziffern 4 - 7) muss klar vom Routinemonitoring im Betriebszustand abgegrenzt werden (Ziffern 8 - 20).

Die Requalifizierung umfasst ebenfalls Messungen im Ruhe- und Betriebszustand.

Zusätzlich zu den Anforderungen des GMP-Leitfadens kommen bei der Qualifizierung von Reinräumen auch die Regelungen der EN ISO 14644 - Reihe zur Anwendung und werden damit verbindlich. Die Funktionsqualifizierung folgt der EN ISO 14644-3 (Mess-technik und Prüfverfahren) in Verbindung mit der EN ISO 14644-4 (Planung, Ausführung und Erstinbetriebnahme). Unter anderem werden folgende Prüfparameter erwartet:

- Dichtheit und Leckluft bei Lüftungskanälen
- Visuelle Inspektion
- Messung des Über-/Unterdrucks im Reinraum
- Bestimmung der Luftwechselzahl
- Lecktests der eingebauten endständigen Filter
- Messung der Strömungsrichtung und -geschwindigkeit in Räumen mit TAV
- Messung der Erholzeit in Räumen mit TMS
- Bestimmung der Reinraumklasse
- Rauchstudien zur Visualisierung der Strömungsverhältnisse
- Temperatur
- Feuchte

Die Qualifizierung der Sterilwerkbänke erfolgt initial im Ruhezustand 'at rest':

- partikuläre Luftqualität nach EN-ISO 14644-1 bis -4
- segmentweise Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit der laminaren Strömung

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 8 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Filterlecktest
- Strömungsvisualisierung (im Leerzustand, aber auch voll eingerichtet und mit dem maximal zulässigen Betriebspersonal im Herstellungsraum)
- Erholzeit
- ggf. Kaliumjodid-Diskus-Test
- gerätespezifische Prüfungen nach Herstellerangaben (z. B. Alarmfunktionen, Vorlaufzeit),

gefolgt von der Klassifizierung 'in operation':

- partikuläre Luftqualität nach EN ISO 14644-1 bis 4
- mikrobiologische Luftqualität durch Luftkeimsammlung (aktiv und passiv)
- mikrobiologische Oberflächenkontamination

## 5 Probenahmebedingungen

Im Rahmen der Qualifizierung der Raumklasse A ist ein Probenahmenvolumen von mindestens 1 m<sup>3</sup> an jeder Entnahmestelle erforderlich. Die Addition geringerer Volumina von mehreren Probenahmestellen, um 1 m<sup>3</sup> zu erhalten, ist nicht mehr zulässig.

Hinsichtlich der Mindestanzahl der Probenahmeorte und des Probevolumens wird auch an dieser Stelle im Annex 1 auf die Methodik der EN ISO 14644 verwiesen:

### Anzahl der Messpositionen:

Für TMS-Räume: Quadratwurzel der Fläche des Reinraumes bzw. des reinen Bereiches.

Für TAV-Räume: Quadratwurzel der Fläche des Luftauslasses.

Messstellen sollen gleichmäßig verteilt sein und sich auf Höhe der Arbeitsaktivitäten befinden (EN ISO 14644-1).

Die Messstellen sollten in den entsprechenden Qualifizierungsdokumenten eindeutig festgelegt sein.

### Mindestprobevolumen:

An jeder Messposition ist ein Mindestprobevolumen zu nehmen, bei dem mindestens 20 Partikel der größten betrachteten Partikelgröße gemessen werden könnten.

Für die ISO Klassen 4,8 bis 8 und einer betrachteten Partikelgröße  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  beträgt die Mindestmesszeit:

Tab. 3:

Klasse	Klassengrenze für Partikel $\geq 5,0 \mu\text{m}$		Probenvolumen (Liter)		Messdauer (min) für Partikelmessgerät mit einer Ansaugrate von $1 \text{ ft}^3/\text{min}$	
	at rest	in operation	at rest	in operation		
A	20	20	1.000	1.000	35	35
B	29	2.900	690	6,9	25	1
C	2.900	29.000	6,9	0,7	1	1
D	29.000	--	0,7	--	1	--

Nach EN ISO 14644-1 gibt es 2 Probenahmeverfahren:

- Anhang B 4.2: Feststellung des Einzelprobenvolumens an jedem Probenahmeort entsprechend obiger Tabelle
- Anhang F: Aufeinanderfolgende Probenahmeverfahren:

Wenn die zu prüfende Luft bedeutend mehr oder bedeutend weniger kontaminiert ist als die festgelegte Klasse oder Konzentrationsgrenze der betrachteten Partikelgröße, kann die Anwendung des 'aufeinanderfolgenden Probenahmeverfahrens' die Probenvolumen und die Probenahmezeiten oft entscheidend verkürzen.

Es handelt sich hierbei nicht um eine Addition von Einzelmessergebnissen, sondern um ein statistisches Verfahren nach Anhang F der ISO 14644-1.

Die Reinraumklasse muss an jeder Stelle im Reinraum erfüllt werden.

#### Umfang des Messprotokolls:

- Prüferin/Prüfer bzw. Verantwortliche/Verantwortlicher
- Prüfdatum mit Uhrzeit
- Reinraumspezifikation
- Raumgröße
- Strömungsgeschwindigkeit/Luftwechsel
  - Strömungsart
  - Reinheitsklasse
  - Endfilterklasse
- Spezifikation der Messgeräte (Durchflussrate, Probenahmenvolumen, Maßeinheit  $\text{m}^3$  oder  $\text{ft}^3$ ) mit aktuellem Kalibrierzertifikat
- Anlagenzustand
- Raumzustand
- Kennzeichnung der Messpunkte (z. B. Deckenspiegel)
- Verwendetes Aerosol
- Bemerkungen über Umstände, die die Messung beeinflussen können

Die laminare Strömung im A-Bereich muss auch nach Einbringen der Ausrüstung in den Arbeitsbereich sichergestellt werden. Dies ist mit Hilfe von Strömungsvisualisierungen

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 10 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

optisch zu dokumentieren.

#### Auswertung der Ergebnisse:

Die Auswertung erfolgt gemäß Abschnitt B.5 und B.6 der EN ISO 14644-1. Dort wird unter B 6.2 auch ein Verfahren zur Behandlung von Ausreißern, die bei der Qualifizierung auftreten können, beschrieben.

## **6 Partikelzähler**

Für die Qualifizierung der Reinnräume sind in jedem Fall mobile Partikelzähler mit kurzem Rohr (30 - 50 cm) zu verwenden, auch wenn fest installierte Probesysteme vorhanden sind. Dadurch sollen systematische Fehler aufgrund von Teilchenabscheidung vermieden werden.

Anforderungen an Partikelzählgeräte finden sich in EN ISO 14644-1 Anhang B.

## **7 'In Operation' - Klassifizierung und Requalifizierung**

Die Klassifizierung im Betriebszustand ('in operation') kann laut Annex 1 während des normalen Betriebs, simulierten Arbeitsabläufen oder während einer Prozesssimulation mit Nährmedien (Media Fill) erfolgen, soweit 'worst-case' - Szenarien berücksichtigt werden. In der Regel soll im Rahmen der 'in operation' - Klassifizierung der tatsächliche Prozess abgebildet werden. Es sind Intervalle für die Requalifizierung auf Basis einer Risikobewertung zu definieren.

Für die Prüfung zum Nachweis der andauernden Übereinstimmung mit den festgelegten Reinraumklassifizierungen (Requalifizierung) wird hinsichtlich Prüfumfang und Intervalle auf die EN ISO 14644-2 verwiesen.

Dort sind folgende Mindestvorgaben enthalten:

- Partikelmessungen zum Nachweis der Einhaltung der Partikelkonzentrationsgrenzen:
  - Für ISO-Klassen ≤ ISO-Klasse 5 alle 6 Monate,
  - darüber wird ein Intervall von 12 Monaten gefordert.
- Messung des Luftvolumenstroms oder der Luftgeschwindigkeit alle 12 Monate
- Differenzdruck: alle 12 Monate

Zu den o. g. obligaten Prüfungen werden in Anhang A der Norm noch folgende weitere Tests aufgeführt:

- Leckfreiheit eingebauter Filter: alle 24 Monate
- Strömungsvisualisierung: alle 24 Monate
- Erholzeitmessung: alle 24 Monate
- Dichtheit des Containments (der Einschließung): alle 24 Monate

Im PIC/S-Dokument PI 032-2 zur Interpretation der Vorgaben des Annex 1 werden unter Kapitel 7 zum Thema Requalifizierung die nachfolgend aufgeführten Anforderungen definiert:

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 11 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Für die Requalifizierung von **Klasse A-Bereichen** wird generell folgendes erwartet:

Alle 6 Monate:

- Luftgeschwindigkeit
- Filter-Integrität (Lecktest)
- Differenzdruck

Im Klasse B-Bereich wird eine halbjährliche 'at rest' und jährlich eine 'in operation' Requalifizierung empfohlen.

Die Requalifizierung aller anderen Bereiche soll jährlich erfolgen, dabei sind Grenzwerte für mögliche zeitliche Abweichungen zu definieren.

Falls Firmen bezüglich Art und Umfang der Requalifizierungsstrategie von den o. g. Punkten abweichen, ist dies mit entsprechenden Daten zu begründen.

Neben der Leistungsqualifizierung der reinraumlufttechnischen Anlage gehört zur Reinraumklassifizierung 'in operation' auch die Überprüfung der Einhaltung der mikrobiologischen Grenzwerte.

#### Literatur:

- PIC/S PI 032-2: Recommendation: GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of the most important changes for the manufacture of sterile medicinal products
- EN ISO 14644-1: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit
- EN ISO 14644-2: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 2: Festlegungen für die Überwachung und periodische Prüfung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1
- EN ISO 14644-3: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 3: Prüfverfahren
- EN ISO 14644-4: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme

## 5 Überwachung der Reinräume und Reinluftanlagen

### 8 Monitoring

Reinraummonitoring findet stets im Betriebszustand statt. Es umfasst das Partikelmonitoring (insbes. Ziffern 8-15; 20) und das mikrobiologische Monitoring (insbes. Ziffern 18 und 19).

Es werden Vorgaben u.a. zu folgenden Themen erwartet:

- Verfahren der Auswertung einschl. statistischer Verfahren, Trendanalysen
- Festlegung von Grenzwerten/Warnwerten nach statistischen Methoden
- Methoden und Geräte der Probenahme
- Verfahren der mikrobiologischen Auswertung
- Festlegung der Frequenzen
- Festlegung der Probenahmestellen, auch graphisch

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 12 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Verfahren zum Umgang mit Abweichungen
- Dokumentationsform
- Bewertung im Rahmen der periodischen Produktqualitätsüberprüfung (PQR)

Für Klasse D sind im Annex 1 keine 'in operation' - Grenzwerte festgelegt. Es wird erwartet, dass die Firmen auf der Grundlage einer Risikobewertung und vorliegender Daten interne Partikelgrenzwerte festlegen.

Hinweis: Die verschiedenen Arten des Monitorings (Partikel- und mikrobiologisches Monitoring, vgl. auch Ziffer 18) ergänzen sich gegenseitig.

Die Ergebnisse des prozessbegleitenden Monitorings sind bei der Freigabeentscheidung zu berücksichtigen.

## 9 Monitoring in Klasse A

Kontinuierliches Monitoring bei allen kritischen Fertigungsschritten ist unabdingbar.

### Besonderheiten:

Einrücken der Anlage: Falls dabei unvermeidbar große Mengen an Partikeln freigesetzt werden, die den Partikelzähler verunreinigen ('Beschädigung des Partikelzählers'), so dass eine sehr lange Freispülzeit notwendig wird, und es ggf. zu späteren Teilchenabscheidungen kommt, kann in dieser Phase auf das kontinuierliche Partikelmessen verzichtet werden.

Diese Ausführungen gelten analog für die Vorbereitungen von LAF-Werkbänken (RKL A) bei überwiegend manueller Herstellung.

Aus der Aufzeichnung des Partikelmonitorings muss sich ergeben, dass zu Beginn der kritischen Fertigung die Reinraumklasse eingehalten wird. Diese Aufzeichnungen sind Bestandteil der Chargendokumentation.

Basierend auf einer Risikoanalyse sind Partikelmessstellen produktnah anzuordnen.

Abgesehen von der kontinuierlichen Messung am Abfüllpunkt, kann auf Basis einer Risikobewertung an weiteren Probenahmestellen im Klasse A-Bereich eine kontinuierliche Partikelmessung erforderlich sein.

Probenahmenvolumen siehe Ziffer 12.

## 10 Monitoring Reinraumklasse B

Auf der Grundlage ausreichender Messdaten und mit entsprechender Risikobewertung kann von einer kontinuierlichen Partikelmessung im B-Bereich abgewichen werden. Die Probenahme im B-Bereich ist eindeutig zu definieren.

Probenahmenvolumen siehe Ziffer 12.

## 11 Anlagen zur Überwachung von Partikeln

Fest installierte Probenahmesysteme können verwendet werden, müssen aber im Rahmen der (Re-)Qualifizierung überprüft werden: Aufgrund langer Leitungssysteme und/oder der Geometrie des Leitungssystems (Krümmungen, Durchmesser) kann es möglicherweise zu Abscheidungen der Partikel mit einer Größe  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  kommen (Risikobetrachtung).

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 13 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Generell gelten bei fest installierten Probenahmesystemen Verbindungslängen größer 1 m als 'lang' (siehe EN ISO 14644-3, B.3.3.3.2) und die Abscheideraten sind in der Qualifizierung zu berücksichtigen (z. B. mit Vergleichsmessungen mit mobilen Partikelzählern).

## 12 Messtechnik

Die Messtechnik und Prüfverfahren im produktionsbegleitenden Monitoring richten sich nach EN ISO 14644-3.

Bei Messungen in Räumen der Klasse A und B ist die „mathematische Hochrechnung“ eines einzelnen Messwertes (Kubikfuß) auf einen Kubikmeter nicht zulässig.

Nach Annex 1 kann das Probevolumen für das Routinemonitoring kleiner als 1 m<sup>3</sup> pro Messpunkt sein. Messwerte in ft<sup>3</sup> werden akzeptiert (siehe Tabelle 3).

