

# Pharma Congress

# 2023

Jubiläumsausgabe 25 Jahre PharmaCongress | 28.3.-29.3.2023 | Wiesbaden



- **Containment**

Wieviel Containment ist nötig und wieviel ist möglich?

- **Prozessanlagen**

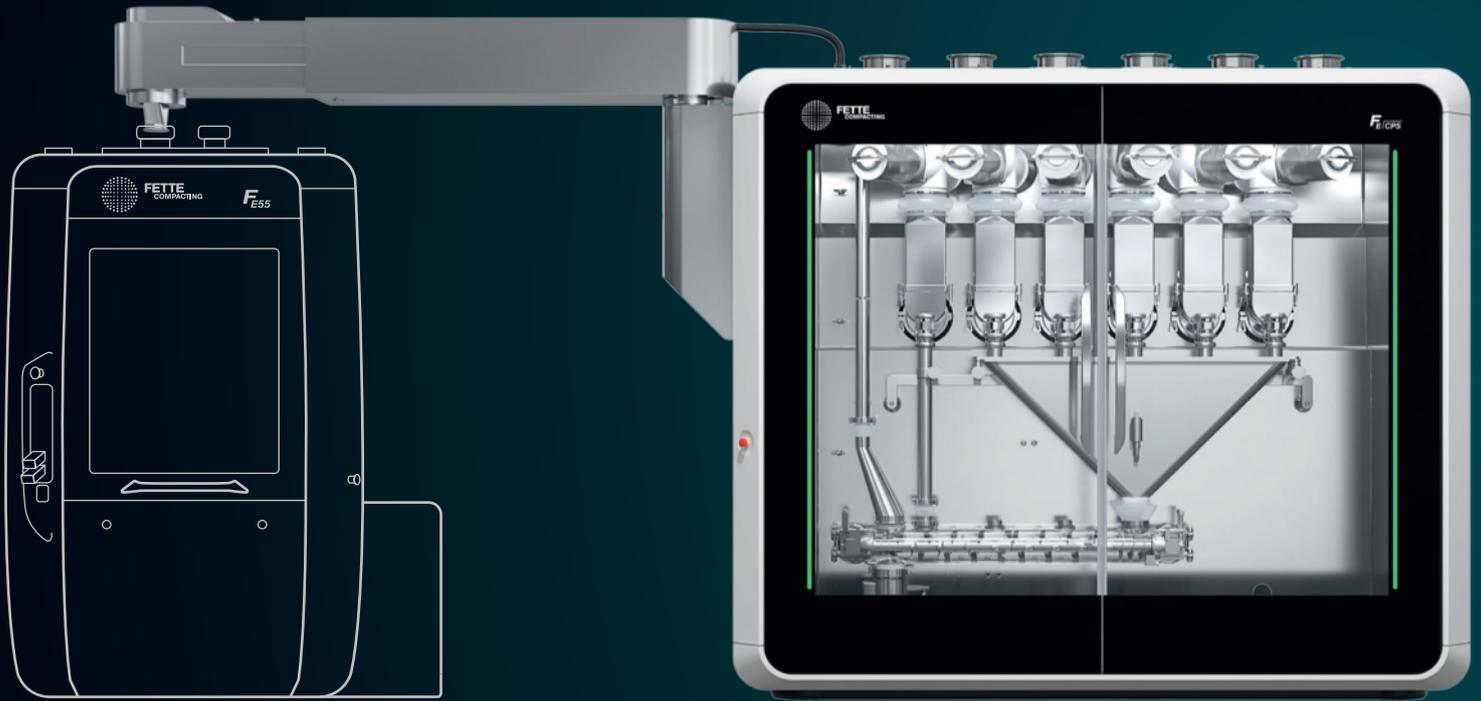
Die Qualität des Aseptikprozesses beginnt im Design

- **ATMP-Herstellung**

Prozesstransfer in eine geschlossene Isolator-Technologie

- **Kontaminationskontrollstrategie (CCS)**

Ein handhabbares Steuerungstool



# THE NEW FE CPS CONTINUOUS MANUFACTURING REINVENTED

Discover how Continuous Manufacturing can be compact, fast, flexible, easy to use and efficient. The FE CPS offers standardized and widely applicable Continuous Manufacturing technology.

Visit our website for more information:

[fette-compacting.com](https://fette-compacting.com)



**FETTE  
COMPACTING**  
be efficient

<b>Wolfgang Heimes</b> PharmaCongress: Seit 25 Jahren am Puls der Industrie .....	2
<b>Christopher Muschiol</b> Sichere Containmentstrategien .....	4
<b>Ann-Kathrin Nedele, Martin Melzer</b> Die Kontaminationskontrollstrategie (CCS) als Steuerungstool .....	8
<b>Marie-Christin Engelsberg</b> Anwendungsbezogener Ansatz für den aseptischen Transfer .....	14
<b>Jule Kristin Hucke, Miriam Ritter</b> Sicherer und steriler Transfer mit minimalem Bedieneingriff .....	18
<b>Martin Glättli</b> Prozestransfer offener ATMP-Herstellung in eine geschlossene Isolator-Technologie .....	22
<b>Katja Pietruska, Gerald Mathe</b> Qualität des Aseptikprozesses beginnt im Prozessanlagen-Design .....	26
<b>Lorenz Egli</b> Optimum Cleaning of Equipment after Production of API & HPAPI .....	34
<b>Philippe Sporen</b> Neue Füll- & Verschleißmaschine für kleine Chargen .....	38
<b>Aida Hasani, Detlef Behrens, Frank E. Runkel</b> Nutzung vorhandener Lüftungsanlagen .....	42
<b>Produkte</b> .....	46

Verlag: ECV – Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Bändelstockweg 20, 88326 Aulendorf, Deutschland. GF: Lara Wohlrab, Andreas Gerth. Eingetragen: Handelsregister Ulm HRB 600174. Tel. +49 (0)7525 / 940-0, Fax +49 (0)7525 / 940-180. E-Mail: [redaktion@ecv.de](mailto:redaktion@ecv.de). [www.ecv.de](http://www.ecv.de).

Redaktion: Redaktionsleitung Andreas Gerth (V.i.S.d.P.), Tel. +49 (0)7525 / 940-103. Redaktion Jennifer Trapp, Tel. +49 (0)7525 / 940-124. Sekretariat Vanessa Dobler, Tel. +49 (0)7525 / 940-159

Anzeigen: Anzeigenverkaufsleitung / Projektverantwortung, Lara Wohlrab, Tel. +49 (0)7525 / 940-134. E-Mail: [anzeigen@ecv.de](mailto:anzeigen@ecv.de)

Grafische Gestaltung: rdz GmbH, Industriestraße 12, 53721 Siegburg, Deutschland. Tel. +49 (0)2241 / 945 200-0. E-Mail: [info@rdz-data.de](mailto:info@rdz-data.de). [www.rdz-data.de](http://www.rdz-data.de)

Druck: Holzmann Druck GmbH & Co. KG, Gewerbestraße 2, 86825 Bad Wörishofen, Deutschland. Tel. +49 (0)8247 / 993-0. E-Mail: [contact@holzmann-druck.de](mailto:contact@holzmann-druck.de). [www.holzmann-druck.de](http://www.holzmann-druck.de)

Urheber- und Verlagsrechte: Sämtliche in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge genießen urheberrechtlichen Schutz. Kein Teil der Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form vervielfältigt, verbreitet oder sonst verwertet werden oder in eine für Maschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Insbesondere ist jede Digitalisierung, Speicherung und Nutzung in und durch elektronische Datenbanken jeder Art untersagt.

Haftung: Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben sowie für eventuelle Satz- oder Druckfehler keine Haftung.

Warenzeichen: Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

# PharmaCongress: Seit 25 Jahren am Puls der Industrie

Was ursprünglich als Pharmatechnik-Konferenz begann, ist bis heute zum wichtigsten internationalen Branchentreffpunkt der pharmazeutischen Industrie gewachsen. Schon 1989 konzentrierte sich die 1. Pharmatechnik-Konferenz auf das Thema GMP-/FDA-gerechtes Anlagendesign und fand großen Zuspruch.

## Die Anfänge des PharmaCongress

Ab 1998 entstand um die Pharmatechnik-Konferenz herum der erste Pharma-Kongress – mit weiteren Konferenzen und einer großen Fachausstellung. Der neue Pharma-Kongress Produktion & Technologie zog 2006 von Berlin in den Congress Center Rosengarten in Mannheim (Abb. 1). In 3 parallelen Fachtagungen und einer Fachausstellung diskutierten über 20 Referenten und rund 300 Teilnehmer die aktuellen Trends im Umfeld der pharmazeutischen Produktion. Auch der kostenfreie Besuch der Fachausstellung mit 42 Ausstellern war möglich.

