

# Cross Contamination

## Die neuen EU Vorgaben für die Herstellung in Multipurpose-Anlagen

9./10. Juni 2015, Heidelberg

Mit Workshop zur Berechnung von Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung gemäß neuer EMA Richtlinie



### Lerninhalte

- Kreuzkontamination aus Behördensicht
- Grundlage der toxikologischen Gefahrenanalyse
- Risikobewertung aus Patientensicht
- GMP-Anforderungen bei der Herstellung hochaktiver Substanzen
- Berechnung von Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung
- Risiken der Kreuzkontamination durch das
  - Facility & Lüftungsdesign
  - Equipment-Design
- Dedicated vs Multipurpose Einsatz von Räumen und Ausrüstung

### Referenten

- Ulrich Bieber  
Bingen
- Dr. Andreas Flückiger  
F. Hoffmann-La Roche
- Dr. Gerhard Hauser  
EHEDG
- Dr. Michael Hiob  
Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein
- Peter Mungenast  
Merck KGaA

Jeder Teilnehmer erhält ein **Praxis-Dokument** zur Herleitung von ADE/PDE Werten.

## Zielsetzung

Ziel dieser Veranstaltung ist es, die neuen EU GMP-Anforderungen bei der Herstellung hochaktiver Substanzen und Arzneimittel anschaulich zu vermitteln. Darüber hinaus werden technische Aspekte zur Vermeidung von Kreuzkontamination dargestellt, um die sichere Einhaltung der neuen Grenzwerte in der Reinigungsvalidierung einhalten zu können.

## Hintergrund

Anfang 2013 wurden für die EU zahlreiche **neue GMP Vorgaben für die Herstellung hochaktiver Substanzen** veröffentlicht. So wurde die Problematik der Kreuzkontamination explizit herausgearbeitet. Betroffen sind die Kapitel 3 (Premises & Equipment) und 5 (Production) des EU GMP-Leitfadens. Als Folge dieser Überarbeitungen wurde der neue Guide der European Medicines Agency (EMA) „Setting health based exposure limits for the use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“ erstellt.

Zum einen regeln diese die Vorgaben zur Nutzung dedizierter bzw. Multipurpose-Anlagen und Räumlichkeiten, aber auch die Berechnung der Grenzwerte in der Reinigungsvalidierung ist betroffen. So wird das 1/1000 Dosis oder 10 ppm Kriterium in der Grenzwertberechnung verworfen und durch die Berechnung des PDE (Permitted Daily Exposure) ersetzt.

Hintergrund ist der neue wissenschaftlich und stoffspezifisch basierte Ansatz: wie viel Kreuzkontamination ist aus Patientensicht erlaubt?

Folgende Fragen und Aspekte werden u.a. behandelt:

- Welche Auswirkungen haben die Neuerungen im EU GMP-Leitfaden für bestehende Produktionsstätten?
- Wie werden künftig Festlegungen hinsichtlich dedizierter oder multipurpose Nutzung getroffen?
- Wie werden künftig Grenzwerte für die Reinigungsvalidierung berechnet?
- Worauf ist aus technischer Sicht beim Design von Anlagen, Räumlichkeiten und Lüftung zu achten?

## Zielgruppe

Zielgruppe dieser Veranstaltung sind Fachkräfte aus dem Betrieb und der Ingenieurtechnik, sowie die Verantwortlichen der Qualitätssicherung, die bei der Herstellung hochaktiver Substanzen den neuen GMP-Anforderungen hinsichtlich Kreuzkontamination gerecht werden müssen.

## Programm

### Die neuen EU GMP-Vorgaben: Kreuzkontaminationen aus behördlicher Sicht

---

- Rechtliche Aspekte
- Bedeutung der Neuerungen in den Kapitel 3.6 und 5.17-21 des EU GMP-Leitfadens
- Risikomanagement für Kontaminationen nach ICH
- Prävention durch geeignetes Design
- Kontaminationsschutz
- Erfahrungen aus der Inspektionspraxis

### Grundlagen der toxikologischen Gefahrenanalyse, Berechnungsgrundlagen

---

- Arbeitstoxikologische Stoffbewertung: Arbeitsplatzgrenzwerte und Kategorisierungssysteme
- Definitionen ADE, PDE, NOEL, LOEL, OEB, OEL
- GMP vs Arbeitssicherheit
- Einteilung von Stoffen in Gefährdungskategorien
- Wie hängen Arbeitsplatzgrenzwerte mit Patientensicherheit zusammen?
- Das Prinzip "permitted daily exposure" PDE
- Beurteilung der Qualität von Substanzdaten
- Korrekturfaktoren zum Füllen von Datenlücken