## 14 Erholzeit

### Erholzeit:

Die Dauer der Clean-up-Phase (Erholzeit) ist experimentell im Rahmen der Qualifizierung festzulegen. Üblicherweise wird das Verfahren nach EN ISO 14644-3 angewendet, bei dem der Bereich mit einem Prüfaerosol beaufschlagt wird. Wenn andere Verfahren angewendet werden, ist deren Gleichwertigkeit nachzuweisen.

Das Clean-up ist für alle Reinräume und Schleusen zu bestimmen.

Die Clean-up-Zeit (Erholzeit) soll in Klasse C und D eingehalten werden. Allerdings wird in der EN ISO 14644-3 B.12.1 darauf hingewiesen, dass die dort beschriebene Prüfung der Erholzeit nicht für die ISO-Klasse 8 (Klasse D) empfohlen wird. Hier ist anhand der jeweiligen tatsächlichen Raumluftqualität zu entscheiden, wie die Erholzeit im Einzelfall ermittelt werden kann.

## 18 Mikrobiologisches Monitoring

Art und Umfang des mikrobiologischen Monitorings beruhen auf einer Risikobewertung.

Bei Neuanlagen oder wesentlichen Änderungen beginnt das Monitoring mit einem umfangreichen engmaschigen Basismonitoring mit vielen Messpunkten. Bei der Auswahl der geeigneten Messpunkte hat sich das Verfahren des Mappings bewährt.

Grundsätzlich wird der Einsatz von Luftkeimmessungen, Sedimentationsplatten, Kontaktplatten und Handschuhabdruck (5-Finger-Print) erwartet. Nach kritischen Arbeitsgängen müssen mittels geeigneter Verfahren mikrobiologische Abklatschkontrollen des Personals und der Oberflächen durchgeführt werden.

Alle Messpunkte müssen genau beschrieben sein; ein Lageplan wird erwartet. Ein rollierendes System der Probenahmestellen im Bereich der kritischen Herstellungsschritte (RRK A- und B-Bereiche, insbesondere aseptische Abfüllung, Bearbeitung des offenen Produktes) ist abzulehnen.

Die verwendeten Methoden sind im Rahmen der Risikobewertung in Abhängigkeit des Prozesses festzulegen, z. B. kann die aktive Luftkeimmessung gegenüber der Sedimentationsplatte aussagekräftigere Ergebnisse erzielen.

Bei Schichtwechsel sind die Sedimentationsplatten / Luftkeimsammlernährböden auszutauschen.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 14 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Bei Prozessen, die schneller abgeschlossen sind, als die Luftmenge gesammelt werden kann, ist der gesamte Produktionsprozess zu überwachen.

Die Probenahmesonde für die Luftkeimsammlung muss punktuell im Luftstrom positioniert sein. Sie ist grundsätzlich in unmittelbarer Nähe zu der Stelle mit der höchsten und kritischsten Herstellungsaktivität zu positionieren.

#### Frequenzen für ein mikrobiologisches Monitoring:

Frequenz, Lage und Anzahl der Monitoringmesspunkte basieren auf einer formalen Risikoanalyse und den Ergebnissen der Reinraumklassifizierung und des o. g. Basismonitorings. Alle kritischen Bereiche müssen erfasst werden. Die Abklatschtests sollen auch den Vorgang des Einschleusens von Materialien erfassen. Der Einsatz von Sedimentationsplatten im A-/LAF-Bereich ist zu validieren.

Für den A-/B-Bereich wird folgendes Monitoring erwartet:

Chargenbezogen bei kritischen Prozessschritten:

- Luftkeimmessung und Sedimentationsplatten und 5-Fingerprint

bei Schichtende:

- 5-Fingerprint
- Abklatsch von kritischen Produktionsbereichen
- Abklatsch Schutzbekleidung (risikobasiert)

Alle Verfahren im Hygienemonitoring sind zu validieren und eingesetzte Messgeräte zu kalibrieren.

Bei passiver Luftkeimsammlung ist neben der maximal zulässigen Expositionsdauer die Luftführung am Aufstellort zu berücksichtigen.

Abklatschtest und Wischtests (Swab) müssen als kritische Probenahmeverfahren geübt werden. Hierzu werden experimentelle Wiederfindungstests (z. B. mit *Bacillus subtilis*) bei gleicher Oberfläche wie in der Produktion im Labor erwartet.

Bebrütungsbedingungen und Nährmedien müssen sicherstellen, dass alle Keime (Aerobier, Anaerobier, Schimmelpilze, Hefen) zuverlässig erfasst werden. Arzneibuchnährmedien und -methoden gelten als validiert, müssen aber auf ihre Leistungskriterien im eigenen Labor geprüft werden. Im Falle einer anderen Auswahl von Nährmedien ist hierfür eine plausible Erklärung abzugeben, die Methoden sind zu validieren. Gleiches gilt bei abweichenden Bebrütungsbedingungen.

#### Bebrütungsbedingungen:

Gemäß Ph. Eur. bzw. USP <1116> werden Agarmedien mit Casein- und Sojapepton verwendet. Dem Medium müssen Agentien zugesetzt sein, die eventuell eingeschleppte Reste von Desinfektionsmittel inaktivieren. Als Enthemmernkombination wird empfohlen: Polysorbat/Lecithin/Casein. Das Verfahren ist zu validieren.

Die Bebrütungszeiten und -temperaturen der Proben für das mikrobiologische Monitoring sind zu validieren. Dabei müssen sowohl Hefen und Schimmelpilze als auch Bakterien sicher erfasst werden. Ein Verfahren ist z. B. die initiale Inkubation bei 20-25 °C für 5 bis 7 Tage (Pilze/Hefen), mit Zwischenablesung und anschließender Inkubation bei 30-35 °C (Bakterien) für 2 bis 3 Tage. Ein anderes Verfahren sieht die Bebrütung bei 30 °C ± 2 °C für 5 Tage vor.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 15 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Die Eignung des Monitoring-Verfahrens ist zu belegen.

Bei Prozessen, in denen unter Schutzgas abgefüllt wird, wird ein regelmäßiges Anaerobier-Monitoring erwartet. (s. auch Ziffer 66 ff). Werden Anaerobier nachgewiesen, dann ist im Maßnahmenplan zu überprüfen, ob ein Media Fill mit Thioglycolat-Medium erforderlich ist.

Desinfektionsmaßnahmen dürfen die Ergebnisse des Monitorings nicht beeinträchtigen (z. B. versehentliches Besprühen von Sedimentationsplatten mit Desinfektionsmittel, Abklatsch von gerade desinfizierten Oberflächen).

Keime sind zu isolieren und zu spezifizieren. Die Methoden müssen geeignet sein, diese sicher zu erfassen.

- A-/B-Bereiche: grundsätzlich Keimisolate anfertigen, Keim-Isolate sind immer bis Spezies, ggf. Genus, zu charakterisieren.
- C-Bereich: Isolate in regelmäßigen Abständen bis Genus identifizieren
- D-Bereich: Isolate in regelmäßigem Abstand; mindestens Gramfärbung

Jährlich ist das Spektrum der Hauskeime zu bewerten und die Wirksamkeit der Desinfektion zu evaluieren (siehe Kap. 61).

## 19 Mikrobiologische Grenzwerte

Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Mittelwerte, die sich auf **einen** Messpunkt beziehen. Unabhängig davon muss jede einzelne Abweichung durch die Firma bewertet werden.

## 20 Warn- und Aktionslimits

Basierend auf den vorhandenen Messdaten definiert die Firma Warn- und Aktionslimits und legt die Grundlage zur Mittelwertbildung (Zahl der aufeinanderfolgenden Messungen) sowie Maßnahmen fest. Warn- und Aktionsgrenzen sind über eine statistische Formel zu ermitteln.

Die Firma muss ein OOL ('out of limit')- und ein OOT ('out of trend')-Verfahren etablieren. Es müssen Maßnahmen und Verantwortlichkeiten definiert werden. Die Einbindung in das Abweichungsmanagement wird erwartet.

### Warngrenzen und Eingriffsgrenzen:

Grenzwerte in Qualitätsregelkarten werden durch horizontale, durch Farbe bzw. Linienstärke hervorgehobene Linien dargestellt. Man unterscheidet zwischen Warn- und Eingriffsgrenzen, die jeweils oberhalb bzw. unterhalb des als optimal definierten Mittelwertes des zu steuernden Prozesses liegen. Die graphische Darstellung bei Vorliegen einer Normalverteilung wie z. B. bei Partikelmessungen in der Raumluft erfolgt üblicherweise in einer Qualitätsregelkarte.

Eingriffsgrenzen sind keine Toleranzgrenzen. Die obere und untere Eingriffsgrenze sind definiert als  $\pm 3$ fache Standardabweichung, bei deren Über- oder Unterschreitung eine Korrektur des Prozesses oder Klärung der Ursache erfolgen muss.

Auf das AiM 071211 "Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle" wird verwiesen.

Da mikrobiologische Daten nicht einer Normalverteilung folgen, ist ein differenzierter Re-

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 16 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

chenansatz sinnvoller:

#### Berechnung für nicht normal-verteilte Daten:

Warnlimit:  $WL = C + 3\sqrt{C}$  mit C = Mittelwert aller Messwerte

Aktionslimit:  $AL = WL + 3\sqrt{C}$

Das berechnete Aktionslimit darf nicht über dem klassenspezifischen Grenzwert liegen. Das Warnlimit soll eine sichere Beobachtung des Aktionslimits und rechtzeitiges Eingreifen ermöglichen.

Die regelmäßige Auswertung der Qualitätsregelkarten ist erforderlich, um Rückschlüsse auf den Prozess oder die Prozessrahmenbedingungen ziehen zu können (Erkennen eines Trends oder einer Gesetzmäßigkeit). Die festgelegten Eingriffs- und Warngrenzen sind anhand des aktuellen Mittelwertes auf ihre Eignung hin zu überprüfen. Es wird jedoch nicht erwartet, dass diese z. B. jährlich angepasst werden müssen.

#### Literatur:

- AiM 071211 "Inspektion der Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle"
- EN 13697: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Oberflächenversuch nicht poröser Oberflächen zur Bestimmung der bakteriziden und/oder fungiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen ohne mechanische Behandlung (Phase 2, Stufe 2)
- EN ISO 14644-3: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 3: Prüfverfahren
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
- PIC/S PI 007-6: Recommendation on the Validation of Aseptic Processes
- Seyfarth, H. „Mikrobiologisches Monitoring / Teil 6: Identifizierung von Isolaten aus Umgebungskontrollen“ (2004) Pharm. Ind. 66 (11), S. 1358-1363
- Seyfarth, H. „Mikrobiologisches Monitoring / Teil 2: Luft: Anforderungen/Monitoring-Programm“ (2010) Pharm. Ind. 72 (1), S. 141 -148
- USP 35-NF 30 (2012) US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA
  - <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments

## 6 Isolatortechnologie

### 21 Allgemeines

Im Annex 1 fehlen Definitionen für den Isolator oder für andere Technologien, die die Separierung der Herstellung von der Umgebung optimieren. Zu letzterem gehört auch die RABS-Technologie. Einen Überblick hierzu gibt hierzu der ISPE-Guide „Sterile Product Manufacturing Facilities“ in Abschnitt 9 „Barrier and Isolator Technology“.

Isolatoren werden definiert als dekontaminiertes System der Reinraumklasse A, das dauerhaft eine vollständige Abtrennung (Isolation) des Inneren von der äußeren Umge-

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 17 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

bung sicherstellt und zwischen denen eine geeignete Druckdifferenz herrscht. Im geschlossenen Zustand erfolgt der Luftaustausch mit der Umgebung über H14-Filterssysteme. Eingriffe sind nur durch geschlossene Systeme (z. B. 'glove ports' oder 'half-suits') möglich. Die Materialzufuhr erfolgt über sog. Rapid Transfer Ports (RTP), in die sterile Materialien eingebracht werden oder über Schleusensysteme, die das Material sterilisieren (z. B. VHP-Schleuse).

Bei der Qualifizierung von Isolatoren ist insbesondere die EN ISO 14644-7 zu berücksichtigen. Zum Bestücken des Isolators wird dieser i. d. R. geöffnet. Die anschließende Dekontamination erfolgt mittels eines sporoziden Gases, i. d. R. Wasserstoffperoxid (siehe auch Ziffer 24), wobei eine Abreicherung an sporoziden Keimen um 6 Logstufen erzielt werden muss. Das Design eines Isolators und die darin stattfindenden Prozesse sind im Rahmen der Planung und Qualifizierung/Validierung als geeignet zu belegen. Sogenannte Mockup-Studien an Modellen sind üblich.

Bei einem Isolator erlaubt die umfassende Trennung des Reinraums der Klasse A von der Umgebung, dass diese nur noch mindestens die RKL D erreichen muss.

Phasen des Dekontaminationszyklus mit einem sporoziden Gas:

- Vorkonditionierung/Trocknungsphase: Einstellen einer bestimmten relativen Feuchte
- Konditionierungsphase: Anreicherung der Isolatorluft bis zur gewünschten Konzentration des Desinfektionsmittels
- Dekontaminationsphase: Konzentration des Desinfektionsmittels wird über eine bestimmte Zeit konstant gehalten
- Belüftungsphase: Durch Frischluftzufuhr wird die Konzentration des Desinfektionsmittels unter den MAK-Wert abgesenkt.
- Temperatur- und Feuchteprofil sind über den gesamten Prozessverlauf zu ermitteln und zu dokumentieren.
- Alle Oberflächen müssen für das Desinfektionsmittel zugänglich sein. Dies ist zu validieren. Die gleichmäßige sichere Gasverteilung im beladenen Zustand (Überprüfung schlecht zugänglicher Stellen, z. B. an Handschuhstulpen, engen Lumina, Schatten) ist zu belegen. Dazu verwendet man z. B. Chemioindikatoren oder NIR-Spektralphotometer.
- Die mikrobiologische Validierung erfolgt mit Hilfe von Bioindikatoren. Die Keimreduktion soll mindestens 6 log-Stufen betragen.
- Die Auswahl geeigneter Bioindikatoren ist im Hinblick auf deren Sporendichte und des verwendeten Trägermaterials kritisch. Das Trägermaterial soll vergleichbar mit der zu sterilisierenden Oberfläche sein. Die Positionierung der Bioindikatoren an 'worst case' - Stellen (z. B. schlecht gaszugänglich) wird erwartet.
- In der Belüftungsphase kann die Restgaskonzentration mit Gasprüfröhrchen ermittelt werden.
- Nach Optimierung des Dekontaminationszyklus erfolgt die Validierung durch mindestens drei aufeinander folgende erfolgreiche Läufe.