Der neue Kongress war schon in seinem ersten Jahr am neuen Standort auf große Resonanz gestoßen.

Folglich präsentierten sich 2009 schon über 50 Aussteller. Und auch die Teilnehmerzahlen wiesen eine deutliche Steigerung auf: An den 3 Konferenzen nahmen bereits über 350 Teilnehmer sowie Besucher der Fachausstellung teil. Mehr als zuvor standen in der Pharmatechnik-Konferenz Projekte in den Bereichen Wirkstoffe, Pharmaproduktion und Verpackung im Mittelpunkt – vorgestellt durch die jeweiligen Betreiber.

Der Pharma-Kongress Produktion & Technik war so groß geworden, dass die Räumlichkeiten in Mannheim nicht mehr ausreichten, auch im Hinblick auf die weitere Entwicklung des Kongresses. Für das Jahr 2010 wurde der Kongress deshalb ins Congress Centrum des Swissôtel in Neuss bei Düsseldorf verlegt und das erfolgreiche Konzept überarbeitet und erweitert. Statt der bisher 3 sollte es 5 Konferenzen geben. Eine dieser Konferenzen sollte außerdem ein internationales Publikum ansprechen. Auch die Fachausstellung bekam mehr Platz. Dazu waren Kongress-Teilnehmer durch günstige Tagestickets nicht mehr wie bisher an eine Konferenz gebunden, sondern konnten jederzeit zwischen den Konferenzen wechseln.

## Der PharmaCongress wird international

Schon bei der Vorstellung des neuen Konzepts 2009 übertraf der Zuspruch die Erwartungen bei weitem. Selbst mit einer über 40 % vergrößerten Ausstellungsfläche war die Ausstellung vor Jahresende komplett ausgebucht. Aus den 5 Konferenzen waren 7 geworden – mit 2 internationalen Konferenzen, die zusammen mit dem langjährigen Partner, der European Compliance Academy (ECA) organisiert wurden. Durch die mittlerweile über 70 Aussteller sowie eine neue Pharmawasser-Sonderschau wurde auch die Ausstellung noch interessanter – und durch die beiden internationalen Konferenzen und die Öffnung für internationale Aussteller auch für ein Fachpublikum über den deutschsprachigen Raum hinaus. Dazu kam das erweiterte Pharma-Technologie-Forum mit über 20 Vorträgen, in dem Aussteller sich und ihre Produkte und Services in Kurzvorträgen vorstellen konnten. Das Forum hatte sein Debüt 2009 und wurde überaus gut angenommen.

## Der PharmaCongress wächst auf über 1 000 Besucher

Mit der Überarbeitung des Pharma-Kongresses hatte Concept Heidelberg ins Schwarze getroffen: Zum ersten Mal vereinte der Branchentreff 7 Konferenzen und brachte fast 75 Aussteller auf der Fachausstellung zusammen. Das neue Pharma-Technologie-Forum sowie ein neues Anmeldekonzept mit kostengünstigen Tagestickets überzeugten



Abbildung 1: Pharma-Kongress 2008 in Mannheim (Quelle aller Abbildungen: Concept Heidelberg).

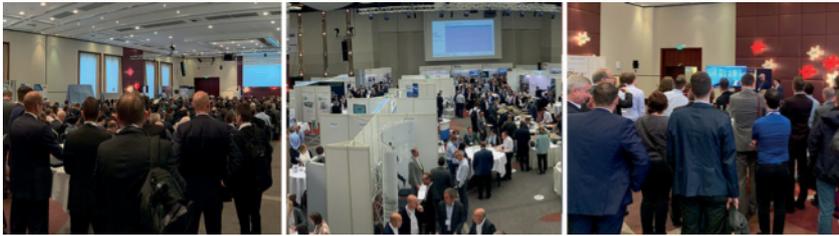


Abbildung 2: Pharma-Kongress 2019–2022 in Neuss.

die erstmals über 1 000 Teilnehmer, Aussteller und Besucher.

Der neue Standort und das neue Konzept trugen maßgeblich dazu bei, dass sich der Pharma-Kongress schnell zum führenden Branchentreff Europas entwickelte. So diskutierten 2012 erstmals über 1 200 Teilnehmer aus 25 Ländern aktuelle Trends und nahmen in den 8 hochkarätigen Konferenzen und der Fachmesse mit über 80 Ausstellern die Gelegenheit zum ausführlichen Austausch wahr.

2 weitere Neuheiten wurden 2014 eingeführt: Podiumsdiskussionen und Live-Demos. Diese Demonstrationen erlaubten Ausstellern erstmals, ihre Prozesstechnik und Lösungen für konkrete Probleme noch greifbarer und den Austausch noch lebhafter zu gestalten.

Auch am neuen Standort wuchs der Pharma-Kongress stetig weiter – auf 10 parallele GMP-Konferenzen im Jahr 2016 und regelmäßig über 1 000 Teilnehmer sowie über 90 Aussteller auf der PharmaTechnica. Aber auch trotz wesentlich erweiterter Ausstellungsfläche landeten seither Jahr für Jahr etliche Aussteller auf der Warteliste.

### Die Coronapandemie erfordert Veränderung – der PharmaCongress findet online statt

Erst 2020 erfuhr diese stetige Entwicklung einen deutlichen Einschnitt. Die weltweite Coronapandemie zwang Concept Heidelberg als Ausrichter, den Pharma-Kongress 2020 zunächst zu verschieben

und dann abzusagen. Um Teilnehmern dennoch einen Austausch zu ermöglichen und Ausstellern eine Plattform zur Präsentation zu geben, wurden Kongress mit Konferenzen und die PharmaTechnica in den September verschoben und ins Internet verlegt – mit großem Erfolg. Insgesamt loggten sich 850 Teilnehmer zu den Live-online-Konferenzen und zum Besuch der virtuellen Ausstellung PharmaTechnica mit rund 30 Ausstellern ein. Auch das eigens geschaffene PharmaTechnica-Forum am dritten Tag, in dem Aussteller ihre neuesten Entwicklungen in Pharmatechnologie und -produktion in über 20 Präsentationen erläuterten, wurde vielfach wahrgenommen.

Erst 2022 konnte der international bekannte Branchentreff nach 2 Jahren Online-Konferenzen und virtueller Ausstellung wieder zu seiner gewohnten Form zurückfinden: Vor Ort in Neuss/Düsseldorf (Abb. 2), mit über 70 Ausstellern in der PharmaTechnica sowie mit 4 Konferenzen, in denen wieder über 50 Referenten sowie rund 1 000 Teilnehmer die aktuellen Trends der Industrie diskutierten.

### Starkes Wachstum und der Wechsel nach Wiesbaden

Um das weitere Wachstum des Kongresses zu ermöglichen und Ausstellern der PharmaTechnica mehr Ausstellungsfläche und weitere Möglichkeiten der Präsentation zu bieten sowie weitere Aussteller aufnehmen zu können, wurde er-

neut ein Standortwechsel beschlossen. Der neue PharmaCongress mit PharmaTechnica Expo wird 2023 erstmals im RheinMain Congress-Center (rmcc) in Wiesbaden stattfinden. Zum 25. Jubiläum des Events werden einige Neuheiten eingeführt: In der Nordhalle des Messezentrums mit 4 600 m<sup>2</sup> Ausstellungsfläche finden knapp 110 Aussteller Platz und können auch größere Exponate präsentieren. Außerdem werden auch die bewährten Live-Demos Teil des neuen Kongresses sein – allerdings in anderer Form. Die Demonstrationen der Aussteller sollen Besuchern noch mehr die Möglichkeit geben, die Technologie in einer echten Performance zu erleben und zu erfahren. Ein neues Online-Forum erlaubt es Ausstellern, Videopräsentationen einzustellen, mit denen sich Kongress-Teilnehmer sowie Fachbesucher jederzeit einen Überblick über die Produkte und Services verschaffen und ein Bild machen können, was sie auf der kommenden PharmaTechnica erwartet. Damit werden PharmaCongress & PharmaTechnica zu einem „365/2 Event“, einer idealen Kombination aus 365 Tagen online und 2 Tagen vor Ort. Unter dem Motto *users#sharing challenges and solutions in practice* stehen am 28./29. März 2023 wieder über 70 Vorträge und bewährte Case Studies von renommierten Pharmaunternehmen im Mittelpunkt der 7 hochkarätigen Konferenzen, der fachliche Austausch und das persönliche Networking in PharmaTechnica Expo... und selbstverständlich auch beim Get-together des großen und beliebten Social Events.