### Risiken der Kreuzkontamination durch Schwachstellen im Facility- und Lüftungsdesign

---

- Mögliche Quellen der Kreuzkontamination
- Festlegung reinraumtechnischer Betriebsparameter
- Kontamination durch typische Designfehler
- Schwachstellen im Material – und Personalfluss
- Schwachstellen der Lüftungstechnik
  - Frischluft- versus Umluftsysteme
  - Staubabsaugung
  - Filtersysteme
- Technische Möglichkeiten der Fehlersuche

### Risiken der Kreuzkontamination durch Schwachstellen im Anlagendesign

---

- Reinigbarkeit von Anlagen als Schlüssel zur Vermeidung von Kreuzkontamination
- In-line Reinigbarkeit? - Reinigbarkeit für Teile, die zerlegt werden?
- Bedeutung der Entleerbarkeit (Kreuzkontamination durch Produkt- und Reinigungsmittelreste)
- Spaltfreies und tottraumfreies Design von Anlagenteilen
  - Komponenten (Verbindungen, Ventile, Pumpen, Sensoren)
  - Misch- und Ansatzbehälter, Bioreaktoren

- Kreuzkontamination durch mangelnde technische Betreuung
  - Mechanische und chemische Einflüsse auf Änderungen der „Anlagenqualität“
  - Verschlechterung der Oberflächengüte
  - Verschleiß von statischen und dynamischen Dichtungen

### Sichere Reinigung auf ein sicheres Niveau - Wieviel Kreuzkontamination ist erlaubt?

- Reinigungsvorgänge - Ursache hoher Expositionen
- Reinigung zum Patientenschutz – Beherrschen der Cross-Contamination
- Alte und neue Ansätze zur Festlegung von GMP-Reinigungs-Validierungskriterien
- Vorgaben der neuen EMA Guideline zum risikobasierten Ansatz bei der Festlegung von Grenzwerten (PDE)
- RiskMaPP in der GMP-Anlagenreinigung
- Konkrete Beispiele

#### Workshop

#### Berechnung von Grenzwerten für die Reinigungsvalidierung nach der neuen EMA Guideline *Dr. Andreas Flückiger*

Im Workshop lernen Sie, wie die neue Guideline praktisch umgesetzt wird. Anhand von Beispielen berechnen Sie stoffspezifische Grenzwerte, auch ADE (Acceptable Daily Exposure) oder PDE (Permitted Daily Exposure) genannt: Hierzu erlernen Sie die Bestimmung des korrekten Ausgangspunkts der Berechnung, des NOEL (No-observed-effect-level) sowie den Einsatz von Korrekturfaktoren.

### Praktische Umsetzung der Anforderungen im Betrieb

- Wie wirken sich die Änderungen im EU Recht auf bestehende Anlagen und Prozesse aus?
- Umgang mit Altdaten und Datenlücken
- Wie werden Entscheidungen für den dedizierten oder multipurpose Einsatz von Räumen und Ausrüstung künftig getroffen und dokumentiert?
- Beispiele

## Referenten



#### **Ulrich Bieber**

Herr Bieber war ab 1990 bei Boehringer Ingelheim Pharma tätig – von 1994 bis 1998 als GMP-Beauftragter, dann als Leiter der Funktionseinheit GMP-Engineering. Seit 2006 ist er freiberuflich im GMP-Bereich tätig.



#### **Dr. Andreas Flückiger** **F. Hoffmann-La Roche AG**

Herr Dr. Flückiger ist Arbeitsmediziner und leitet den Bereich Gesundheitsschutz im Roche-Konzern seit über 20 Jahren. Er ist in leitenden Rollen in zahlreichen internationalen Gremien aktiv, wie z.B. bei der Schweizerischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin, der International Association for Occupational and Environmental Health in the Chemical Industry (Medichem) und im Scientific Committee of the European Council for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC).



#### **Dr. Ing. Gerhard Hauser** **Ehemals TU München, Mitglied der European Hygienic Engineering and Design Group (EHEDG)**

Dr. Hauser war Senior Ingenieur am Lehrstuhl für Maschinen- und Apparatekunde der TU München. Er ist Mitglied der Mitglied der European Hygienic Engineering and Design Group (EHEDG) und ist Fachmann für die Ermittlung der Reinigbarkeit von Anlagen. Er hält Vorlesungen über Hygienic Design an der TU Karlsruhe.



#### **Dr. Michael Hiob** **Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein**

Der promovierte Apotheker M. Hiob ist Referent im Ministerium und u. a. für die Aufsicht über die GMP-Überwachung zuständig. Er war über zehn Jahre Leiter der Expertengruppe Qualifizierung/Validierung und ist Koautor des Aide Memoires "Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle". Darüber hinaus ist er in internationalen Gremien tätig, unter anderem als Experte bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).



#### **Peter Mungenast,** **Merck KGaA, Darmstadt**

Studium in Biologie und Chemie an der Uni in Karlsruhe. Anschließend in verschiedenen Funktionen bei Merck KGaA. Seit 1996 im Bereich Quality Assurance zuständig für Reinigungsvalidierungen, Training und andere Projekte. Herr Mungenast ist zudem Mitglied in der Cefic/APIC Cleaning Validation task force.