Maßnahmen zur Vermeidung von Kontaminationen:

- Grundsätzlich Sterilfiltration von zugeführten Gasen, z. B. Luft über HEPA-Filter (Vor- und Hauptfilter)

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 18 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Isolatoren werden üblicherweise im Überdruck betrieben, der Differenzdruck soll mind. 10 Pa betragen. Eine Alarmfunktion bei Druckabfall wird erwartet.
- Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen oder toxischen Wirkstoffen wird ein Isolator auch im Unterdruck betrieben. Der den Isolator umgebende Raum sollte dann im Überdruck gegen den nächsten Raum betrieben werden (Bewertung im Rahmen der Risikoanalyse).
- Der Materialtransfer in den Isolator und aus ihm heraus stellt ein hohes Kontaminationsrisiko dar. Daher ist die Auswahl geeigneter Transfersysteme (z. B. Andocken von Transferisolatoren) im Rahmen der Designqualifizierung besonders zu betrachten.
- Da der Transfervorgang ein hohes Kontaminationsrisiko darstellt, ist das Verfahren unter Berücksichtigung von möglichen Fehlerquellen hinreichend zu validieren.

Anmerkung: Isolatoren ohne sporozide Begasung weisen ein höheres Kontaminationsrisiko auf als die Isolatoren, die mittels sporozider Begasung dekontaminiert werden. Sie sind in der industriellen Herstellung nicht üblich. In der Regel kann durch eine Wischdesinfektion nur eine Abreicherung von maximal 5 log-Stufen erreicht werden.

Ob hier eine Umgebung der RKL D ausreichend ist, muss in einer Risikobewertung kritisch betrachtet werden. Abschließend muss der Gesamtprozess einschließlich Hygienemanagement die Effektivität der Keimabreicherung gewährleisten (s. Ziffer 24).

### 23 Umgebung des Isolators

Die angemessene Umgebung muss im Rahmen einer Risikoanalyse ermittelt werden. Deren Ergebnis kann auch eine Umgebung der RKL C erforderlich machen.

### 24 Validierung des Dekontaminationsverfahrens

Die Sterilisation der Innenflächen des Isolators und ggf. der Außenflächen von eingebrachten Materialien erfolgt durch Gasdekontamination. Das am weitesten verbreitete Dekontaminationsmittel ist Wasserstoffperoxid. Gelegentlich wird auch noch Formaldehyd eingesetzt. Peressigsäure und Chlordioxid werden überwiegend in der Lebensmittelindustrie verwendet. Alle Gase sind mikrobizid und sporozid. Sie unterscheiden sich z. B. hinsichtlich Materialverträglichkeit, Penetrationsvermögen und Toxizität.

Wesentlich für den Dekontaminationserfolg ist, dass eine bestimmte Gaskonzentration über eine definierte Zeit auf alle Oberflächen einwirkt. Hierfür ist die relative Feuchte der begasten Kammer entscheidend. Es muss eine ausreichende Mikrocondensation gewährleistet sein. Im Unterschied zur Sterilisation mit feuchter und trockener Hitze gibt es bei der Begasung keine Standardverfahren. Der Betreiber der Dekontaminationseinheit muss - gestützt auf Angaben des Geräteherstellers - im Rahmen der Validierung einen geeigneten Dekontaminationszyklus entwickeln.

Im Rahmen der mikrobiologischen Verfahrensvalidierung muss wie bei anderen aseptischen Prozessen eine Nährmedienabfüllung erfolgen.

Kritische Prozesse (z. B. Transfervorgänge) sind bei der Simulation zu berücksichtigen.

### 25 Überwachung

#### Monitoring von Isolatoren:

- Systemintegrität (Leckprüfung) in regelmäßigen Zeitabständen bzw. vor der Biodekontamination

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 19 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Kontinuierliche Partikelzählung bei Klasse A
- Aktive Luftkeimsammlung, Sedimentationsplatten
- Dichtigkeitsprüfung via Druckhaltetest von Handschuhen (zu Beginn und am Ende einer Charge oder am Ende einer Schicht); Handschuhstulpen oder Ganzkörperanzüge sind besonders anfällig für Undichtigkeiten, das Risiko mikrobieller Kontamination durch unentdeckte Leckagen ist wegen der Nähe von Mensch und Produkt besonders hoch.
- Drucküberwachung des Isolators durch kontinuierliche Messung und Aufzeichnung der Druckdifferenz.
- Abklatsch definierter Stellen: am Ende einer Charge, z. B. in der Nähe kleiner Öffnungen ('mouse holes'), an Innentüren von Transfer-Systemen, wie z. B. Stopperzuführung, Zuleitung Produkt und Zuführung Zubehör; außerdem Handschuhabklatsch im Isolator am Ende einer Charge
- Jeder mikrobiologische Befund im Isolator bedeutet ein Überschreiten der Aktionsgrenze: vor Freigabe mindestens umfassende Fehlersuche, zusätzliches Monitoring, ggf. zusätzliche Sterilitätsprüfung

#### Literatur:

- EN ISO 13408-6: Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 6: Isolatorenssysteme
- EN ISO 14644-7: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments)
- ISPE Baseline Guide: Sterile Product Manufacturing Facilities
- PIC/S PI 014-3 Recommendation: Isolators used for Aseptic Processing and Sterility Testing
- Unger-Bimczok, B. "The Influence of Humidity, Hydrogen Peroxide Concentration, and Condensation on the Inactivation of Geobacillus stearothermophilus Spores with Hydrogen Peroxide Vapor" (2008) J. Pharm. Innov. 3 (2); S. 123-133

## **7 Blas- / Füll- und Verschlusstechnologie**

### **26 Allgemeines**

Die Gerätequalifizierung für die Blow-/Fill-/Seal-Technologie muss sicherstellen, dass das Produkt nicht durch Verpackungsteilchen kontaminiert werden kann.

## **8 Im Endbehältnis sterilisierte Produkte**

### **28-30 Abfüllbedingungen**

Folgende Tabelle 4 soll die Raumanforderungen an Ansatz- und Abfüllungsbedingungen bei Produkten zur Endsterilisation veranschaulichen:

Tab. 4:

Produkt	Ansatz	Abfüllung	Bemerkung
Lösung	D	C	Bei filtrierbaren Produkten
keimfiltrierbare Lösungen mit hohem oder außergewöhnlichem Risiko einer Kontamination durch Mikroorganismen	C	A in C	
höherviskose nicht filtrierbare Systeme, z. B. Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen	C	C	Wenn keine längere Exposition, keine großen Öffnungen und Sterilisierung im Endbehältnis
nicht filtrierbare Lösungen	C	A in C	
höherviskose Systeme, z. B. Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen	C	A in C	Bei längerer Exposition, großen Öffnungen

## 9 Aseptische Zubereitungen

### 31-35 Abfüllbedingungen

Tabelle 5 soll die Raumanforderungen an Ansatz- und Abfüllungsbedingungen bei Produkten, die aseptisch zubereitet werden, veranschaulichen:

Tab. 5:

Produkt	Ansatz	Abfüllung	Bemerkung
sterile Ausgangsmaterialien	A in B	A in B	wenn keine anschließende Sterilfiltration erfolgt
Lösungen	C	A in B	wenn Sterilfiltration erfolgt
Lösungen	A in B	A in B	wenn keine anschließende Sterilfiltration erfolgt
halbgeöffnete Behältnisse	A in B	A in B	Transport zur Gefriertrocknung
höherviskose Systeme, z. B. Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen	A in B	A in B	Zubereitung im offenen Behältnis ohne anschließende Filtration

Die Abfüllung aseptisch herzustellender Produkte erfolgt unter Raumklasse A in B Bedingungen.

#### Sonderfall:

Der Einsatz sog. 'aseptischer single-use Kupplungen/Konnektoren' muss nicht in Reinraumklasse A erfolgen. Definierte Umgebungsbedingungen auf der Grundlage einer Risikobewertung sind erforderlich. Die Lieferantenqualifizierung inkl. regelmäßiger Requalifizierung ist von besonderer Bedeutung; hierzu gehört auch ein Vorort-Audit. Für die Werkstoffe aus Kunststoff müssen 'Leachables' und 'Extractables' bekannt sein und bewertet werden. Weiterhin werden für diesen kritischen Arbeitsschritt eine intensive Personalschulung und ein entsprechendes Abweichungsmanagement erwartet.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 21 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 10 Personal

### 37 Schulung

An die Schulung von Personal in Reinraumbereichen sind hohe Anforderungen zu stellen, insbesondere wenn aseptisch gearbeitet werden soll.

#### Schulung des Personals in der Sterilherstellung:

- Detaillierter Schulungsplan bzw. Schulungsprogramm
- zu schulender Personenkreis ist vorher schriftlich festzulegen
- anlassbezogene Schulungen sind zu beschreiben
- Wiederholungsschulungen sind regelmäßig vorzusehen
- die Bewertung des Schulungserfolges wird erwartet
- auch die Einweisung und Überwachung externer Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter bzw. von Technikerinnen/Technikern muss geregelt werden

#### Zusätzliche Anforderungen für Personalqualifizierung A/B-Bereich:

- Einschleusungsprozess: dreimaliges erfolgreiches Einschleusen unter Aufsicht und umfangreiches mikrobiologisches Monitoring des Personals an drei verschiedenen Tagen
- Mindestens jährliche Requalifizierung des Einschleusungsvorgangs
- Prozessbeherrschung: zuschauen, unter Aufsicht selbst machen, Teilnahme am Media Fill, abschließend Freigabe zu eigenständigem aseptischen Arbeiten
- im Rahmen der Qualifizierung und Requalifizierung muss eine Mitarbeiterin/ein Mitarbeiter prozessbezogen regelmäßig an Media Fills erfolgreich teilnehmen (siehe auch Ziffern 67 und 68)

### 39 Personalhygiene

#### Hygieneprogramme:

Es muss eindeutige Vorgaben insbesondere zu den Verhaltensweisen in reinen Bereichen, zur Kleidung, zum Kleidungswechsel geben. Die Personenzahl im Reinraum ist zu begrenzen.

#### Gesundheitsanforderungen:

- Ärztliche Eingangsuntersuchung und regelmäßige Nachuntersuchungen sind für den im Umgang mit offenem Produkt beschäftigten Personenkreis festzulegen. Die Anforderungen beziehen sich auf den Personenkreis, der an der Herstellung beteiligt ist.
- Die Meldung von Infektionskrankheiten oder Kontakten mit Kranken, auch offenen Verletzungen an unbedeckten Körperstellen, ist betriebsintern zu regeln.

### 41 Umkleideprozedur

Auf einen Aushang detaillierter Anweisungen mit bildlicher Darstellung zum Wechsel der Reinraumkleidung und zum Reinigungs- und Desinfektionsprozedere in den Personalschleusen ist zu achten. Ein Spiegel zur Kontrolle des korrekten Sitzes der Schutzklei-

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 22 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

dung soll in jeder Schleuse vorhanden sein.

#### **42 Reinraumkleidung**

Die Eignung des Materials der Schutzkleidung für die einzelnen Herstellungsbereiche muss belegt sein. Es ist fusselarme Kleidung auszuwählen, deren Lebenszyklus z. B. per Strichcode überwacht wird (Alter, Anzahl der Wasch- und Sterilisierzyklen). Arbeitskleidung muss regelmäßig nach festgelegtem Verfahren kontrolliert und ggf. aussortiert werden.

#### **43 Anforderungen an Reinraumkleidung**

##### Klarstellung zu Reinraumklasse A/B-Bekleidung:

- Das Tragen reinraumgerechter Unterziehwäsche und Socken (z. B. Einmalsocken) wird ab Schleuse D/C erwartet. Ein vollständiges Entkleiden in einer C/B-Schleuse ist aus hygienischen Gründen nicht möglich.
- Neben der Mund-/Nasenabdeckung kann in Abhängigkeit vom zu bearbeitenden Produkt auch Augenschutz erforderlich werden. Auf die ordnungsgemäße Desinfektion der Brillen ist zu achten.

#### **44 Wechsel der Reinraumbekleidung**

- Bei jedem Einschleusen in den B-Bereich ist neue Schutzkleidung anzulegen.
- Mund- und Nasenbedeckungen sind regelmäßig, vor Durchfeuchtung, zu wechseln.

#### **45 Pflege der Reinraumkleidung**

Die Reinraumbekleidung muss doppelt eingeschweißt angeliefert werden. Die Foliendicke muss einen Schutz vor Beschädigung geben. Die Lagerzeit muss über ein Verfallsdatum festgelegt werden.

Mit der Aufbereitung beauftragte Betriebe sollen durch Auditierung qualifiziert werden (Lieferantenqualifizierung). Dabei soll u.a. betrachtet werden:

- getrennte Bereiche für Schmutz- und Sauberwäsche
- Qualität der Raumluft (mindestens C)
- Dokumentation des Waschvorganges
- Dokumentation des Sterilisiervorganges
- Qualifikation des Sterilisators
- Validierung des Prozesses
- regelmäßige Kontrolle und Bewertung des Zustandes der Reinraumkleidung nach jedem Aufbereitungsprozess
- die Anzahl an maximal zulässigen Aufbereitungszyklen ist festzulegen

##### Literatur:

- EN ISO 14644-5: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 5: Betrieb

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 23 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 11 Räumlichkeiten

### 46 Oberflächenbeschaffenheit

Es ist darauf zu achten, dass die Oberflächen von Wänden, Decken und Böden folgende Eigenschaften aufweisen:

- inert gegen Temperatur, Feuchte und Desinfektionsmittel
- statisch nicht aufladbar

### 47 Bauausführung

Übergänge sind sauber und fugenfrei auszuführen, insbesondere bei Hohlkehlen, Türen, Beleuchtung, Luftzu- und Ablufführung.

### 50 Abflüsse

Zulässige Abflüsse in den Zonen C/D müssen eine Rückstauklappe mit Geruchsverschluss aufweisen, die dauerhaft stabil (keine Risse) ist. Außerdem sollen diese leicht zu reinigen und zu desinfizieren sein. Die Reinigungsfrequenz ist anhand eigener Erkenntnisse festzulegen.