**PharmaCongress & PharmaTechnica 2023**  
28./29. März 2023  
Veranstaltungsort:  
RheinMain CongressCenter  
Friedrich-Ebert-Allee 1  
65189 Wiesbaden  
[www.pharma-congress.com](http://www.pharma-congress.com)

# Sichere Containmentstrategien

Wieviel Containment ist nötig und wieviel ist möglich?

Christopher Muschiol • HET Filter GmbH, Altenstadt

Korrespondenz: Christopher Muschiol, HET Filter GmbH, Dieselstraße 1, 63674 Altenstadt; E-Mail: cmuschiol@het-filter.de

## Zusammenfassung

Immer dort, wo Produktionsleistung und -effektivität auf Arbeits-, Gesundheits- und Umweltschutz treffen, kann es zu Spannungen kommen. Gerade in Bereichen, in denen ein Risiko nicht sofort erkannt werden kann, weil Belastungen mit gefährdenden Stoffen nicht dauerhaft und nicht sichtbar sind oder die Einstufung des Gefahrenpotenzials nicht hoch ist, stellt sich die Frage nach den richtigen Schutzmaßnahmen. Schnell werden dann temporäre, persönliche Schutzmaßnahmen herangezogen, welche im ersten Moment ein Gefühl von Sicherheit erzeugen und die Person auch im ausreichenden Maße schützen. Jedoch sind diese Maßnahmen Teil rückwirkender Risikobetrachtungen und nicht als konsequente Schutzmaßnahme zu sehen.

Dieser Fachbeitrag beschäftigt sich mit der Frage, wie viel Containment nötig und wie viel Containment möglich ist und wie in der Praxis damit umgegangen wird bzw. werden sollte.

Wer pharmazeutische Herstellprozesse plant, kommt nicht um die Tatsache herum, eine Containmentstrategie aufzubauen. Hier werden die verarbeiteten Stoffe und Prozesse ganz genau in Bezug auf Exposition im entsprechenden Umfeld sowie Kontakt mit Menschen betrachtet, kategorisiert und gemäß dem STOP-Prinzip (Abb. 1) mit Schutzmaßnahmen versehen. Dies ist, neben der Anwendung der Guten Herstellungspraxis (GMP), unumgänglich und spätestens seit dem Stichwort Kreuzkontamination eng miteinander verwoben. Für Neuprojekte und Planungen von Produktionen und Prozessen wird hier in den allermeisten Fällen gemäß den einschlägigen Vorschriften, Normen und Richtlinien vorgegangen und entsprechende Maßnahmen werden folgerichtig umgesetzt. Durch immer neue Entwicklungen von Wirkstoffen, welche schon in geringsten

Mengen Wirkung auf den Körper verursachen, werden Occupational-Exposure-Limit(OEL)-Werte immer niedriger und die Anforderungen steigen, gerade in Research- & Development(R&D)-Bereichen in den Nanogramm pro Kubikmeter Bereich. Die Weiterentwicklung von Schutzsystemen und technischen Lösungen erfüllt i. d. R. die steigen-

den Anforderungen. Doch gerade bestehende Anlagen und Herstellprozesse, welche sich den steigenden Anforderungen der Containmentlevels stellen müssen, stehen vor größeren Herausforderungen. Für die Betreiber der herstellenden Betriebe bedeutet dies entweder nach- bzw. umrüsten oder neue Lösungen, die dem Stand der Technik entsprechen, zu implementieren. Im Herstellbereich selbst sind diese Optionen relativ realistisch umsetzbar und durch modulare Raumkonzepte ist dies sogar während der regulären Herstellung von Arzneimitteln möglich. Doch reicht es nicht aus „nur“ den Herstellprozess anzupassen und die hier verwendeten Prozesse und Maschinen auf den entsprechenden Stand zu bringen. Auch periphere Prozesse wie Lüftungskonzepte, Entstaubung, Materialtransport und Reinigung sind gemäß den neuen Anforderungen umzustellen.

Die Herausforderung, mit der sich Betreiber in diesem Fall beschäfti-



Abbildung 1: STOP-Prinzip: Diese Schutzmaßnahmen sind in der entsprechenden Reihenfolge anzuwenden, da nur so eine Beeinträchtigung des Menschen am geringsten ist (Quelle aller Abbildungen: HET Filter GmbH).

gen müssen, richtet sich dann nicht nur an die direkten Herstellbereiche, sondern an alle Bereiche, wo die verarbeiteten Stoffe auftreten. Das sind dann die Technikbereiche (oder auch Schwarzbereiche) in denen sich Filter, Pumpen usw. befinden. Hier sind Geräte implementiert, welche z. T. mehrere Jahrzehnte im Einsatz sind und somit nicht den aktuellen Standards entsprechen, jedoch aber hochpotente Stoffe ver- oder bearbeiten.

## Filtersysteme

Filtersysteme, welche für die Entstaubung von Tablettenpressen oder Kapselfüllern eingesetzt werden, nehmen die verarbeiteten Stoffe auf und sammeln diese in Abfallbehältern. Diese müssen sicher und verschlossen vom Gerät getrennt und entsorgt werden. Da diese Filtersysteme i. d. R. nicht spezifisch an einer einzigen Herstellmaschine angeschlossen sind, sondern als sog. Sammelentstauber eingesetzt werden, muss man sich hier mit einer Vielzahl unterschiedlicher Stoffe, welche aus Hilfs- und Wirkstoffen bestehen, beschäftigen. Daher muss im Rahmen einer Risikobetrachtung der bestehenden Abluftgeräte und -prozesse erfasst werden, welche Stoffe im Filtersystem ankommen. Demnach sollte ein Schutzkonzept ausgelegt werden, welches für den kritischsten Stoff spezifiziert ist. Dieses Schutzkonzept erfasst den Betrieb des Filtersystems selbst, aber auch Wartungstätigkeiten wie Filter- und Austragswechsel. Gerade bei solchen Tätigkeiten sind größere Mengen Staub zu erwarten, was entsprechende Schutzmaßnahmen erfordert, um nicht in den Kontakt mit den Stoffgemischen zu kommen. Eine Annahme von Wirkstoffkonzentrationen im Gemisch und deren Verdünnung wie in den Herstellprozessen ist nicht ratsam, da eine Vermischung der Stoffe im Absaugprozesse i. d. R. nicht homogen verläuft und in diesem Zusammenhang nicht kontrolliert ist.

## Persönliche Schutzausrüstung

Neben den technischen Schutzmaßnahmen, die ein solches Gerät erfüllen sollte, müssen auch Bediener und Wartungspersonal entsprechend sensibilisiert werden. Da in den Technikbereichen die GMP-Richtlinien nicht die gleiche Anwendung finden wie in den Herstellbereichen, ist gerade die Gefahr beim Personal, in Ermangelung von Schulungen mit gefährlichen Substanzen, als kritisch einzustufen und die Notwendigkeit technischer Lösungen höher zu priorisieren. Die Entscheidung auf persönliche Schutzausrüstung zurückzugreifen, dient nicht dem Zweck der Containmentstrategie und soll nicht als primäre Schutzmaßnahme Anwendung finden. Zum Einem kann es passieren, dass persönliche Schutzausrüstung nicht richtig angewendet wird bzw. während der Verwendung zerstört wird. Zum anderen ist persönliche Schutzausrüstung für die entsprechende Person körperlich anstrengend und sollte nicht lange getragen werden. Die Schutzausrüstung für Mitarbeiter, welche Tätigkeiten an staubhaltigen Prozessen ausführen, besteht meistens aus luftdichten Einwegoveralls, Schutzhauben mit integrierter Belüftung sowie Gummihandschuhen und Stiefeln bzw. Überstiefeln. Da es keine bekannten gesetzlichen Vorgaben gibt, wie lange eine solche Schutzausrüstung getragen werden darf bzw. wie lange eine solche körperliche Belastung dem Mitarbeiter zuzumuten ist, sind die Betreiber leider selbst darauf angewiesen Studien und Vorgaben hierüber auszuführen.