Absender

Anmeldung/Bitte vollständig ausfüllen

### Cross Contamination

9./10. Juni 2015, Heidelberg

Titel, Name, Vorname

Abteilung

Firma

Telefon / Fax

E-Mail (bitte angeben)

Bitte reservieren Sie \_\_\_\_\_ EZ \_\_\_\_\_ Anreise am \_\_\_\_\_ Abreise am \_\_\_\_\_

CONCEPT HEIDELBERG  
Postfach 10 17 64  
Fax 06221/84 44 34

D-69007 Heidelberg

Ich kann leider nicht teilnehmen und bestelle hiermit die Veranstaltungsdokumentation zum Preis von € 280,- zzgl. MwSt. und Versand.

Allgemeine Geschäftsbedingungen

Bei einer Stornierung der Teilnahme an der Veranstaltung berechnen wir folgende Bearbeitungsgebühr:

- Bis 2 Wochen vor Veranstaltungsbeginn 10 % der Teilnehmergebühr.

- Bis 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 50 % der Teilnehmergebühr.

- Innerhalb 1 Woche vor Veranstaltungsbeginn 100 % der Teilnehmergebühr.

Selbstverständlich akzeptieren wir ohne zusätzliche Kosten einen Ersatzteilnehmer. Der Veranstalter behält sich Themen- sowie Referentenänderungen vor. Muss die Veranstaltung seitens des Veranstalters aus organisatorischen oder sonstigen Gründen abgesagt werden, wird die Teilnehmergebühr in voller Höhe erstattet.

**Zahlungsbedingungen:** Zahlbar ohne Abzug innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der Rechnung.

**Bitte beachten Sie:** Dies ist eine verbindliche Anmeldung. Stornierungen bedürfen der Schriftform. Die Stornogebühren richten sich nach dem Eingang der Stornierung. Im Falle des Nicht-Erscheins auf der Veranstaltung ohne vorherige schriftliche Information werden die vollen Seminaregebühren fällig. Die Teilnahmeberechtigung erfolgt nach Eingang der Zahlung. Der Zahlungseingang wird nicht bestätigt. (Stand Januar 2012)

**Datenschutz:** Mit meiner Anmeldung erkläre ich mich einverstanden, dass Concept Heidelberg meine Daten für die Bearbeitung dieses Auftrages nutzt und mir dazu alle relevanten Informationen übersendet. Ausschließlich zu Informationen über diese und ähnlichen Leistungen wird mich Concept Heidelberg per Email und Post kontaktieren. Meine Daten werden nicht an Dritte weitergegeben (siehe auch Datenschutzbestimmungen unter [http://www.gmp-navigator.com/hav\\_datenschutz.html](http://www.gmp-navigator.com/hav_datenschutz.html)). Ich kann jederzeit eine Änderung oder Löschung meiner gespeicherten Daten veranlassen.

### Termin

Dienstag, 9. Juni 2015,  
09.00 bis ca. 18.00 Uhr  
(Registrierung und Begrüßungskaffee  
08.30 bis 09.00 Uhr)  
Mittwoch, 10. Juni 2015,  
08.30 bis ca. 15.45 Uhr

### Veranstaltungsort

NH Heidelberg  
Bergheimer Strasse 91  
69115 Heidelberg  
Telefon 06221 - 1327 0  
Fax 06221 - 1327 100

### Teilnehmergebühr

€ 1.190,- zzgl. MwSt. schließt zwei Mittagessen sowie Getränke während der Veranstaltung und in den Pausen ein. Zahlung nach Erhalt der Rechnung.

### Anmeldung

Per Post, Fax, E-Mail oder online im Internet unter [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com).

Um Falschangaben zu vermeiden, geben Sie uns bitte die genaue Adresse und den vollständigen Namen des Teilnehmers an.

Zimmerreservierungen innerhalb des Zimmer-Kontingentes (sowie Änderungen und Stornierungen) nur über CONCEPT möglich. Sonderpreis: Einzelzimmer inkl. Frühstück € 124,-.

### Haben Sie noch Fragen?

#### Fragen bezüglich Inhalt:

Dr. Robert Eicher (Fachbereichsleiter),  
Tel. 06221/84 44 12,  
E-Mail: [eicher@concept-heidelberg.de](mailto:eicher@concept-heidelberg.de).

#### Fragen bzgl. Reservierung, Hotel, Organisation etc.:

Frau Jessica Stürmer (Organisationsleitung),  
Tel. 06221/84 44 43,  
E-Mail: [stuermer@concept-heidelberg.de](mailto:stuermer@concept-heidelberg.de).

### Organisation

CONCEPT HEIDELBERG  
P.O. Box 10 17 64  
D-69007 Heidelberg  
Telefon 0 62 21/84 44-0  
Telefax 0 62 21/84 44 34  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
[www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)