### 51 Personal- und Materialschleusen

Schleusen sind grundsätzlich keine Lagerräume und von allen dort nicht benötigten Materialien frei zu halten. Getrennte Material- und Personalschleusen sind heute üblich (Stand von Wissenschaft und Technik). Das Überspringen einer Reinheitsstufe ist möglich (mindestens Ausführung als Doppelkammerschleuse).

Personalschleusen sollen folgendermaßen ausgestattet sein:

- Der Raum muss so groß sein, dass die Reinraumkleidung beim Anziehen nicht durch das Berühren von Fußboden, Wand oder Mobiliar verunreinigt wird.
- In jeder Schleuse muss ein ausreichend großer Spiegel vorhanden sein, um den korrekten Sitz der Reinraumkleidung zu kontrollieren.
- Reinraumkleidung und Desinfektionsmittel sind in benötigter Menge (über Tagesbedarf) vorzuhalten.
- Elektrische Handtrockner (Verteilung von Partikeln und Keimen) sind nicht erlaubt.
- Die Geeignetheit der verwendeten Papierhandtücher soll betrachtet werden (unter Beachtung des erhöhten mikrobiologischen Risikos bei ungebleichten Papierhandtüchern).
- Es soll eine Ablagemöglichkeit für verpackte Reinraumkleidung vorhanden sein, damit Abfallbehälter nicht als Ablage genutzt werden.
- Für wieder verwendbare Schutzbrillen müssen geeignete Sterilisationsverfahren etabliert werden.
- Für getragene Reinraumkleidung soll ein geeigneter Abwurfbehälter bereit stehen. Der Abwurfbehälter muss ausreichend groß sein, damit Materialien nicht manuell zusammengepresst werden müssen.
- Hinsichtlich des Zonenkonzeptes ist zu prüfen, ob die Reinraumschleuse in ihrem

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 24 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

'reinen' Teil (im Ruhezustand!) der Reinraumklasse entspricht, in die sie mündet.

- Getrennte Schleusen für hinein- und herausgehendes Personal können sinnvoll sein, z. B. wenn die Gefahr einer Kreuzkontamination besteht (Pulverabfüllung).

## 52 Schleusentüren

Interlocksperrern bei Material- und Personalschleusen werden heute als Standard angesehen.

## 53-54 Luftführung

Druckzonenkonzept: Zur Gewährleistung der geforderten Druckdifferenz soll die Anordnung der Reinnräume von kaskadenförmigem Aufbau sein (ausgehend von der unreinen Umgebung über die Reinnräume D/C/B).

Funktional unterschiedliche Bereiche sind lüftungstechnisch zu trennen. Die Abluft eines Belüftungssystems darf die Zuluft eines anderen Systems nicht kontaminieren. Die Positionen der Ansaugung und der Abluftauslässe sind - auch im Hinblick auf die Hauptwindrichtung - zu kontrollieren.

Ein eventueller Umluftbetrieb ist im Hinblick auf das Kontaminationsrisiko zu bewerten.

Die Luftströmung wird in Reinnräumen und Schleusen im Rahmen der Qualifizierung mit Rauchstudien simuliert und dokumentiert (Video).

## 55 Warnsystem

Falls Störungsmeldungen in zentralen Messwarten auflaufen, muss die Weitermeldung an die betroffene Abteilung routinemäßig erfolgen. Solche Abweichungen während der Herstellung sollen in der Herstellungsdocumentation enthalten sein und nachvollziehbar im Rahmen der Freigabe berücksichtigt werden.

# 12 Ausrüstung

## 56 Transportbänder

Transportbänder müssen innerhalb der Reinraumklasse verbleiben. Ausschleusungen sind über 'Mouse holes' möglich (zwei getrennte Förderbänder mit entsprechender Luftüberströmung).

## 57 Maschineneinrichtung

Zum Einrichten einer Maschine sollen sterilisiertes Werkzeug verwendet und sterile Schutzhandschuhe getragen werden.

## 58 Wiederinbetriebnahme nach Wartung

Die Leitung der Herstellung oder eine von der Leitung beauftragte Person hat über die Eignung nach Wartungsmaßnahmen zu entscheiden und in geeigneter Weise zu dokumentieren (Raum- und Anlagenfreigabe).

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 25 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 59 Wasseranlagen

Die einwandfreie mikrobiologische Qualität wird z. B. durch folgende Maßnahmen sichergestellt:

- regelmäßige Sanitisierung
- turbulente Strömung
- bedämpfbare Membranventile
- Vermeidung des Standby-Modus
- Vermeiden von Stichleitungen
- Die Ringleitungen sollen möglichst kurze Leitungsabzweige zu den Entnahme- und Messstellen haben ('3d-Regel').
- Belüftung der Lagertanks über regelmäßig auszutauschende hydrophobe, Sterilfilter; Besondere Aufmerksamkeit ist dem Filterwechsel zu widmen.
- Die Anlage soll komplett entleerbar sein und über Entleerungsmöglichkeit an allen Tiefpunkten verfügen.

Zum Stand der Technik zählen ebenso online-Messstellen. Besondere Aufmerksamkeit ist der Messung von TOC, Leitfähigkeit und Temperatur im Rücklauf.

Es soll vermieden werden, dass für die Kalibrierung qualitätsrelevanter Messgeräte das System geöffnet werden muss (Kalibrierstutzen, Parallelmessung). Andernfalls resultiert ein erhöhter Aufwand für die Kalibrierungsarbeiten, da nach Eröffnen beispielsweise saniert werden muss.

Die Wasser-Monitoring-Ergebnisse sollen regelmäßig, z. B. in Quartals- bzw. Jahresberichten übersichtlich dargestellt werden. Trendanalysen werden erwartet.

Das Ansteigen des TOC-Wertes nach der Sanitisierung kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines Biofilms sein. Bei GMP-gerechter Aufbereitung des Rohwassers liegt in einem hygienisch einwandfreien System der TOC-Wert deutlich unter dem zulässigen Grenzwert (erfahrungsgemäß kleiner 50 ppb).

Die Wasser-Parameter ergeben sich aus dem Arzneibuch (Ph. Eur.: Wasser für Injektionszwecke als Bulk, hochgereinigtes Wasser, gereinigtes Wasser).

Ein Plan der Wasseranlage mit Messstellenverzeichnis muss vorhanden sein (R + I Schema). Es ist zwischen Probenahmestellen ('sampling points') und Verbrauchsstellen ('points of use') zu unterscheiden. Es muss sichergestellt sein, dass alle Verbrauchs- und Probenahmestellen in regelmäßigen Abständen beprobt werden. Dies betrifft auch nicht genutzte Entnahmestellen. Eine rollierende, risikobasierte Beprobung ist möglich. Die Probenahme an den Verbrauchsstellen muss unter Produktionsbedingungen erfolgen: Der Wasservorlauf muss somit den Routinebedingungen in der Produktion entsprechen.

Im 'Heiß-Loop' ist darauf zu achten, dass die Temperatur mindestens 70 °C an der kältesten Stelle (in der Regel ist dies der Rücklauf) beträgt.

Ein 'Kalt-Loop' ist ebenso möglich, erfordert jedoch zusätzliche Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Wasserqualität, z. B. engmaschigeres mikrobiologisches Monitoring und besondere Sanierungsmaßnahmen.

Wasseranlagen sind über einen Zeitraum von 12 Monaten zu qualifizieren, um jahreszeitliche Temperaturschwankungen bzw. Änderungen in der Qualität des Rohwassers zu erfassen.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 26 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Problematik Rouging:

Rouging ist ein seit langem bekanntes Problem in Reindampf- und heißen Reinstwassersystemen aus Edelstahl. Die farbigen Schwermetall-Oxide bilden sich u.a. auf unzureichend passivierten Edelstahl-Oberflächen. Dabei ist zu beachten, dass sich die Oberflächen-Passivierung im laufenden Betrieb der Anlagen reduziert und somit die Problematik des Rouging sich oft erst nach einigen Betriebsjahren zeigt.

Die Schwermetall-Oxid-Partikel (vorrangig  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) weisen Schichtdicken/Partikelgrößen im Bereich von 10-10000 nm auf. Mit zunehmender Schichtdicke nimmt der Übertritt der Partikel in das Medium zu. Dabei wurden in bisherigen Studien schon Konzentrationen bis zu 100 µg/l festgestellt.

Resultierende Mindestanforderungen:

- Sicherstellung vollständiger Risikobewertungen
- Berücksichtigung der Problematik bereits in der DQ
- Etablierung von Abwehrstrategien (z. B. Materialauswahl, Schweißverbindungen, Oberflächenbehandlung, Wartungsmaßnahmen zur Erhaltung oder Wiederherstellung der Passivschicht)
- geeignetes Wasser-/Dampf-/Systemmonitoring, (z. B. Erfassung Partikel)

## **60 Qualifizierung**

Die Qualifizierung richtet sich nach den bekannten Standards.

### Prozessgase:

Auch die in der Produktionsumgebung eingesetzten Gase sind zu beachten.

Dabei handelt es sich in der Regel um Druckluft (zumeist Eigenherstellung) und Stickstoff (zumeist Bezug als Flüssigstickstoff oder gasförmig in Druckgasflaschen).

Die Spezifikationen sind unter Berücksichtigung von Produkt und Anlagendesign festzulegen.

Gase müssen sterilfiltriert werden, wenn sie produktberührend sind.

### Stickstoff:

Bei Stickstoff wird in diesem Zusammenhang auf die Vorgaben des Ph. Eur. hingewiesen (Monografien Stickstoff bzw. Stickstoff, sauerstoffarm).

Bei dem Bezug von Stickstoff in Druckgasflaschen muss die Sicherstellung der Qualität der Druckgasbehältnisse Bestandteil der Lieferantenbewertung sein. Restdruckventile oder adäquate Maßnahmen der Sicherstellung der Behältnisqualität sind einzufordern. Alternativ sollten Hersteller ihren eigenen Flaschenbestand haben, um Kontaminationen durch kontaminierte Flaschen anderer Kunden auszuschließen.

Das Problem ist hierbei, dass (nicht eingrenzbare) Kontaminationen bei Leerflaschen (ohne Restdruck) auftreten können, die, bedingt durch zumeist fehlende Innenkontrollen im Gasfüllwerk, nicht erkannt werden.

Generell können die Anforderungen des Annex 6 des EG-GMP-Leitfadens bei der Bewertung zugrunde gelegt werden.

Eine geeignete Eingangskontrolle durch die Qualitätskontrolle ist sicherzustellen.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 27 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### Druckluft:

Bei der Spezifikation von Druckluft, die in Kontakt mit dem Produkt oder produktberührenden Oberflächen kommt, ist folgendes zu beachten:

- In die Risikobewertung sind neben der Art der hergestellten Produkte auch das Anlagendesign und die Qualität der Ausgangsluft einzubeziehen.
- Im Zusammenhang mit der Bewertung von Kohlenwasserstoffen ist zu beachten, dass es sich um eine Mischung aus Ölaerosolen, Öldampf und sonstigen Kohlenwasserstoffen handelt. Eine Definition von 'Öl' als Mischung aus Kohlenwasserstoffen mit  $\geq 6$  C-Atomen (ISO 8573-1:2010) ist dementsprechend sinnvoll. Messverfahren und erfasste Ölbestandteile sind somit klarzustellen. Das Kohlenwasserstoff-Monitoring ist auch bei ölfreien Kompressoren erforderlich, da entsprechende Kontaminanten auch über die Ausgangsluft eingetragen werden.
- Limits für Keimzahl/Partikel werden erwartet.
- Als sinnvolle Basis für die Festlegung der Spezifikation und die Durchführung der Messungen dienen die Technischen Normen der Reihe ISO 8573.
- Ein online-Monitoring von Wasser und Kohlenwasserstoffen kann insbesondere bei Anlagen erforderlich sein, die durch den Einsatz von Kältetrocknern oder Kompressoren mit Ölkühlung ein höheres Risiko in Bezug auf die nicht durchgängige Einhaltung der Spezifikationsanforderungen aufweisen.

### Beispiele:

Kompressoren, ölenthaltend:

Systemunsicherheit bedingt durch nicht erkennbare Filterdurchbrüche: online-Monitoring des Ölgehalts sinnvoll

Kältetrockner:

Kältetrockner sind oftmals defektanfällig und/oder zu klein (Kapazitätsprobleme). Daher wird online-Monitoring (Wassergehalt) erwartet.

In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass Systeme mit ölenthaltenen Kompressoren und Kältetrocknern für den Einsatz in der Arzneimittelherstellung nur noch bedingt als geeignet angesehen werden können. Eine ausführliche Risikobewertung ist erforderlich. Als Alternative kommen u. a. ölfreie Kompressorsysteme und Adsorptionstrockner mit integrierter Feuchte-/ (Taupunkt-)überwachung zum Einsatz.

### Literatur:

- AiM 071211 „Inspektion der Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use (CPMP/QWP/158/01 rev)
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
  - Monographien „Gereinigtes Wasser“, „Hochgereinigtes Wasser“ und „Wasser für Injektionszwecke“
- ISO 8573-1: Druckluft - Teil 1: Verunreinigungen und Reinheitsklassen

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 28 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- ISPE Good Practice Guide: Process Gases
- ISPE Baseline Guide: Volume 4 – Water and Steam Systems
- PIC/S PI 009-3: Aide mémoire: Inspection of Utilities
- WHO Technical Report Series Nr. 929/2005/Annex 3: WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use

## 13 Betriebshygiene

### 61 Allgemeines

Das Betriebshygieneprogramm beschreibt mindestens:

- zu reinigende/zu desinfizierende Räume und Ausrüstung
- Reinigungs- und Desinfektionsmittel
- Reinigungsmaterial (z. B. Tücher, Wischmops, ggf. Dosierautomaten)
- Herstellung der Gebrauchslösung (Anwendungskonzentration)
- Standzeit der Gebrauchslösung
- Reinigung, Desinfektion, Sterilisation von Mehrfachgebinden
- Anwendungsverfahren (Wischen, Sprühen, Vernebeln, Einwirkzeit)
- Häufigkeit der Maßnahmen
- mit der Durchführung beauftragtes Personal

Reinigungsmaterial sowie Tücher im A/B-Bereich müssen steril sein. Empfehlenswert sind Einmalartikel. Dosierautomaten sind wegen möglicher Restflüssigkeitsprobleme nicht für den A/B-Bereich geeignet.