Darüber hinaus schützt persönliche Schutzausrüstung immer nur die Person in dem Moment, in dem sie eine entsprechende Tätigkeit ausführt. Personen im Umfeld, auch nach der ausgeführten Tätigkeit, werden nicht geschützt. Zudem ist die Reinigung von Technikbereichen im Anschluss an Tätigkeiten, welche Expositionen verursacht haben, so

gut wie unmöglich. Gerade für Stoffe mit hohen OEL-Werten, welche als schwebende, für das menschliche Auge nicht sichtbare Partikel, im Raum verbleiben, besteht eine hohe Gefahr für Mensch und Umwelt.

## Technische Gebäudeausrüstung

Für die Betrachtung von bestehenden Geräten in pharmazeutischen Herstellprozessen, gerade im Bereich der technischen Gebäudeausrüstung, bestehen in diesem Zusammenhang jedoch Möglichkeiten der nachträglichen Optimierung. Neben der Anschaffung von Neugeräten, werden sog. technische Containmentbereiche für kritische Geräte geschaffen, welche ein sekundäres Containment bilden. Diese können, ähnlich wie Reinräume im Herstellbereich, mit Lüftungskonzepten ausgestattet und leicht zu reinigen sein, jedoch nicht den GMP-Anforderungen wie im Herstellbereich unterliegen. Voraussetzung ist, dass ein primäres Containmentkonzept bereits vorliegt und das jeweilige Gerät mit technischen Schutzmaßnahmen ausgestattet ist. Durch sog. Safe-Change-Technologien mit passenden Folienverschlussystemen für Filter- und Staubaustragswechsel können primäre Containments sicher eingehalten werden und sorgen dafür, dass persönliche Schutzausrüstung nicht Teil des Schutzkonzeptes ist.

Darüber hinaus ist es ratsam die Philosophie zu verfolgen, dass Stoffe am Ort der Herstellung bzw. Ver- und Bearbeitung bleiben sollten und nicht in Technikbereiche „verschleppt“ werden (Abb. 2). Es gibt Filtersysteme, welche aufgrund ihrer geringen Aufstellfläche und leichten Reinigbarkeit im Herstellbereich positioniert werden können. Der große Vorteil ist die spezifische Entstaubung des Prozesses. Dies sorgt für mehr Prozesssicherheit in der Abluft und für ein zielgerichtetes Containment, welches auf die



Abbildung 2: Gefahren in Form gefährlicher Stoffe werden in den Technikbereich „verschleppt“.

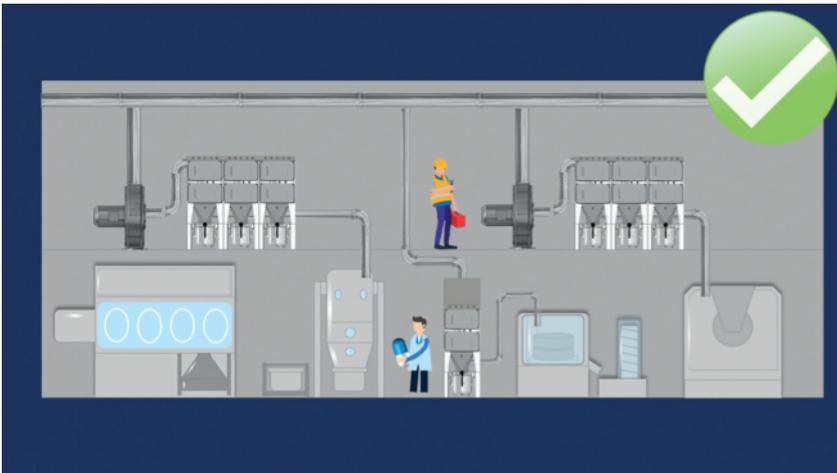


Abbildung 3: Herstellbereich und Technikbereich wird gezielt in Containmentstrategie einbezogen.



Abbildung 4: Filtersystem als Wandeinbau im Herstellbereich.

Gegebenheiten des Herstellprozesses ausgerichtet ist.

Kompakte Filtersysteme mit integrierten Lösungen zu endständigen Filtern, Explosionsschutz und dem notwendigen Containment sorgen, wenn sie auf das pharmazeutische Umfeld ausgelegt sind, für höhere Verfügbarkeit, Sicherheit und können im Ernstfall im kontrolliertem Herstellbereich gereinigt werden (Abb. 3).

Eine attraktive Alternative ist die Variante des Wandeinbaus, welcher auch bei Entstaubern möglich ist. Hier werden alle Bedien- und Wartungstätigkeiten vom kontrolliertem Herstellbereich aus getätigt, da die Bedienseite in diesen zeigt. Der

Entstauber selbst steht im angrenzenden Technikbereich. Dadurch wird Platz und Reinigungsaufwand gespart (Abb. 4).

## Schnittstellen

Neben den Geräten zur Herstellung und der zugehörigen technischen Ausrüstung dieser, sind auch die Schnittstellen dazwischen eine wichtige Betrachtung, um Containment, auch über längere Zeiträume, aufrechtzuerhalten sowie um Kreuzkontamination zu vermeiden. Lüftungsleitungen führen kritische Stoffe über mehrere Hundert Meter für viele Jahre. Produktwechsel, Austausch von Geräten und Änderungen von Produktionsprozessen sorgen dafür, dass in diesen Leitungen Stoffe verbleiben, die nur mit sehr hohem Aufwand erfasst und entsorgt werden können. Der sichere Transport von Stäuben und Partikeln in Rohrleitungen ist nur gewährleistet, wenn entsprechende Strömungsgeschwindigkeiten eingehalten werden. Prozessänderungen oder Austausch von Geräten und Maschinen verursachen, dass diese Strömungsgeschwindigkeiten oft nicht mehr eingehalten werden. Hinzu kommt, dass die Stoffe durch hygroskopische oder anhaftende Eigenschaften an den Rohrwandungen verbleiben. Eine entsprechende Risikobetrachtung sollte daher eine effektive Reinigung der Rohrleitungen im eingebauten Zustand oder eine sichere Demontage mit anschließender Reinigung berücksichtigen. Dies dient ohnehin der Funktion eingebauter anderer Schutzsysteme wie Explosionsrückschlagklappen, Sensoren oder anderer Armaturen.

Die Frage auf eine korrekte und sichere Herstellung von Medikamenten in Bezug auf einzuhaltenes Containment führt demnach nicht dazu, nur den direkten Herstellbereich zu betrachten, sondern auch die Schnittstellen sowie die Peripheriegeräte zur Herstellung. Hier sind ebenfalls Personen involviert und einem entsprechenden

Gefährdungspotenzial ausgesetzt. Im Rahmen von Überprüfungen des eingesetzten Containments sind diese daher in ihrer Verwendung Expositionsmessungen (Standardized Measurement for Equipment Particulate Airborne Concentrations, sog. SMEPAC-Test) im gleichen Maße zu unterziehen wie die Prozesse im Herstellbereich.

Darüber hinaus ist eine Schulung der Benutzer solcher Geräte unerlässlich, um Tätigkeiten, welche nicht im Rahmen der täglichen Arbeit erfolgen, unter Containmentbedingungen sicher und korrekt ausführen zu können.

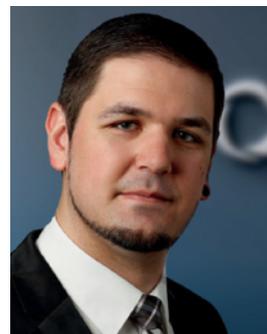
### Fazit

Nicht die Menge an Containmentmaßnahmen sorgt für Sicherheit im

Betrieb, sondern die zielgerichtete Analyse aller Prozesse, die mit gefährdenden Stoffen in Berührung kommen und dessen Risikominimierung durch effektive nachhaltige Maßnahmen. Dabei darf nicht nur der direkte Herstellbereich betrachtet werden, sondern auch die peripheren Prozesse. Bestehende Einrichtungen und Prozesse erfordern besonders genaue Einblicke auch in Bereiche, die bisher nicht betrachtet wurden wie z. B. Technikbereiche.

Am Beispiel von Filtersystemen lässt sich besonders gut erkennen, dass eine Containmentstrategie allumfassend sein sollte und Schutzmaßnahmen hierzu erst technisch, dann organisatorisch und in Ausnahmefällen persönlich sein sollten.

### Autor



**Christopher Muschiol**

Christopher Muschiol arbeitet seit 2010 für HET Filter. Durch seine langjährige Erfahrung und die enge Zusammenarbeit mit Kunden aus den unterschiedlichsten Bereichen der pharmazeutischen Industrie kann er auf ein breites Spektrum an Fachwissen für die Bereiche Containment, Filtration, Explosionsschutz sowie Engineering zurückgreifen. Seit 2015 ist er als Head of Engineering mit seinem Team bei HET Filter für die Auslegung von High-Containment-Filtersystemen zuständig und begleitet Projekte von der Planung bis zur Inbetriebnahme.