Die Auswahl geeigneter Desinfektionsmittel erfolgt auf Basis einer internen Risikoabschätzung. Es sollen berücksichtigt werden:

- Hygieneziel abhängig von der Reinraumklasse
- zu erwartendes Keimspektrum (Bakterien, Pilze, Sporenbildner, Erkenntnisse aus dem betriebsinternen Hygienemonitoring, ggf. Hausisolate, ggf. Viren bei speziellen Produkten und bei der Händedesinfektion)
- Herstellerangaben zum Wirkspektrum von Desinfektionsmitteln

#### Normen zur Prüfung der mikrobiziden Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln:

Für die Prüfung der mikrobiologischen Wirksamkeit gibt es verschiedene Normen, die hier kurz vorgestellt werden:

- Phase 1-Prüfungen nach EN-Normen:
  - Prüfung der generellen Wirksamkeit eines Produktes
  - Prüfung im quantitativen Suspensionsversuch (d. h. frei bewegliche Mikroorganismen)
  - Prüfung ohne organische Belastung
  - EN 1040 – bakterizide Wirksamkeit

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 29 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- EN 1275 – fungizide Wirksamkeit
- EN 14347 – sporizide Wirksamkeit
- Phase 2 / Stufe 1 nach EN-Normen
  - Prüfung der Wirksamkeit eines Produktes unter simulierten Anwendungsbedingungen
  - Prüfung im quantitativen Suspensionsversuch (d. h. frei bewegliche Mikroorganismen)
  - Prüfung in Anwesenheit von organischer Belastung
  - EN 1276 – bakterizide Wirksamkeit
  - EN 1650 – fungizide Wirksamkeit
  - EN 13704 – sporizide Wirksamkeit
- Phase 2 / Stufe 2 nach EN-Nomen
  - Quantitative Laborversuche, in denen die praktischen Anwendungsbedingungen simuliert werden
  - Prüfung auf Testoberflächen (bei Flächendesinfektionsmitteln)
  - Prüfung in Anwesenheit von organischer Belastung
  - EN 13697 „Quantitativer Oberflächen-Versuch nicht poröser Oberflächen zur Bestimmung der bakteriziden und/oder fungiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen“ (eine Phase 2 / Stufe 2- Prüfmethode existiert noch nicht für die Prüfung auf sporizide Wirksamkeit).

Die Auswahl eines geeigneten Desinfektionsmittels kann auf der Basis von Phase 2 / Stufe 2-Prüfungen nach EN-Normen erfolgen, Prüfungen nach Phase 1 und Phase 2 / Stufe 1 ist nicht ausreichend.

Die Prüfungen können erweitert werden durch Labortests mit spezifischen Oberflächen und Keimisolaten des jeweiligen Sterilbetriebs. Kritikpunkt bei der Verwendung von Hausisolaten kann eine möglicherweise eingeschränkte Reproduzierbarkeit von Ergebnissen aufgrund von Veränderungen der Keimeigenschaften im Laufe der Kultivierung sein. Bei EN-Prüfungen werden hingegen eindeutig identifizierte Teststämme eingesetzt.

Listen, die bei der Auswahl der Desinfektionsmittel herangezogen werden können:

- VAH-Liste (Verbund für angewandte Hygiene):
  - für prophylaktische Desinfektionsmaßnahmen in Einrichtungen des Gesundheitswesens
  - Prüfung nach den „Richtlinien der DGHM für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren“ (weitgehend mit europäischen Normen harmonisiert, es wird jedoch nur das bakterizide und fungizide Wirkspektrum geprüft)
  - Fundstelle: [www.vah-online.de](http://www.vah-online.de)
- IHO-Liste (Industrieverband Hygiene und Oberflächenschutz)
  - Virus-wirksame Desinfektionsmittel, u. a. für Flächen- und Händedesinfektion
  - nach derzeitigem Stand der Technik nur Phase 2 / Stufe 1 Tests

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 30 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- Prüfungen zur Viruzidie nach EN 14476 und/oder DVV (Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruserkrankungen e. V.); die Standards unterscheiden sich teilweise hinsichtlich Prüfviren und organischer Belastung
- Fundstelle: [www.iho-viruzidie-liste.de](http://www.iho-viruzidie-liste.de)
- Desinfektionsmittelliste des Robert-Koch-Instituts (RKI)
  - Desinfektionsmittel für behördlich angeordnete Maßnahmen nach § 18 Infektionsschutzgesetz
  - nicht für prophylaktische Maßnahmen geeignet (hohe Konzentrationen, lange Einwirkzeiten)
  - Fundstelle: Bundesgesundheitsblatt 12/2013 ([www.rki.de](http://www.rki.de))
- Desinfektionsmittel mit CE-Kennzeichnung
  - Medizinprodukte (z. B. Instrumentendesinfektionsmittel, Flächendesinfektion von Medizinprodukten)

Der Einsatz mehrerer Typen von Desinfektionsmitteln bzw. der regelmäßige Wechsel von Desinfektionsmitteln wird gemäß Annex 1 gefordert, jedoch kontrovers diskutiert.

#### Pro-Argumente:

- durch Kombination verschiedener Präparate (verschiedene Wirkstoffe) werden Lücken im Wirkspektrum geschlossen (insbesondere Sporizidie)

#### Contra-Argumente:

- durch Auswahl geeigneter Desinfektionsmittel auf der Grundlage einer Risikoabschätzung und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Routinemonitoring wird das erforderliche Wirkspektrum abgedeckt
- Resistenzentwicklung gegen Desinfektionsmittel ist weniger wahrscheinlich als bei Antibiotika, da Desinfektionsmittel an mehreren Zielstrukturen des Mikroorganismus angreifen
- Resistenzentwicklungen sind eher auf Grund falscher Anwendung von Desinfektionsmitteln zu erwarten (z. B. zu geringe Dosierung)

Die Wischdesinfektion ist der Sprühdeseinfektion unbedingt vorzuziehen, da die Sprühdeseinfektion u a. folgende Nachteile hat: unzureichende Oberflächendeseinfektion bei unzulänglicher Benetzung, Störung des Partikelmonitorings und der Luftkeimsammlung.

Die Wirksamkeit der Desinfektionsmaßnahmen wird durch das mikrobiologische Monitoring überprüft.

Bei auftretenden Befunden im Umgebungsmonitoring sind die Keime zu bestimmen. Ggf. sind CAPA-Maßnahmen erforderlich.

## **62 Eigenschaften der Desinfektionsmittel**

Die Standzeit der Desinfektionsmittel nach Anbruch muss risikobasiert festgelegt und auf Basis von mikrobiologischen Prüfungen belegt werden.

Mehrfach verwendbare Behältnisse müssen im Hinblick auf ihre Reinigung und Sterilisation validiert sein. In A/B-Bereichen ist der Einsatz wiederverwendbarer Desinfektionsmittelbehältnisse nicht 'state of the art'.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 31 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### Literatur:

- Desinfektionsmittel-Liste des Verbunds für Angewandte Hygiene (VAH), <http://www.vah-online.de>, Login erforderlich
- EN 1040: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung (Basistest) chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
- EN 1275: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der fungiziden oder levuroziden Wirkung (Basistest) chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
- EN 1276: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1)
- EN 1650: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der fungiziden oder levuroziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1)
- EN 13704: Chemische Desinfektionsmittel - Quantitativer Suspensionversuch zur Bestimmung der sporiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 1)
- EN 13697: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Oberflächenversuch nicht poröser Oberflächen zur Bestimmung der bakteriziden und/oder fungiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen ohne mechanische Behandlung (Phase 2, Stufe 2)
- EN 14347: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Sporizide Wirkung (Basistest) - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
- Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren mit Stand vom 31. August 2013 (2013) Bundesgesundheitsblatt 56 (12), S. 1706-1728
- Liste viruswirksamer Desinfektionsmittel des Industrieverbands Hygiene und Oberflächenschutz (IHO), <http://www.iho-viruzidie-liste.de>

## **14 Verarbeitungsverfahren**

### **64 Allgemeines**

Um Kontaminationen zu vermeiden, ist auf die Eignung von Räumen, Einrichtungen, Personalverhalten und -bekleidung zu achten.

Die Bearbeitung soll in weitestgehend geschlossenen Anlagen erfolgen. Da das Personal grundsätzlich eine Kontaminationsquelle darstellt, soll darauf geachtet werden, dass es nur in der erforderlichen Anzahl bei der Bearbeitung vor Ort ist. Unnötige Personalwechsel sind zu vermeiden.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 32 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 65 Zubereitungen mikrobiellen Ursprungs

Sofern in begründeten Ausnahmefällen die Herstellung, Abfüllung und Lyophilisation von biologischen und anderen sterilen Arzneimitteln in den gleichen Räumen/Bereichen stattfindet, bedarf es umfangreicher Maßnahmen des Risikomanagements (z. B. Risikobewertung, Reinigungsvalidierung, Monitoring von Produktionseinrichtungen und -umgebung).

Die Wirksamkeit der ergriffenen Maßnahmen (u. a. Reinigung, Sterilisation/Desinfektion von Zwischenprodukten/Produkten/Räumen/Einrichtungen, Entfernung und Inaktivierung von Viren, Bakterien, Mykoplasmen und anderen Organismen) ist zu belegen.

Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontamination sind vorrangig in den Kapiteln 3 und 5 von Teil I des GMP-Leitfadens festgelegt. Für die Herstellung steriler biologischer Arzneimittel sind zusätzlich die Vorgaben des Annex 2 zu beachten.

## 66 Prozessvalidierung mit Nährmedien (Media Fill)

Bei der Validierung aseptischer Herstellungsverfahren sollen ergänzend die PIC/S Empfehlungen „Recommendations on the Validation of Aseptic Processes“ Beachtung finden.

Die Media Fills sind mit einem geeigneten Nährmedium durchzuführen (z. B. Soja-Casein-Pepton-Medium).

Bei Prozessführung unter Schutzgas wird folgende Vorgehensweise empfohlen:

Initialer Media Fill mit aeroben und anaeroben Medien. Der aerobe Media Fill dient dabei der Prozessbetrachtung in der Gesamtschau, einschließlich zuführender Systeme.

Beim Vorhandensein anaerober Hauskeime (entsprechendes Monitoring erforderlich, siehe Ziffer 18) muss eine Prozesssimulation zusätzlich mit einem Nährmedium für Anaerobier (z. B. Thioglycolat-Nährmedium) erfolgen.

Grundsätzlich sind Nährmedien gemäß Ph. Eur. zu verwenden, anderenfalls ist die Eignung zu belegen.

Das Abfüllvolumen soll so gewählt werden, dass die Luftmenge nach Verschließen des Gefäßes ausreichend groß ist, um Keimwachstum zu gewährleisten. Daher sollen die Behältnisse nur mit max. 2/3 des Fassungsvermögens befüllt werden. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass die gesamte innere Oberfläche des Behältnisses (einschließlich Verschluss) mit Nährmedium in Kontakt kommt. Dies wird in der Regel durch Wenden der Behältnisse vor Inkubation erreicht.

Die Bebrütung der aus den Media Fills resultierenden Proben hat unter Orientierung an den Vorgaben des Ph. Eur. für die Sterilitätsprüfung zu erfolgen. Mit Medien gefüllte Prüfeinheiten müssen dementsprechend mindestens 14 Tage bebrütet werden.

Inkubationsbedingungen nach Ph. Eur.:

- Soja-Casein-Pepton-Medien: 20-25 °C
- Thioglycolat-Medien: 30-35 °C

PIC/S PI 007 empfiehlt die Bebrütung bei zwei Temperaturen nacheinander. Die Reihenfolge der Temperaturführung wird diskutiert, scheint aber von untergeordneter Bedeutung zu sein. Das Verfahren ist von der Firma festzulegen.

Eine Zwischenablesung nach 7 Tagen ist üblich.

Die Nutritivität des Mediums ist nachzuweisen (siehe Monographie 2.6.1 Ph. Eur. "Prü-

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 33 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

fung auf Sterilität").

### **67 Ablauf Media Fill**

Bei der Validierung der Media Fills sind die Vorgaben des Annex 15 des EU-GMP-Leitfadens „Qualifizierung und Validierung“ zu beachten. Der Herstellungsprozess ist detailliert zu betrachten, einschließlich Sichtung der abgefüllten Einheiten. Eine Sichtung bzw. ein Ausschluss von nicht korrekt verschlossenen Einheiten erst nach Inkubation ist nicht zulässig. Ein ausführlicher Validierungsplan ist vor der Durchführung des Media Fills zu erstellen und zu genehmigen. Die zu berücksichtigenden Eingriffe und 'worst-case' - Situationen (siehe unten) sind im Validierungsplan exakt vorzugeben und im Validierungsbericht entsprechend zu protokollieren. Eingriffe, die im Rahmen der Validierung des Media Fills nicht betrachtet wurden, können in der späteren Routineproduktion zur Chargensperrung führen.

Der Prozess der Begasung des Bulks bzw. der Primärpackmittel mit Inertgas ist angemessen zu simulieren. Anstatt von Inertgasen ist Luft einzusetzen, um einen hemmenden Einfluss auf das Zellwachstum auszuschließen (außer beim Einsatz von Medien für Anaerobier).

#### Beispiele für zu berücksichtigende Eingriffe:

- geplante:
  - Pausenzeiten, Wechsel von Agarplatten, Justagen
- ungeplante:
  - Reparatur
  - Nadelwechsel, Schlauchwechsel
  - Anwesenheit von zusätzlichen Personen (Mechanikerinnen/Mechaniker und/oder Probennehmerinnen/Probennehmer)
  - verringerte Abfüllgeschwindigkeit
  - Reinigung bei Glasbruch und Entfernung von Glassplittern
  - häufiger Personenwechsel
  - Schichtende (Verzögerung in der Fertigstellung)

#### Simulation des Gefriertrocknungsprozesses:

Bei der Planung sollen folgende Aspekte Berücksichtigung finden:

- Prozesszeit: Eine verkürzte Verweilzeit in der Gefriertrocknungskammer ist grundsätzlich zulässig, wenn alle Risikofaktoren angemessen simuliert werden, z. B. soll das Vakuum mindestens zweimal durch Kammerbelüftung unterbrochen werden.
- weitere Risikofaktoren: Ent- und Belüften der Kammer, Eindrücken der Stopfen etc.

### **68 Häufigkeit und Wiederholung des Media Fills**

Bei mehreren Schichten muss der Media Fill auch den Schichtwechsel erfassen.

Aufgrund einer Risikobewertung ist festzulegen, wie oft die einzelnen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter pro Jahr an den Media Fills teilnehmen sollen.

Ob der Einsatz von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in der Parenteralia-Produktion wei-

terhin möglich ist, wenn sie an einem Media Fill nicht teilnehmen konnten, ist festzulegen.

## 69 Chargengröße beim Media Fill, Wiederholungen

Bei Chargen mit weniger als 3.000 Einheiten soll die minimale Anzahl der befüllten Behältnisse der Größe der Produktcharge entsprechen. Bei größeren Produktchargen kann der Umfang des Media Fill reduziert werden. Es soll jedoch sichergestellt sein, dass alle relevanten Tätigkeiten und Eingriffe simuliert werden können.

Tab. 6:

Chargengröße Nährmedi- abfüllung Einheiten	Anzahl erlaubter verunreinigter Einheiten	Zu ergreifende Maßnahmen	Anzahl erlaubter verunreinigter Einheiten	Zu ergreifende Maßnahmen
< 5.000	0	--	--	--
5.000 bis 10.000	1	Ursachenforschung Wiederholung des Media Fills erwä- gen	2	Ursachenforschung; Revalidierung* er- wägen
> 10.000	1	Ursachenforschung	2	

\*Bei nicht bestandenem Media Fill ist vor erneuter Durchführung eine Fehlerursachenanalyse notwendig. Die Revalidierung des aseptischen Prozesses geht über die Wiederholung des Media Fills hinaus.

## 70 Ursachenklärung

Den Folgemaßnahmen nach dem Feststellen verunreinigter Einheiten soll besondere Beachtung geschenkt werden. Die zeitnahe Ermittlung der Ursachen sowie die Feststellung der Folgen für die seit der letzten erfolgreichen Nährmediensimulation produzierten Produktchargen besitzt hohe Priorität. Gegebenenfalls ist die Frage von Chargensper- rungen oder Rückrufen zu prüfen.

## 72 Monitoring der Wasserqualität

Die Wasseranlage muss qualifiziert, die Prüfverfahren müssen validiert sein. Beim Moni- toring sind die Spezifikationen des Ph. Eur. zu berücksichtigen. Umfang und Art des Mo- nitorings des Ausgangswassers und der Aufbereitungsanlage soll auf Basis der initialen Qualifizierung sowie einer Risikobewertung festgelegt werden.

Eine regelmäßige Bewertung der erhaltenen Ergebnisse ist sicherzustellen.

## 74 Mikrobielle Belastung von Ausgangsstoffen

Der Bioburden und der Gehalt an Bakterien-Endotoxinen sind bei allen Ausgangsstoffen stichprobenartig zu bestimmen. Die Ergebnisse sind zu bewerten.

Die Untersuchungen sind auch auf primäre Packmittel auszudehnen, wenn diese keinem qualifizierten Verfahren der Endotoxin-Abreicherung unterzogen werden.

## 78 Standzeit der Ausrüstung

Standzeiten für gereinigte und sterilisierte Behältnisse, Bestandteile und weitere Ausrüs- tungsgegenstände sind festzulegen. Hierbei sind die Ergebnisse der Reinigungsvalidie-

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 35 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

rung und des mikrobiologischen Monitorings zu berücksichtigen.

## 80 Bioburden vor der Sterilisation

Die Probenahme soll jeweils unmittelbar vor der Sterilisation erfolgen, um sicherzustellen, dass eine mögliche Zunahme des Bioburdens aufgrund von Standzeiten sicher erfasst wird.

Die Bewertung der firmenintern festgelegten Grenzwerte kann auf der Basis der Validierungsunterlagen für die Sterilisationsverfahren erfolgen. Ein Abgleich mit den Zulassungsunterlagen ist erforderlich. Der Bioburden soll im Fall der Sterilisation mittels Filtration, wenn in der Zulassung nicht anders festgelegt, nicht mehr als 10 KBE/100 ml betragen (vgl. Ziffer 111).

Der für Produkte, die mit Overkill-Verfahren endsterilisiert werden, zulässige Verzicht auf die Prüfung jeder Charge soll nur erfolgen, wenn dies im Rahmen einer Risikobewertung auf Basis der Daten der Prozessvalidierung plausibel begründet ist.

Dies erscheint z. B. bei Produkten zulässig, deren Bioburden unmittelbar vor der Abfüllung durch eine Mikroorganismen zurückhaltende Filtration unter validierten Bedingungen reproduzierbar reduziert wird.

## 81 Einschleusen von Materialien

Material ist über Schleusen in den reinen Bereich einzubringen. Beim Übergang in den reinen Bereich über einen unreinen Bereich sind Materialien doppelt zu verpacken.

Wenn Materialien mit Produktberührung wie z. B. Transfersysteme oder primäre Packmittel steril 'ready to use' eingekauft und unmittelbar eingesetzt werden, kommt der Lieferantenqualifizierung und dem Lieferantenmanagement besondere Bedeutung zu. GMP-analoge Anforderungen insbesondere hinsichtlich der Sterilität und Pyrogenfreiheit sind dabei zugrunde zu legen.

## 82 Prozessvalidierung

Folgende Vorgaben sind zu beachten:

- Annex 15 des EG-GMP-Leitfadens
- Aide mémoire 071211 „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
  - 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“
- PIC/S PI 007-6: Recommendation on the Validation of Aseptic Processes

Literatur:

- Aide mémoire 071211 „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 36 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- 2.6.1 Prüfung auf Sterilität
- 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“
- PIC/S PI 007-6: Recommendation on the Validation of Aseptic Processes

## 15 Sterilisation

### 83 Validierung

#### Validierung des Sterilisationsverfahrens für das Produkt:

Die Anzahl der Validierungsläufe muss anhand einer Risikobewertung ermittelt werden. Zu berücksichtigende Faktoren sind z. B. die Chargengröße resp. Beladungsmuster, der Wirkstoffgehalt, das abzufüllende Volumen. Bracketing ist erlaubt.

Die Arzneibuchverfahren gelten grundsätzlich als valide, sind aber produkt- und ausrüstungsbezogen zu validieren.

Das Halbzyklusverfahren für die Dampfsterilisation kann für die Validierung verwendet werden, siehe EN ISO 17665-1.

### 84 Eignung

Die Auswahl des Sterilisationsverfahrens ist produktabhängig zu begründen und Bestandteil der Zulassung.

Kriterien für die Überprüfung der Eignung können sein:

- Stabilität der Zubereitung und des Behältnisses
- SAL (Sterility Assurance Level) < 10<sup>-6</sup>
- Wirksamkeitsnachweis:
  - physikalische Messung
  - Bioindikatoren gem. Ph. Eur. 5.1.2
- Erreichen der spezifizierten Sterilisationsbedingungen in allen Teilen der Beladung (Temperaturmapping für verschiedene Beladungsschemata, Feststellung des kältesten Punktes):
  - 121 °C, 15 min - feuchte Hitze
  - 160 °C, 2 h - trockene Hitze
- Die Frequenzen zur Revalidierung sind festzulegen (mindestens jährlich). Eine Neuvalidierung ist beispielsweise vorzunehmen, wenn Veränderungen vorgenommen werden an:
  - Ausrüstung (auch nach kritischen Eingriffen, z. B. Prozesssteuerung),
  - Sterilisationsverfahren,
  - Beladungsschema sowie der
  - Beladungsart

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 37 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 86 Beladungsmuster

Es sind validierte Beladungsmuster zu verwenden. Hierbei ist die Validierung pro Beladungsart (Produkte) und Verteilung zu berücksichtigen. Bewährt hat sich eine fotografische Abbildung.

## 87 Bioindikatoren

Detaillierte Vorgaben finden sich in der Monographie Ph. Eur. 5.1.2.

Die Testkeime sind an den zuvor (im Rahmen der Qualifizierung) ermittelten Stellen zu platzieren, die für Sterilisationsmedium am wenigsten zugänglich sind. Biologische Indikatoren sind kein Ersatz zur Überprüfung physikalischer Parameter.

Die Lieferanten für Bioindikatoren sind zu qualifizieren. Wareneingangsprüfung und ordnungsgemäße Lagerung sind sicherzustellen.

## 88 Kennzeichnung

Die Kennzeichnung soll eine Differenzierung zwischen sterilisiertem und nicht sterilisiertem Material jederzeit erlauben.

## 89 Dokumentation

Die physikalischen Parameter (Zeit, Temperatur, Druck) sind chargenbezogen kontinuierlich aufzuzeichnen. Die Archivierung von Ausdrucken auf Thermopapier ist in geeigneter Weise sicherzustellen.

### Literatur:

- EN ISO 17665-1: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Feuchte Hitze - Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
  - 5.1.2 Bioindikatoren zur Überprüfung der Sterilisationsmethoden

## 16 Hitzesterilisation

Weitere Details sind den nachfolgenden Kapiteln 17 „Feuchte Hitze“ bzw. 18 „Trockene Hitze“ zu entnehmen.

### 90 Temperatureaufzeichnung

Der für die Steuerung des Programms verwendete Messfühler muss unabhängig von dem Fühler für die Aufzeichnung des Sterilisationsverlaufs sein.

Die Temperaturmessung für die Aufzeichnung der Hitzesterilisation soll an der bei der Validierung ermittelten kältesten Stelle der Kammer erfolgen.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 38 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### 93 Kühlmedien

Die Medienqualität ist zu prüfen (Initial- und Requalifizierung).

Bei den eingesetzten Belüftungsfiltren handelt es sich um Sterilfilter, deren Filterintegrität in festgelegten Abständen überprüft werden muss (z. B. Wasserintrusionstest, Gasdiffusionstest).

## 17 Feuchte Hitze

### 94 Dampfsterilisation

Die Sterilisation mit gesättigtem gespanntem Dampf ist lt. Ph. Eur. insbesondere für wässrige Zubereitungen die Methode der Wahl.

Die Standardbedingungen nach Ph. Eur. 5.1.1 sind: mindestens 15 Minuten bei 121 °C.

Wie oben ausgeführt:

- Es sind Aufzeichnungen physikalischer Parameter (Temperatur-Zeit-Kurve, Druck-Zeit-Kurve) vorzunehmen.
- Qualifizierte Messinstrumente und Anzeigen sind zu verwenden.
- Die Messelektronik muss sicherstellen, dass System- und Zyklusfehler vom Personal erkannt werden (Alarmfunktionen).
- Steuerinstrumente sollen unabhängig von Anzeige- und Aufzeichnungsgeräten sein.
- Bei porösen und lumigen Sterilisiergütern, wie z. B. Filternutschen, textilen Gütern, Schläuchen oder Abfüllnadeln ist die Durchführung des Bowie Dick Tests (Dampfdurchdringungstest) erforderlich. Dieser Test muss nach EN 867-3 für verpacktes Sterilgut täglich vor Beginn der Sterilisation durchgeführt werden. Der Bowie-Dick-Test zeigt im Gegensatz zum Vakuumtest nicht nur Leckagen an, sondern prüft außerdem die Entlüftung und weist das Vorhandensein von nicht kondensierbaren Gasen (schlechte Entlüftung, welche sich als Luftinseln im Indikator niederschlägt) im Dampf nach.

### 96 Reindampf

Die Begriffe Reindampf und Reinstdampf sind synonym.

Probleme bei der Einhaltung der erforderlichen Qualität des Reindampfs können direkte Folgen für den Erfolg des Sterilisationsprozesses haben. Insbesondere auch bei SIP-Prozessen kommt der Qualität des Reindampfes eine entscheidende Bedeutung zu.

Der Erzeuger und die Verteileranlage für Reindampf müssen in Analogie zu einer Wasseranlage qualifiziert werden. Die zusätzlich relevanten physikalischen Parameter der Dampfqualität sind zu beachten. Dies sind insbesondere Feuchtigkeit, Überhitzung, nicht kondensierbare Gase (NKG) und der Druck im Verteilsystem. Messungen der physikalischen Dampfparameter unter 'worst-case' - Bedingungen an relevanten Stellen im Verteilsystem sind im Rahmen der Qualifizierung sind üblich.

Zusätze zum Ausgangswasser/Rohdampf, die zu einer Kontamination von Produkten oder Ausrüstung führen können, sind zu vermeiden.

Die in diesem Bereich gültige und zu beachtende Norm ist die DIN 58950-7 (2011) „Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter; Anforderungen an die Betriebsmittel“.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 39 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Diese DIN gibt folgende Parameter vor:

- NKG: Volumenkonzentration höchstens 35 ml/l (bezogen auf den kondensierten Zustand)
- Trockenheit:  $\pm 5 \%$
- Überhitzung:  $\pm 5 \%$
- Druckschwankungen:  $\pm 100$  mbar
- Mechanische Filterung:  $\pm 2 \mu\text{m}$

Bei der Inspektion der Dampfaufbereitung und -verteilung können u. a. folgende Schwerpunkte im Mittelpunkt stehen:

- Systemdokumentation
- Messung und Bewertung der physikalische Dampfparameter (auch unter 'worst-case' - Bedingungen an relevanten Stellen im Verteilsystem)
- Bewertung der Kondensatqualität in Anlehnung an WFI (zumindest Leitfähigkeit, TOC, Bakterien-Endotoxine, ggf. Festlegung von Zusatzparametern im Ergebnis der Risikoanalyse, z. B. Partikelverteilung)
- Risikobewertung/Qualifizierung im Zusammenhang mit der Systemauslegung, der Festlegung von Messstellen und -parametern sowie der Bewertung und der Vorbeugung des Rouging
- Bewertung von Abweichungen im Zusammenhang mit der Dampfqualität (z. B. im Hinblick auf die Folgen für die Sterilisation in Autoklaven sowie SIP-Prozesse)

#### Literatur:

- DIN 58950-7: Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 7: Anforderungen an die Betriebsmittel und bauliche Anforderungen
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
- 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen
- PIC/S PI 009-3: Aide mémoire: Inspection of Utilities
- WHO Technical Report Series Nr. 961/2011/Annex 6: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products
- USP 35-NF 30 (2012) US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA
- <1231> Water for Pharmaceutical Purposes

## 18 Trockene Hitze

### 97 Sterilisation durch trockene Hitze

Die Standardbedingungen nach Ph. Eur. 5.1.1 sind mit mindestens 2 Stunden bei 160 °C definiert. Luftzirkulation und Überdruck in der Kammer ist obligat erforderlich, um das Einströmen unsteriler Luft während des Verfahrens zu verhindern. Bei Luftzufuhr für das Abkühlen des Sterilgutes müssen HEPA-Filter im Luftstrom vorgeschaltet sein (Her-

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 40 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

kunftsnachweis und Validierung). Sterilisationsverfahren mit trockener Hitze können sich – geeignete Temperaturen vorausgesetzt – für die Pyrogenanreicherung an Glasgeräten eignen.