## GMP-Inspektionen und -Audits

Grundlagen • Behördliche Inspektionen • Praxisberichte • Audits im globalen Umfeld



### Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Behörden / Überwachungsämter
- Hochschulen / Universitäten

### ISBN 978-3-87193-472-8

- 72,76 €
- 3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2020
- 232 Seiten, 17 x 24 cm, Softcover
- Concept Heidelberg

### Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

ecv • Editio Cantor Verlag • [ecv.de/buecher](http://ecv.de/buecher)



## Wir sind da, wo Sie sind. GMP Consulting mit Pitzeck.

Wir bieten zielsichere Projektentwicklung im GMP-Umfeld für national und international agierende Pharma-, Bio- oder Foodtechnologie-Unternehmen. Individuell, schnell, unkompliziert, effektiv, kundennah. Von unseren Standorten Neustadt/Weinstraße, Berlin und Wien, sind wir schnell bei Ihnen vor Ort, um Sie mit all unseren Expertisen zu unterstützen. Stellen Sie uns auf die Probe! #projectsaroundyou  
**Think. Work. Integrate. – [pitzeck-consulting.de](http://pitzeck-consulting.de)**



GMP QUALIFIZIERUNG • VALIDIERUNG • ENGINEERING • AUTOMATISIERUNG • QMS

# Die Kontaminationskontrollstrategie (CCS) als Steuerungstool

Wie das zentrale Element der CCS (EG GMP Annex 1) für wissensbasierte betriebliche Entscheidungen genutzt werden kann

Dr. Ann-Kathrin Nedele und Dr. Martin Melzer • gempex GmbH, Mannheim

Korrespondenz: Dr. Ann-Kathrin Nedele, gempex GmbH, Besselstr. 6, 68219 Mannheim;  
E-Mail: [contact@gempex.com](mailto:contact@gempex.com)

## Zusammenfassung

Die Kontaminationskontrollstrategie (Contamination Control Strategy, CCS) nach EG GMP Annex 1 stellt ein zentrales Element der Risikobewertung zur Sicherstellung der Qualität eines steril oder aseptisch gefertigten Arzneimittels dar. Diese Strategie sollte im Qualitätsmanagementsystem auch eingesetzt werden, um Entscheidungen – basierend auf dem aufgebauten Wissen – zu steuern. Das Konzept einer kontinuierlichen Kontaminationskontrollstrategie (*continuous CCS*) wird vorgestellt.

## Arzneimittel: Sicherheit, Qualität und Verfügbarkeit

Grundprinzipien bei der Herstellung von Arzneimitteln sind die Einhaltung der rechtlichen Anforderungen, insbesondere die Gute Herstellungspraxis (GMP), sowie der in der Arzneimittelzulassung gemachten Angaben. Kernziel der GMP-Anforderungen ist die zuverlässige und stabile Sicherstellung der Qualität des gefertigten Arzneimittels. Wirksamkeit, Sicherheit und Unbedenklichkeit werden so für den Patienten gewährleistet.

Für steril oder aseptisch hergestellte Arzneimittel ist die Qualität nur gegeben, wenn das Arzneimittel – da direkt in den menschlichen oder tierischen Körper eingebracht – frei von Partikeln, lebenden und ggf. vermehrungsfähigen Bakterien, Pilzen oder Viren ist. Mikrobielle Abbau- und Stoffwechselprodukte wie

Endotoxine und Pyrogene dürfen nicht oder nur unterhalb der erlaubten Grenzwerte enthalten sein.

Für die Einhaltung dieser Anforderungen stehen technische Verfahren wie Sterilisation, Filtration, Hitzeinaktivierung, Begasung oder radioaktive Bestrahlung zur Verfügung, welche entwickelt, überprüft (validiert) und fortlaufend überwacht werden müssen.

Zunehmend entwickelt sich die Erkenntnis, dass eine reine Prozessbeherrschung und der Einsatz geeigneter Ausrüstung nicht ausreichend sind, um die Gesamtsituation zu betrachten und das Risiko einer externen und unerwünschten Kontamination des Arzneimittels zu beherrschen.

Einen ersten Ansatz der Betrachtung der Gesamtsituation – hier für Arzneimittel allgemein – lieferte der EG-GMP-Leitfaden Teil I Kapitel 5.19 ff. [1], anwendbar ab 31. Jan. 2013, zur Vermeidung der Kreuz-

kontamination.<sup>1)</sup> Als Ergebnis eines Qualitätsrisikomanagement-Prozesses sind technische (bauliche oder gerätetechnische) Maßnahmen sowie organisatorische Maßnahmen zu bewerten bzw. festzulegen, die eine Kreuzkontamination vermeiden bzw. minimieren.

Mit dem Inkrafttreten des EG-GMP-Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) [2] gilt es, eine Kontaminationskontrollstrategie (Contamination Control Strategy, CCS) aufzusetzen (Kapitel 2.3). Grundlegende Anforderungen sind:

- gesamtheitliche Betrachtung der Herstellungsstätte
- Definition der kritischen Kontrollpunkte
- Bewertung der Effektivität der Kontrollen (Design, prozesstechnische, technische und organisatorische Maßnahmen)
- aktiver (periodischer) Review
- Sicherstellung der fortlaufenden Verbesserungsstrategie [3]
- Teil des Management-Reviews [4]

Die CCS soll in robuster Weise die Einhaltung der Qualitätsanforderungen mit Schwerpunkt auf Kontaminationsverhinderung während der Herstellung und Prüfung sicherstellen.

<sup>1)</sup> Kontamination eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Material oder Produkt.

## Bereiche der Contamination Control Strategy (CCS)

- Design (Gebäude, Prozesse)
- Gebäude, Ausrüstung
- Personal
- Technische Medien
- Ausgangsstoffe
- Container-Closure-Systeme
- Lieferantenqualifizierung
- ausgelagerte Tätigkeiten
- Risiko-Management (Prozess)
- Prozess (Validierung)
- Sterilisation (Validierung)
- vorbeugende Wartung
- Reinigung/Desinfektion
- Monitoring
- Trends, Ursachenanalysen, CAPA

Abbildung 1: Geforderte Elemente der CCS nach Annex 1 Kapitel 2.6 (Quelle aller Abbildungen: gempex GmbH).

### CCS – Herausforderung in der Umsetzung

Die in der CCS zu betrachtenden Bereiche sind klar aufgeführt (Annex 1 Kapitel 2.6) (Abb. 1).

Aber was ist die weitergehende Zielsetzung (neben der Einhaltung der Anforderung, eine CCS als Dokument vorzuhalten)? Welchen Zusatznutzen kann ein Unternehmen aus der Erstellung und der Pflege dieses Dokuments ziehen?

Zahlreiche Seminare, Veröffentlichungen und Beiträge in Blogs

weisen einen Weg. Dennoch bleibt die Frage: Wie kann eine CCS ausgestaltet werden, um kontinuierlich eine Grundlage für Entscheidungen zu bilden, sozusagen eine kontinuierliche CCS (*continuous* CCS, oder cCCS) zu werden? Klar ist, dass umfangreiche Dokumente mit komplexen Tabellenwerken und Risikoanalysen sowie Zusammenstellungen bestehender Risikoanalysen für die tägliche Arbeit der Entscheidungsträger nicht hilfreich sind. Auch eine jährliche gesamthafte Überarbeitung der CCS als Dokument ist nicht

zielführend, um im laufenden Betrieb klare Erkenntnisse über den aktuellen Stand der Kontaminationskontrollsysteme zu erlangen.

### Korrelation von Ursache und Wirkung bei der CCS

Für die Etablierung einer effektiven CCS ist die Identifizierung kritischer Kontrollen und Kontrollpunkte in den jeweiligen Prozessrisikoanalysen mit zu betrachten. Hieraus ergibt sich eine spezifische Kontrollstrategie für das gefertigte Produkt selbst. Übergreifend sind weitere Einflussfaktoren, welche indirekt auf das Produkt einwirken, als Bestandteile der CCS zu identifizieren und in die Gesamtbetrachtung mit einzubeziehen.

An dieser Stelle bietet es sich an, die zahlreich zu betrachtenden Aspekte in Cluster einzuteilen, und diesen Clustern Datenpools zuzuordnen. Diese Daten und deren Compliance-Zustand tragen maßgeblich dazu bei, die für eine effektive CCS relevanten Parameter abzubilden. Daraus lassen sich Kennzahlen ableiten (Abb. 2).