Lt. Literatur (Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung 2008; Kapitel 5.15.5.1) sind für eine Pyrogenanreicherung folgende Temperatur-Zeit-Kombinationen geeignet:

- 180 °C, 180 Minuten
- 200 °C, 60 Minuten
- 220 °C, 45 Minuten
- 250 °C, 30 Minuten

Wenn die Reduktion von hitzebeständigen Endotoxinen mit einem Faktor von  $10^{-3}$  nachgewiesen wurde, kann die Eignungsbewertung mittels Bioindikatoren entfallen (siehe Ph. Eur. 5.1.2).

#### Literatur:

- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
- 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen
- 5.1.2 Bioindikatoren zur Überprüfung der Sterilisationsmethoden
- Kramer, A. & Assadian, O. (Hrsg.) „Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Antiseptik und Konservierung: Qualitätssicherung der Hygiene in Industrie, Pharmazie und Medizin“ (2008, 1. Auflage) Thieme, ISBN 978-3-131-41121-1

## **19 Strahlensterilisation**

### **99 Sterilisationsprozess**

Die Sterilisation erfolgt durch ionisierende Strahlung in Form von Gamma-Strahlung (z. B. durch Zerfall von Kobalt-60) oder durch einen Elektronenstrahl, der durch einen geeigneten Elektronenbeschleuniger erzeugt wird.

Während des Sterilisationsverfahrens ist die durch das Material absorbierte Strahlendosis aufzuzeichnen. Die dafür erforderlichen Dosimeter sind in geeigneter Weise (z. B. gem. DIN EN ISO 111 37-3 „Sterilisation of Healthcare Products – Radiation“) zu kalibrieren.

### **103 Strahlendosis**

Bei der Sterilisationsmethode im Endbehältnis beträgt die Standardabsorptionsdosis 25 kGy. Andere Dosen können unter der Voraussetzung eingesetzt werden, dass die eingesetzte Dosis eine angemessene und reproduzierbare Letalitätsrate bei routinemäßiger Anwendung innerhalb von festgelegten Toleranzen gewährleistet.

Im Übrigen wird auf Annex 12 EG-GMP-Leitfaden verwiesen.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 41 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 20 Ethylenoxid-Sterilisation

### 104 Voraussetzungen

Die Methode wird nur eingesetzt, wenn keine andere Methode anwendbar ist.

Der Wirksamkeitsnachweis für das Verfahren kann nur mittels Bioindikatoren geführt werden. Dies ist chargenweise sicherzustellen.

Den Entgasungsbedingungen ist im Rahmen der Prozessvalidierung besondere Bedeutung beizumessen.

### 105 Sterilisiergut

Von besonderer Bedeutung sind die Penetration von Gas und Feuchtigkeit in das Sterilisiergut ebenso wie die Desorption des Gases.

Der mögliche Verbleib von Restmengen von Ethylenoxid bzw. dessen Abbauprodukten soll bei Bewertung der Eignung der Sterilisationsmethode berücksichtigt werden.

## 21 Filtration von Arzneimitteln, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können

### 110 Voraussetzungen

Mit der Sterilfiltration werden nur Bakterien und Pilze erfasst. Wegen möglicherweise vorhandener Viren und Mykoplasmen muss durch andere geeignete (validierte) Methoden (bei biologischem Material z. B. durch Virusabreicherung) die Produktsicherheit erhöht werden. Ggf. muss im Rahmen der Qualitätskontrolle der Nachweis der Abwesenheit bestimmter (relevanter) Viren bzw. Mykoplasmen erfolgen.

Die Funktionalität des Filters muss durch einen Filtrerrückhaltetest im Rahmen der Filtervalidierung produktbezogen belegt sein. Hierzu wird die steril zu filtrierende Lösung mit 10<sup>7</sup> Keimen (z. B. *Pseudomonas diminuta*) pro cm<sup>2</sup> effektiver Filtrationsoberfläche beaufschlagt ('bacterial challenge test'). Das Filtrat muss keimfrei sein.

Besondere Probleme bereiten Produkte, die keimhemmende Eigenschaften besitzen. Hier ist die Validierung kritisch zu betrachten.

Potenzielle Risiken bestehen bei folgenden Aspekten:

- Standzeit des Abfüllgutes vor der jeweiligen Filtration (muss validiert sein)
- Fehlern bei der Herstellung aseptischer Verbindungen
- Kontamination während der Überführung zur Abfüllung
- Undichtigkeit des Filters/Filtersitz nicht in Ordnung → Risiko ist durch obligatorische Filterintegritätstests zu reduzieren

Grundsätzlich sind keimarme Ausgangsstoffe zu verwenden. Besteht die Gefahr, dass Ausgangsstoffe mit Mykoplasmen oder Viren kontaminiert sind, soll eine Vorbehandlung des Ausgangsstoffes mit validierten Abreicherungsmethoden vor Einbringung in die Formulierung erwogen werden.

Wenn vor dem Sterilfiltrationsschritt Keime > 10 KBE/100 ml nachweisbar sind, sind Untersuchungen zur Ursachenklärung erforderlich.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 42 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

### **111 Wiederholung der Sterilfiltration**

Eine zweite Sterilfiltration kann bei längeren Standzeiten unmittelbar vor der Abfüllung sinnvoll sein.

Auch bei wiederholter Sterilfiltration muss vor der Filtration die Keimzahlbestimmung (s. o.) erfolgen.

### **112 Partikelabgabe durch Filter**

Die entsprechende Dokumentation des Filterherstellers ist zu überprüfen.

### **113 Integritätstest**

Die Art des Integritätstests muss vorab festgelegt sein. Er muss validiert sein und regelmäßig revalidiert werden.

Inline-Messgeräte sind heute verfügbar.

Bei Sterilfiltration ist die Filterintegrität mindestens nach der Sterilfiltration zu messen. Eine Prüfung vor Filtration ist in der Praxis üblich. Maximale Zeiten zwischen Prüfungen und Filtration sollen festgelegt und validiert sein. Der im Produktionsprozess angewandte Druck darf nicht über dem Druck liegen, der beim Filterintegritätstest angewendet wird.

Die Integritätsprüfung muss für alle Filter (z. B. auch für Gase etc.) durchgeführt werden. Die Intervalle hängen von der Art der Nutzung bzw. der Häufigkeit der Filtrationsvorgänge ab.

Über die Dokumentation muss der eingesetzte Filter rückverfolgbar sein. Bei Filtern, die mehrmals verwendet werden, ist ein Filterlogbuch zu führen; die Anzahl der Wiederverwendungen bzw. Sterilisationszyklen soll bekannt sein.

Filterprüfgeräte sind zu qualifizieren und regelmäßig zu requalifizieren.

### **114 Filtereinsatzdauer**

Die Einsatzzeit des Filters muss validiert sein. Darauf ist insbesondere bei Kampagnenfertigung zu achten.

### **115 Filterreinigung**

Die entsprechende Filterreinigung ist im Rahmen der Validierung nachzuweisen, dabei werden neben dem mikrobiologischen Belastungstest (vgl. Pkt. 110 'bacterial challenge test') auch das Adsorptionsvermögen gegenüber den Wirk- und Hilfsstoffen und das Leaching (Ausbluten von Mono-/Dimeren des Filtermaterials) getestet.

#### Literatur :

- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Manufacture of Finished Dosage Forms (CPMP/QWP/486/95)
- PIC/S PI 032-2: Recommendation: GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of the most important changes for the manufacture of sterile medicinal products

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 43 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 22 Fertigstellung steriler Produkte

### 116 Partiiell verschlossene Behältnisse

Partiiell verschlossene Behältnisse sind unter Klasse A Bedingungen zu halten. Ein entsprechendes Monitoring ist zu etablieren.

Der Nachweis der Einhaltung der Umgebungsbedingungen in der Lyophilisationskammer ist im Rahmen der Gerätequalifizierung und Prozessvalidierung zu führen. Regelmäßige Revalidierungen sind vorzusehen.

### 117 Prüfung auf Verschluss

Eingesetzte Methoden sind grundsätzlich zu validieren.

#### Unversehrtheit von Glas- und Kunststoffampullen:

Ein automatisiertes Verfahren für die 100 %ige Kontrolle auf Unversehrtheit (inklusive Verschluss) wird als Stand der Technik angesehen.

#### Als Verfahren eignen sich beispielsweise:

- Risstest im Hochspannungsfeld
- Optoelektronische Tests
- Spektroskopische Methoden (NIR)
- Druckhaltetest

#### Unversehrtheit anderer Behältnisse, wie z. B. Vials:

Eine Kontrolle ist erforderlich. Als Verfahren werden z. B. Blaubadtest, Druckhaltetest oder visuelle Verfahren eingesetzt. Diese zerstörenden Verfahren ermöglichen nur eine stichprobenartige Kontrolle. Die Stichprobe soll entsprechend begründet sein.

In der Praxis zeigt sich der Trend zur 100 %igen Kontrolle als in-line-Messung mit den oben genannten nicht zerstörenden Verfahren.

Fachlich betrachtet sollten die automatisierten Verfahren für die 100 %ige Kontrolle auch für diese Behältnisse angewendet werden.

### 118 Verschlussystem

Da ein Behältnis erst dann als verschlossen anzusehen ist, wenn es verbördelt ist, ist die Zeit bis zur Verbördelung als kritisch anzusehen. Dieser Aspekt ist bei der Prozessrisikolanalyse und der Validierung zu berücksichtigen.

### 119 Anordnung der Bördelmaschine

Im Rahmen der Raumqualifizierung ('in operation') muss belegt werden, dass der Prozess der Verbördelung die anderen Prozessschritte nicht negativ beeinträchtigt. In der Regel ist dies durch eine räumliche Trennung von Bördelmaschine und Abfülleinheit zu realisieren. Die Luftabsaugung soll die von der Bördelmaschine ausgehende Partikelemission minimieren. Es ist darauf zu achten, dass die abgesaugte Luft ihrer weiteren Verwendung entsprechend aufgearbeitet wird.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 44 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 120 Verbördelung

Das Risiko wird u. a. darin gesehen, dass ein niedergedrückter Stopfen sich wieder lösen und das Behältnis kontaminiert werden kann. Insofern ist ein Verschluss erst dann als vollständig anzusehen, wenn die Verbördelung erfolgt ist.

Es sind im Sinne des Annex 1 drei verschiedene Verschlussstadien zu unterscheiden:

- partiell verschlossen: Stopfen nicht vollständig eingeführt
- verschlossen: Stopfen vollständig eingeführt, aber nicht verbördelt
- verbördelt: Vial verbördelt

Grundsätzlich werden zwei Möglichkeiten des Verbördelns in Betracht gezogen:

### Aseptischer Prozess mit sterilisierten Kappen:

Die Verbördelung erfolgt in Reinraumklasse A, Hintergrund Klasse B. Entsprechend dürfen nur sterilisierte Kappen eingebracht werden. Das Monitoring ist entsprechend Annex 1 / EN ISO 14644 durchzuführen.

### Reiner Prozess außerhalb der aseptischen Kernzone:

Aufbewahrung der nicht verbördelten Behältnisse unter Klasse A Bedingungen bis zum Verlassen des aseptischen Bereiches. Bis zur Verbördelung ist eine Aufbewahrung zumindest unter Klasse A Luftzufuhr erforderlich.

Die Verbördelung muss somit mindestens unter Luftzufuhr Klasse A durchgeführt werden. Der Hintergrund ist auf Basis der Risikoanalyse festzulegen. Vom Hintergrund Klasse B kann abgewichen werden; auch Reinraumklasse C und D sind möglich. Nicht sterilisierte Kappen können zum Einsatz kommen.

Ein Routine-Monitoring während des Bördelprozesses wird nicht erwartet.

Unter einer Klasse A-Luftversorgung ist zu verstehen:

- Klasse A muss belegt werden im Rahmen der Qualifizierung alle 6 Monate nach EN ISO 14644-2.
- qualifizierter Filter
- laminare Strömung

## 121 Prüfung des Stopfensitzes / Eingriffe an Kappenstation

Es ist ein 100 %iges Verfahren zu etablieren, das garantiert, dass nicht richtig verschlossene Behältnisse aussortiert werden (optoelektronische Überprüfung des Stopfensitzes).

Das Ausschleusen kann auch nach der Bördelstation erfolgen, aber die Identifizierung von Schlechware muss vor dem Bördeln erfolgen. Zur Sicherheit soll die Software so programmiert sein, dass Schlechware erst gar nicht verbördelt wird.

Die Minimierung möglicher mikrobieller Verunreinigungen durch manuelle Eingriffe betrifft den Bereich vor der Verbördelung. Dies ist durch geeignete Verfahren und Maßnahmen sicherzustellen und im Rahmen des Media Fills zu belegen.

Ein mikrobiologisches Monitoring an der Bördelstation ist aus diesem Grunde zu empfehlen.

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 45 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 122 Minimierung von Personaleingriffen

Insbesondere bei Neuanlagen empfiehlt es sich, die Planung an Ziffer 122 des Annex 1 auszurichten. Für die technische Realisierung sind RABS und Isolatoren empfehlenswert. Andere Systeme sind nach geeigneter Risikobetrachtung akzeptabel.

Ziel soll eine Separierung von Produkt und Mensch sein, um die mikrobiologische Kontamination zu minimieren. Neben der angemessenen Einhausung ist der Einsatz von Hilfsmitteln bei Eingriffen (z. B. Greifzange) empfehlenswert.

Im Rahmen der Prozessvalidierung muss gezeigt werden, dass das mikrobielle Risiko bei Eingriffen minimiert ist.

## 123 Verschlussprüfung vakuumverschlossener Behältnisse

Unter Vakuum ist hierbei ein im Prozessdesign festgelegter Unterdruck im Behältnis im Verhältnis zur Umgebung zu verstehen.

Durch die Prüfung soll ein sicherer Verschluss gewährleistet werden. Kann das Vakuum nicht gehalten werden, ist dies ein Hinweis auf grundsätzliche Designfehler beim Behältnis-Verschlussystem ('container closure system'). Die Prüfung sollte auch Bestandteil der 'ongoing stability' sein.

Die Prüfung auf Vakuum kann auch in der Prüfung gem. Ziffer 117 beinhaltet sein.

Im Falle von stichprobenartigen Prüfungen ist es bei der Feststellung unzureichender Vakuumverschlüsse nicht ausreichend, nur die betroffenen Behältnisse auszusondern. Vielmehr muss die gesamte Charge in Bezug auf dieses Risiko bewertet werden.

Die minimale Zeit zwischen Verschluss und Durchführung der Prüfung ist festzulegen.

## 124 Prüfung auf Fremdkontamination und sonstige Defekte

Visuelle und instrumentalisierte Methoden sind möglich. Eine 100 %ige Prüfung ist durchzuführen.

Es ist auf ein entsprechendes Schulungsprogramm für die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zu achten. Zur Schulung gehört auch die Prüfung an Testbehältnissen, die vorab hausintern qualifiziert wurden und die volle Bandbreite aller Abweichungen und Defekte umfassen. Die Erstqualifizierung der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter besteht aus dem erfolgreichen Bestehen von Prüfläufen; regelmäßige Requalifizierungen werden erwartet.

In der Praxis wird beobachtet, dass zusätzlich zu einer absolvierten 100 %-Kontrolle eine festgelegte Anzahl aus der Gutware einer erneuten Prüfung durch anderes Personal unterzogen wird. Dieses Vorgehen leitet sich offenbar aus dem sog. 'Average quantity standard' (AQS) ab, das nicht speziell nur bei Arzneimitteln Anwendung findet. Grenzwerte für bestimmte Defektarten, wie beispielsweise auch kosmetische Mängel, sind dort definiert.

### Literatur:

- EN ISO 14644-2: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 2: Festlegungen für die Überwachung und periodische Prüfung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 46 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 23 Qualitätskontrolle

### 125 Sterilitätstest

Die Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs zu den Nährmedien, der produktbezogenen Validierung sowie der Durchführung sind zu beachten.

Für die Testdurchführung sind geeignete Umgebungsbedingungen sicherzustellen, um Sekundärkontaminationen zu vermeiden (vgl. Ph. Eur. Abschnitt 2.6.1 und 5.1.9 sowie PIC/S 012-3 Recommendation on sterility testing).

Die wachstumsfördernden Eigenschaften der verwendeten Nährmedien sind chargenbezogen durch Beimpfen mit einer geringen Menge von Mikroorganismen (nicht mehr als 100 KBE) nachzuweisen.

Die Eignung der gewählten Testmethode ist produktbezogen nachzuweisen.

Wenn während der Produkttestung das Wachstum von Mikroorganismen nachweisbar ist, genügt das Produkt den Anforderungen des Sterilitätsnachweises nicht, es sei denn, dass die Ungültigkeit der Prüfung aus Gründen, die nicht mit dem Produkt im Zusammenhang stehen, nachgewiesen wird. Die Monografie des Ph. Eur. enthält eine abschließende Auflistung möglicher Gründe für die Invalidisierung entsprechender Testergebnisse:

- a) Die Ergebnisse des mikrobiologischen Monitoring der Sterilitätsprüfungs-einrichtung weisen einen Fehler nach.
- b) Die Beurteilung der Testdurchführung zeigt einen Fehler auf,
- c) In den Negativkontrollen wird mikrobielles Wachstum nachgewiesen.
- d) Nach Identifizierung der in der Prüfung isolierten Mikroorganismen wird das Wachstum eindeutig Fehlern in Bezug auf das Material und/oder der bei der Durchführung der Sterilitätsprüfung angewandten Technik zugeschrieben. Hierfür bedarf es einer eindeutigen Zuweisung der Keimarten. Sensitive Verfahren zum Beleg der Gleichartigkeit der Quelle sind erforderlich (5.1.9). Hier wird z. B. auf die molekulare Typisierung mit RNA-/DNA-Homologievergleich verwiesen.

Der Überprüfung von Testergebnissen außerhalb der Spezifikation (OOS-Verfahren) kommt dementsprechend erhöhte Bedeutung zu.

### 126 Parametrische Freigabe

Unter Ph. Eur. 5.1.9 „Hinweise zur Anwendung der Prüfung auf Sterilität“ wird ausgeführt: „Im Falle endsterilisierter Produkte sind biologisch fundierte und automatisch aufgezeichnete physikalische Kontrollen, die eine fehlerfreie Behandlung der gesamten Charge während der Sterilisation nachweisen, von größerer Sicherheit als die Prüfung auf Sterilität. Die Verhältnisse, unter denen die Freigabeparameter in geeigneter Weise herangezogen werden können, sind in Abschnitt Ph. Eur. 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen“ beschrieben.“

Ph. Eur. 5.1.1 weist darauf hin, dass die parametrische Freigabe nur im Falle einer vollständigen Validierung des Verfahrens der Sterilisation im Endbehältnis (Dampfsterilisation, Heißluftsterilisation oder Strahlensterilisation) zulässig ist.

Die parametrische Freigabe ist Bestandteil der Arzneimittelzulassung und darf nur für die entsprechenden Präparate in Betracht gezogen werden.

Weitere Detailvorgaben enthält der Annex 17 des EG-GMP-Leitfadens „Parametrische

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 47 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Freigabe“.

Hier wird auch auf die Schwächen des Sterilitätstestes verwiesen: 3.2: „Die Prüfung auf Sterilität bietet aufgrund statistischer Grenzen lediglich die Möglichkeit, grobe Fehler im Sterilitätssicherungssystem aufzudecken.“

Die Bestimmung des Bioburdens vor der Sterilisation ist in diesem Fall erforderlich (Inprozesskontrolle).

Unter 3.17 wird abschließend klargestellt: „Ist eine Einhaltung der Spezifikationen der parametrischen Freigabe nicht nachgewiesen, kann auch eine erfolgreiche Sterilitätsprüfung nicht zur Freigabe der Charge führen.“

### 127 Probenzug

Der Probenzug repräsentativer Proben ist gemäß Ph. Eur. 2.6.1 durchzuführen:

- Dabei sind für aseptisch abgefüllte Behältnisse insbesondere auch die folgenden Proben zu ziehen:
  - Anfang, Mitte, Ende der Abfüllung (es ist wichtig, gleich die ersten Vials, die vom Band gehen, zu beproben)
  - nach allen Arbeits-, Produktionsunterbrechungen und Eingriffen (müssen im Rahmen des Media Fills validiert sein)
- Für im Endbehältnis sterilisierte Produkte sind insbesondere auch die folgenden Proben zu ziehen:
  - Proben vom potentiell kältesten Punkt des Autoklaven (in der Regel Abfluss, generell im Rahmen Qualifizierung nachzuweisen).

Bei endsterilisierten Produkten ist dabei jede Sterilisatorbeladung als unabhängige Teilcharge zu betrachten.

#### Literatur:

- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn
  - 2.6.1 Prüfung auf Sterilität
  - 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen
  - 5.1.9 Hinweise zur Anwendung der Prüfung auf Sterilität
- PIC/S PI 012-3: Recommendation on Sterility Testing
- Q & A Papier der EMA (EU GMP guide annexes: Supplementary requirements: Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products) / Frage 2: What are the sampling requirements for sterility testing when a finished product batch of a terminally sterilised medicinal product is made up of more than one steriliser load? (2008)

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 48 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

## 24 Literatur

- AiM 071211 “Inspektion der Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use (CPMP/QWP/158/01 rev)
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on Manufacture of Finished Dosage Forms (CPMP/QWP/486/95)
- Desinfektionsmittel-Liste des Verbunds für Angewandte Hygiene (VAH), <http://www.vah-online.de>, Login erforderlich
- DIN 58950-7: Sterilisation - Dampf-Sterilisatoren für pharmazeutische Sterilisiergüter - Teil 7: Anforderungen an die Betriebsmittel und bauliche Anforderungen
- EFG 03 - Frage- und Antwortpapier zu den Änderungen des Annex 1, Ziffern 116 - 122 (im geschützten Bereich der EFG 03 auf der ZLG-Homepage)
- EN 1040: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung (Basistest) chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
- EN 1275: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der fungiziden oder levuroziden Wirkung (Basistest) chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
- EN 1276: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1)
- EN 1650: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der fungiziden oder levuroziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel und Antiseptika in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1)
- EN 13704: Chemische Desinfektionsmittel - Quantitativer Suspensionversuch zur Bestimmung der sporiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/Stufe 1)
- EN 13697: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Oberflächenversuch nicht poröser Oberflächen zur Bestimmung der bakteriziden und/oder fungiziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel in den Bereichen Lebensmittel, Industrie, Haushalt und öffentliche Einrichtungen - Prüfverfahren und Anforderungen ohne mechanische Behandlung (Phase 2, Stufe 2)
- EN 14347: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Sporizide Wirkung (Basistest) - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 1)
- EN 14476: Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der viruziden Wirkung im humanmedizinischen Bereich - Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1)
- EN ISO 13408-6: Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge -

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 49 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

#### Teil 6: Isolatorensysteme

- EN ISO 14644-1: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit
- EN ISO 14644-2: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 2: Festlegungen für die Überwachung und periodische Prüfung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1
- EN ISO 14644-3: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 3: Prüfverfahren
- EN ISO 14644-4: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme
- EN ISO 14644-5: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 5: Betrieb
- EN ISO 14644-7: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Teil 7: SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Minienvironments)
- EN ISO 17665-1: Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Feuchte Hitze - Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte
- EU Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis inkl. der Annexe, insb. Annexe 1, 2, 6, 12, 15 und 17
- Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.), 7. Ausgabe (7.0 bis 7.8), Grundwerk 2011 (amtliche deutsche Ausgabe), Deutscher Apothekerverlag Stuttgart / Govi-Verlag – Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn; u.a.:
  - 2.6.1 Prüfung auf Sterilität
  - 5.1.1 Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen
  - 5.1.2 Bioindikatoren zur Überprüfung der Sterilisationsmethoden
  - 5.1.9 Hinweise zur Anwendung der Prüfung auf Sterilität
  - Monographien „Gereinigtes Wasser“, „Hochgereinigtes Wasser“ und „Wasser für Injektionszwecke“
- ISO 8573-1: Druckluft - Teil 1: Verunreinigungen und Reinheitsklassen
- ISPE Baseline Guide: Sterile Product Manufacturing Facilities
- ISPE Baseline Guide: Volume 4 – Water and Steam Systems
- ISPE Good Practice Guide: Process Gases
- Kramer, A. & Assadian, O. (Hrsg.) „Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Antiseptik und Konservierung: Qualitätssicherung der Hygiene in Industrie, Pharmazie und Medizin“ (2008, 1. Auflage) Thieme, ISBN 978-3-131-41121-1
- Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und –verfahren mit Stand vom 31. August 2013 (2013) Bundesgesundheitsblatt 56 (12), S. 1706-1728
- Liste viruswirksamer Desinfektionsmittel des Industrieverbands Hygiene und Oberflächenschutz (IHO), <http://www.iho-viruzidie-liste.de>
- Memmert, E. „Normen-Handbuch 'Reinraumtechnik', DIN Deutsches Institut für Normung e.V. (Hrsg.), Beuth Verlag (2008), ISBN 978-3-410-16920-8

<b>Aide mémoire 07120606</b>	<b>Überwachung von Sterilherstellern</b>	Seite 50 von 50
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

- PIC/S PI 005-3: Recommendation on Guidance on Parametric Release
- PIC/S PI 007-6: Recommendation on the Validation of Aseptic Processes
- PIC/S PI 009-3: Aide mémoire: Inspection of Utilities
- PIC/S PI 012-3: Recommendation on Sterility Testing
- PIC/S PI 014-3: Recommendation: Isolators used for Aseptic Processing and Sterility Testing
- PIC/S PI 032-2: Recommendation: GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of the most important changes for the manufacture of sterile medicinal products
- Q & A Papier der EMA (EU GMP guide annexes: Supplementary requirements: Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products) / Frage 2: What are the sampling requirements for sterility testing when a finished product batch of a terminally sterilised medicinal product is made up of more than one steriliser load? (2008)
- Seyfarth, H. „Mikrobiologisches Monitoring / Teil 6: Identifizierung von Isolaten aus Umgebungskontrollen“ (2004) Pharm. Ind. 66 (11), S. 1358-1363
- Seyfarth, H. „Mikrobiologisches Monitoring / Teil 2: Luft: Anforderungen/Monitoring-Programm“ (2010) Pharm. Ind. 72 (1), S. 141 -148
- Unger-Bimczok, B. “The Influence of Humidity, Hydrogen Peroxide Concentration, and Condensation on the Inactivation of Geobacillus stearothermophilus Spores with Hydrogen Peroxide Vapor” (2008) J. Pharm. Innov. 3 (2), S. 123-133
- USP 35-NF 30 (United States Pharmacopeia, mit der 'National Formulary' zusammen als USP-NF veröffentlicht) (2012) US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA
  - <1116> Microbiological Control and Monitoring of Aseptic Processing Environments
  - <1231> Water for Pharmaceutical Purposes
- VDI 2083: Reinraumtechnik
- WHO Technical Report Series Nr. 929/2005/Annex 3: WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use
- WHO Technical Report Series Nr. 961/2011/Annex 6: WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products

Weitere Literaturhinweise siehe Votum 03003 "Richtlinien und Normen zur Überwachung der GMP-gerechten Herstellung steriler Arzneimittel"

## 25 Änderungsgrund

Korrektur der Formeln für Warn- und Aktionslimit