Das leitende Grundprinzip für die Cluster ist es, alle in der CCS geforderten Aspekte thematisch zusammenhängend so zu führen, dass laufende Erkenntnisse gut gebündelt und ausgewertet und damit auch an das verantwortliche Management berichtet werden können.



Abbildung 2: Cluster mit Bedeutung für die CCS.

Tabelle 1

Relevante Cluster und Berichtsstrukturen für eine cCCS.

Cluster	System	Berichtssystem	Status		
Infrastruktur			●	●	●
	Qualifizierung	Qualifizierungen (VMP)	●	●	●
	Wartung/Kalibrierung	Wartungsdatenbank	●	●	●
	Monitoring	Monitoringberichte (Infrastruktur)	●	●	●
Ausrüstung			●	●	●
	Qualifizierung	Qualifizierungen VMP	●	●	●
	Wartung/Kalibrierung	Wartungsdatenbank	●	●	●
Materialien			●	●	●
	Qualifizierung	Lieferantenqualifizierung	●	●	●
	Medien	Monitoringberichte (Medien)	●	●	●
Managementprozesse			●	●	●
	Abweichungsmanagement	KQPI	●	●	●
	Änderungsmanagement	KQPI	●	●	●
	ausgelagerte Tätigkeiten	KQPI	●	●	●
Personal			●	●	●
	Schulung	Schulungsdatenbank	●	●	●
	Monitoring	Monitoringberichte (Personal)	●	●	●
Prozesswissen			●	●	●
	Prozessvalidierung	Validierungen (VMP)	●	●	●
	Prozessverifizierung	cPV-Monitoringberichte	●	●	●

VMP = Validierungsmasterplan; KQPI = Key Quality Performance Indicators; cPV = continuous Process Verification.

Eine gute Veranschaulichung dieser Cluster kann durch ein Ishikawa-Fishbone-Diagramm erreicht werden.

**Steuerung durch Transparenz**

Entscheidend für eine *continuous* CCS ist es, für die jeweiligen Cluster ein laufendes Reporting zu etablieren und klare Kennzahlen bzw. Signale zu definieren. Auf einen Blick sollte der aktuelle Status der Ergebnisse der CCS erkennbar sein. Für einige Cluster mag es gegenseitige Abhängigkeiten geben. So wird eine Prozessvalidierung nicht entsprechend dem Stand der Technik erfolgen können, wenn die Ausrüstung nicht oder unzureichend qualifi-

ziert ist. Diese Korrelationen können zusätzlich berücksichtigt werden.

In einem zu entwickelnden Bewertungssystem für den Status der CCS stellen die hier vorgeschlagenen Cluster Infrastruktur, Ausrüstung und Materialien die *Hardware*, die Cluster Managementprozesse, Personal und Prozesswissen die *Software* dar. Es gilt nun zu identifizieren, welche laufenden Systemzustände aus diesen Clustern anfallen und wie diese zusammengefasst und berichtet werden können. Es sollte dann ein Gesamtstatus für jeden Cluster erkennbar sein (Tab. 1).

Die hier gewählten Cluster seien im Folgenden in der Bedeutung kurz erläutert.

Für die **Infrastruktur** gilt grundsätzlich: Sie ist zu qualifizieren. Der jeweilige Status sollte im Validierungsmasterplan (VMP) laufend abgebildet sein, allein schon, um die Qualifizierungsarbeiten zu steuern. Ferner ist die Wartung in einer eigenständigen Datenbank zu pflegen. Weiter fallen Ergebnisse aus dem laufenden Umgebungsmonitoring an. Für alle Bereiche ist dies grundsätzlich die Temperatur und ggf. die Feuchtigkeit. Für Räumlichkeiten, in denen Sterilia gefertigt werden, werden analog der Reinraumklasse und -anforderungen Partikel, luftgetragene Mikroorganismen und Oberflächen analysiert. All diese Monitoringberichte müssen – insbesondere auch als Grundlage für die Chargenfreigabe durch

die Sachkundige Person – laufend gepflegt sein.

Für die **Ausrüstung** gelten – wie auch für die Infrastruktur – die Anforderungen der Qualifizierung und der Wartung/Kalibrierung gleichermaßen.

Die in der Fertigung einzusetzenen **Materialien** sind vielfältig. Neben Ausgangsstoffen, Wirkstoffen und Packmaterialien sind hier die in der Sterilherstellung in zunehmendem Maße eingesetzten Einwegartikel und -systeme (Single-Use-Systeme, SUS) zu nennen. Für alle Materialien gibt es Spezifikationen und Freigabeverfahren, relevant ist aber die Qualifizierung der Lieferanten und deren Status.

Auch die eingesetzten Medien, welche später Teil des Produktes sind (z. B. Wasser für Injektionszwecke), direkt produktberührende Medien (z. B. Stickstoff, inerte Gase) oder Medien, die indirekten Einfluss auf die Produktqualität nehmen können (z. B. gereinigtes Wasser für Reinigungszwecke), fallen in dieser Systematik unter den Begriff **Materialien**. Für alle Medien muss eine Strategie zum Monitoring der Qualität etabliert sein, also gibt es auch (laufende) Monitoringberichte.

In Bezug auf **Managementprozesse**, welche prioritär eine Rolle bei der Aufrechterhaltung einer funktionierenden CCS spielen, sind insbesondere diejenigen hervorzuheben,

deren Funktionalität ein wichtiger Baustein der täglichen Arbeit ist; diese sind das Abweichungsmanagement, das Änderungsmanagement und die Kontrolle der ausgelagerten Tätigkeiten. Insbesondere bei den beiden erstgenannten fallen kontinuierlich neue Vorgänge an, deren Kontrolle und qualitativ hochwertige sowie zeitgerechte Abarbeitung wichtig für die laufende Herstellung und Chargenfreigabe sind. Relevante Statusberichte in Form periodischer Berichte an die Unternehmensführung sind allgemein etabliert, das Stichwort lautet hier Qualitätsindikatoren oder **Key Quality Performance Indicators (KQPI)**.

Das **Personal** ist – oft beschrieben und in seiner Bedeutung doch genauso oft nicht verstanden – der Schlüssel zum Erfolg. Selbstverständlich ist die Auswahl geeigneten Personals die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schulung. Hier schon werden die Weichen für ein zuverlässiges Arbeiten gestellt. Die Planung der Schulung auf spezifische Jobrollen und die erfolgreiche Absolvierung der Schulungen bis hin zur Freigabe zum selbstständigen Arbeiten (u. a. die Qualifizierung für das Arbeiten im Reinraum) sind in Datenbanken abzubilden. Der jeweilige Schulungsstatus kann in aussagekräftigen Berichten zu dem Gesamtbild der CCS beige-steuert werden.

Das laufende Monitoring des Personals erfolgt i. d. R. als mikrobiologisches Monitoring des Produktionspersonals. Entsprechende Monitoringberichte sind damit verfügbar.

**Prozesswissen** wiederum ergibt sich aus 3 Säulen: Der Prozessentwicklung (Stichwort *Quality by Design, QbD*), der Etablierung eines Prozesses im Produktionsmaßstab (i. d. R. durch Validierungschargen oder *Process-Performance-Qualification (PPQ)*-Chargen), und der laufenden Prozesskontrolle, welche durch eine prozessindividuelle kontinuierliche Prozessverifizierung (*continuous Process Verification, cPV*) gewährleistet ist [5]. Entsprechende Daten – insbesondere der cPV – sollten in geeigneten Berichtssystemen vorhanden sein, um den Verantwortlichen in Herstellung und Prüfung sowie der Sachkundigen Person in aktueller Form zur Verfügung zu stehen.

Für den Gesamtzustand eines jeden Clusters reicht für den ersten Überblick ein Ampelsystem. Dieses ist auf *Grün* geschaltet, wenn alle laufenden Anforderungen erfüllt sind, keine Abweichungen oder Überfälligkeiten auftreten. Die Ampelfarbe *Gelb* wird bei nichtkritischen Nichteinhaltungen von Anforderungen gewählt. *Rot* bedeutet: Die Abweichungen sind kritisch und es besteht unmittelbarer Handlungsbedarf.



## Die MMM Group gratuliert herzlich zum 25. Jubiläum des PharmaCongress!

Besuchen Sie uns am **Stand A28**.



## Fazit

Eine Reihe zu identifizierender Faktoren spielt eine Rolle bei der Sicherstellung einer GMP-konformen Herstellung von Sterilia unter besonderer Berücksichtigung möglicher partikulärer Verunreinigungen, mikrobieller Belastung, oder Verunreinigungen resultierend aus mikrobieller Belastung (Endotoxine, Pyrogene).

Mit der Überarbeitung des Annex 1 zur Herstellung von Sterilia ist die Einführung einer CCS eine zu erfüllende rechtliche Anforderung.

Wird die CCS als umfangreiches und wenig lesbares Dokument konzipiert und gepflegt, ist dies bei einer Inspektion durch Behörden oder bei Kundenaudits zwar gerne gesehen, liefert aber keine Hilfestellung in der Praxis.

Ein lesbares, auswertbares und verständliches Dokument für die CCS zu konzipieren, erfordert eine grundsätzliche Nutzung vorhandener Berichtssysteme, um wesentliche Aspekte dem verantwortlichen Personal auf einen Blick zur Verfügung zu stellen. Dies in laufend aktueller Form zur pflegen wird als *continuous* CCS verstanden. Zugrundeliegende Berichtssysteme sind zu identifizieren und deren laufende Ergebnisse in die CCS einzubinden. Damit stehen den Entscheidungsträgern aktuelle Daten über den Gesamtzustand einer Steril- oder aseptischen Fertigung zur Verfügung und können für anstehende Entscheidungen herangezogen werden.

## Literatur

- [1] Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I – Arzneimittel Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV1 vom 12. Aug. 2014, [www.bun.desgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/Kapitel\\_5\\_Produktion.pdf](http://www.bun.desgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/Kapitel_5_Produktion.pdf)
- [2] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, [https://](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)

[health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)

- [3] Vgl. EG GMP Teil I Kapitel 1.4 (i), (xi).
- [4] Vgl. EG GMP Teil I Kapitel 1.6.
- [5] Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1, Corr.1, 21. Nov. 2016, [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf)

Der letzte Zugriff auf die Links erfolgte am 20.12.2022.

## Autoren



**Dr. Ann-Kathrin Nedele**

Dr. Ann-Kathrin Nedele ist Consultant bei der gempex GmbH. Seit einem Jahr ist sie als Beraterin in der Pharmabranche mit Schwerpunkt GMP-Compliance und Qualifizierung tätig. Ihre Promotion absolvierte sie im Bereich Lebensmitteltechnologie mit Schwerpunkt Aromaanalytik an der Universität Hohenheim, an der sie zuvor ihr Studium der Lebensmittelwissenschaft und Biotechnologie abgeschlossen hat.



**Dr. Martin Melzer**

Dr. Martin Melzer ist seit mehr als 10 Jahren als Consultant für GMP und GDP tätig mit Fokus in Beratung und Projektmanagement, Schulung und Auditierung. Breite Praxiserfahrung hat er in verschiedenen Unternehmen als Laborleiter sowie Manager Qualitätssicherung gesammelt. Er war ebenfalls GMP-Inspektor in Niedersachsen mit den Schwerpunkten Sterilherstellung, Blut- und Blutprodukte und Großhandel sowie Inspektor bei Inspektionen des European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Als Autor zahlreicher Fachpublikationen und Referent von Schulungsveranstaltungen gilt Melzer als Experte für Pharmaceutical Product Lifecycle Management nach ICH Q12 sowie für normenkonforme Qualitätssicherungssysteme.

# Die Tablette

Expertenwissen in der 4., überarbeiteten und erweiterten Auflage.



ecv

## Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Sachkundige Personen / Qualified Persons
- Leiter und Mitarbeiter in Qualitätsmanagement, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- Leiter und Mitarbeiter von Forschung und Entwicklung, Zulassung, Labor und Fertigung, Herstellung
- Universitäten, Fachhochschulen, pharmazeutische Institute
- Zulieferindustrie und Dienstleister
- (Zulassungs-) Behörden, Überwachungsämter
- Lebensmittelindustrie

## Wie produziert man Tabletten?

Für eine erfolgreiche Tablettenfertigung ist dieses umfassend illustrierte Standard- und Referenzwerk unentbehrlich. Neben den Grundlagen werden verschiedene Vorgehensweisen mit ihren Vor- und Nachteilen sowie zahlreiche auf dem Markt befindliche Maschinen erläutert.

## Aus dem Inhalt:

- Tabletten: Eigenschaften und Standards
- Hilfsstoffe: eine Übersicht mit Anwendungsbeispielen
- Granulieren: Wie wird's gemacht? Welche Alternativen gibt es? Was sind die Vor- und Nachteile?
- Der Vorgang des Komprimierens: zum Verständnis der resultierenden Tabletteneigenschaften
- Tablettenpressen: Exzenter, Rundläufer und Spezialpressen, Gemeinsamkeiten und Unterschiede
- Tipps, Tricks & Kniffe: Bei Komplikationen lernen Sie hier die Ursachen und die Behebung von Problemen kennen
- Tablettenprüfungen
- Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken und Lagern der fertigen Tabletten in der Tablettenfabrik

## ISBN 978-3-87193-487-2

- 4., vollständig überarbeitete Auflage 2022
- Umfang: ca. 800 Seiten, 17 x 24 cm, Hardcover
- Autoren: Bauer-Brandl A., Ritschel W. A. (†)
- Preis: 198,00 €

## Bestellung:

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

ECV • Editio Cantor Verlag • [ecv.de/buecher](http://ecv.de/buecher)

# ÜBERNEHMEN SIE DIE KONTROLLE ÜBER ANNEX 1



Unser Expertenteam hilft Ihnen dabei, eine Contamination Control Strategy (CCS) zu erstellen, die alle neuen Aspekte zur Desinfektion, Reinigung und Dekontamination beinhaltet.

Erfahren Sie, welche Auswirkungen die neue Version vom GMP Annex 1 auf Ihre Strategie zur Kontaminationskontrolle hat und wie Ecolab Ihnen dabei helfen kann, die Anforderungen zu erfüllen.

Besuchen Sie Ecolab Life Sciences auf dem Pharma Kongress und entdecken Sie, wie wir Sie bei Desinfektions- und Bio-Dekontaminationsverfahren unterstützen können. **Wir sehen uns am Stand C23.**

[ecolablifesciences.com/annex1](http://ecolablifesciences.com/annex1)

**ECOLAB**<sup>®</sup>

**PARTNER**

**MIT**

**EXPERTEN**



# Anwendungsbezogener Ansatz für den aseptischen Transfer

Flexible Einweglösungen vs. Multi-Use-Transfersysteme

Marie-Christin Engelsberg • castus GmbH & Co. KG, Ochsenhausen

Korrespondenz: Marie-Christin Engelsberg, castus GmbH & Co. KG, Kolpingstr. 34, 88416 Ochsenhausen; E-Mail: marie-christin.engelsberg@castus.pro

## Zusammenfassung

Im Rahmen der Etablierung eines neuen Isolators oder einer aseptischen Abfüllanlage sind Anwender einem erheblichen Planungsaufwand ausgesetzt. Personenschutzmaßnahmen zur Arbeitssicherheit und Benutzbarkeit, aber auch der störungsfreie und flexible Produktionsablauf müssen innerhalb vorgegebener Fristen geplant werden. Hinzu kommt die Berücksichtigung von Trends innerhalb der Pharma- und Medizinbranche bei der Investitionsentscheidung: Während die voranschreitende personalisierte Medizin mehr Anklang im Markt findet, sind gleichermaßen Trends im Rahmen der Großserienerzeugung zu erkennen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, zukunftssichere Abläufe zu gestalten. In Abhängigkeit von der Chargengröße, den Platzverhältnissen in ggf. beengten Räumen, Vorgabezeiten für Rüstvorgänge und dem Veredelungsprozess selbst, ergeben sich Herausforderungen an den Transfervorgang zum Einschleusen von Komponenten aller Art. Hierbei sind nicht nur die Investitionskosten selbst zu berücksichtigen, sondern gleichermaßen die laufenden Betriebskosten, die u. a. durch die Länge der Rüstvorgänge sowie Sterilisationszyklen von Betriebsmitteln definiert sind.

## Anforderungen an Transfersysteme

Oft wird in der Auswahl der Möglichkeiten zwischen flexiblen Einweglösungen, wie z. B. sterilisierbaren Beutelsystemen und Multi-Use-Transfersystemen aus Edelstahl, unterschieden (Abb. 1). Eine Entscheidung zwischen beiden Optionen ist meist durch die Anwendung selbst bestimmt.

Anwendungen im Rahmen der personalisierten Medizin erfordern einen hohen Grad an Flexibilität und kurze Rüst- und Reinigungsintervalle. Einzuschleusende Materialien sind in Kleinmengen zu sterili-

sieren. Single-Use-Bags und Edelstahlcontainer mit verschiedensten Auszugssystemen erlauben je nach Anwendung unterschiedliche Komponenten, wie z. B. Stopfen, Kappen oder auch Platten zur mikrobiologischen Überwachung, bedarfsgerecht einzubringen.

Für die Großserienerzeugung sind die beschriebenen Transferlösungen nur bedingt einsetzbar. Hier eignen sich Stopfen- und Kappenbehandlungsanlagen, die dem Umfang des zu sterilisierenden Gutes gerecht werden.

Die Wahl des Transfersystems wird zudem durch den Aggregatzustand des Rohstoffs während des

Ein- und Ausschleusevorgangs bestimmt. Flüssige, feste sowie pulverförmige Materialien werden für verschiedenste Veredelungen benötigt.

Für flüssige Stoffe, wie z. B. Impfstoffe, haben sich in den letzten Jahrzehnten Single-Use-Systeme mit flexiblen Schlauchanbindungen etabliert. Sie ermöglichen den Endanwendern zeitsparend und kostengünstig Medien, mit Hilfe von Drehkolben-, Peristaltikpumpen und Sterilfiltern für die Abfüllung in Phiolen, einzuschleusen. Die Sterilisation erfolgt in diesem Zusammenhang vor allem über Gamma- oder Röntgenstrahlen. Insbesondere bei den Abfüllungen von größeren Chargen kommen die genannten Systeme zum Einsatz.

Alternativen zu den flexiblen Lösungen können dampfsterilisierbare Edelstahlcontainer mit Schlauchanbindungen sein (Abb. 2). Sie bringen den Vorteil der Wiederaufbereitung nach der Anwendung mit sich und eignen sich insbesondere für Kleinstanwendungen und vermehrte Umrüstvorgänge. Hinzu kommt der Aspekt der Risikominimierung durch die Unabhängigkeit von Drittanbietern, da die Prozesse in-house realisiert werden können.

Den für die Flüssigkeitsanwendung eingesetzten Single-Use Systemen sind autoklavierbare Steril-Barrieresysteme aus Tyvek® und High-Density-Polyethylen(HDPE)-ähnlich. Die verwendeten Kunststoffe ermöglichen durch die hohe Temperaturbeständigkeit die Dampfsterilisa-

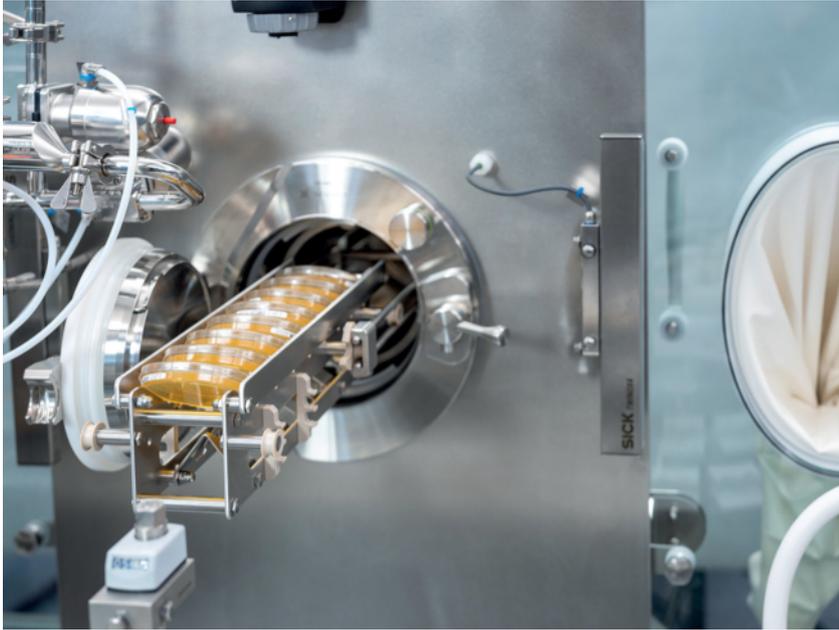


Abbildung 1: Ausziehbares Rack für Petrischalen integriert in einen Beta-Transfer-Container aus Edelstahl, der an einen Alpha-Port angedockt ist (Quelle aller Abbildungen: castus GmbH & Co. KG; mit freundlicher Genehmigung der Syntegon Technology GmbH).



Abbildung 2: Anwender bei der Bedienung eines Liquid-Transfer-Containers, angedockt an einen Alpha-Port.

tion von Komponenten wie Stopfen und Kappen. Die Vorteile von Single-Use-Systemen liegen u. a. in der hohen Füllkapazität und der einfachen Modifikation des Systems im Hinblick auf die jeweilige Anwendung. Der Energieverbrauch im Sterilisationsprozess selbst ist im Verhältnis zum Output sehr gut. Angesichts der Wirtschaftlichkeit des Gesamtprozesses gibt es wenige Re-

ferenzprodukte im Markt, die ähnliche Ergebnisse erzielen.

Konkret nehmen die leeren, als auch die befüllten Bags wenig Transport- und Lagerkapazitäten ein und können ein breites Spektrum an Chargengrößen bedienen. Sie eignen sich für verschiedenste Stopfen- und Kappengrößen; Endanwender können die Produkte sowohl *ready to use* als auch *ready to sterilize* be-

ziehen. Mit dem Einsatz der Single-Use-Systeme geht somit ein hoher Grad an Flexibilität einher.

### Single-Use-Systeme im Vergleich zu Multi-Use-Systemen

Es entstehen jedoch auch Nachteile, die bei der Bewertung des Gesamtprozesses berücksichtigt werden sollten. So können etwa Grenzbereiche ausgemacht werden, an denen die Wirtschaftlichkeit nur noch bedingt zutrifft. Diese beginnen bei Kleinanwendungen, bei denen eine sehr geringe Menge an Stopfen und Kappen zu sterilisieren ist. Die im Herstellungsprozess anstehenden Fixkosten werden hierbei an den Endkunden weitergegeben und bestimmen einen Endpreis, der die Wirtschaftlichkeitsberechnung maßgeblich beeinflusst. Oft einhergehend mit der Kleinserie ist die zu berücksichtigende Sensibilität des herzustellenden Präparats, mitsamt der Kostenstruktur des Pharmaproduktes. Dies sollte im Rahmen einer Risikobewertung mit der entsprechenden Expertise ermittelt werden.

Die Wirtschaftlichkeit endet zudem bei der eingangs bereits erwähnten Großserienerzeugung, bei der z. B. eher eine Stopfen- und Kappenbehandlungsanlage der Anwendung gerecht wird.

Im Vergleich zu Multi-Use-Lösungen handelt es sich bei Single-Use Systemen zudem um Einwegprodukte, die in jedem Fall zu verwertenden Abfall bedeuten. Hierbei machen vor allem die für den sterilen Transfer verwendeten Flansche mit Innendeckel den Großteil aus, wohingegen die Beutelmateriale selbst nur einen geringen Anteil einnehmen.

Es stehen mehrere ressourcenschonende Verwertungsmöglichkeiten zur Verfügung, diese rechnen sich jedoch im Regelfall für die Pharmazeuten wenig. Hinzu kommt, dass in speziellen Fällen Gesundheitsrisiken bei der Verwertung entstehen können, weshalb die Kunst-

stoffsyste me in diesen Fällen verbrannt werden.

Dem gegenüber stehen Mehrwegsysteme mit hoher Prozesssicherheit. Im Markt gibt es z. B. Edelstahlcontainer mit entsprechenden Einschubsystemen, die der Anwende inhouse nutzen kann, um bedarfsgerecht Stopfen und Kappen zu autoklavieren. Der einmalige Bezug eines solchen Systems ermöglicht es Pharmazeuten kleine Chargen zu bedienen, oder auch im Fall eines Ausfalls oder einer Lieferverzögerung die Sicherheit der Versorgung weiterhin zu gewährleisten.

## Endlosliner

Ein Beispiel für ein spezifisches Anwendungsszenario ist das Handling hochpotenter Rohstoffe, das eine sorgfältige Planung sowie die Berücksichtigung von Arbeitsschutzmaßnahmen erfordert. Besonders die Klassifizierung des Produkts im Rahmen des Occupational-Exposure-Band-Levels (Arbeitsplatzgrenzwerte) – sog. OEB-Level – in Abhängigkeit vom toxischen Potenzial des Produkts bestimmt den finalen Prozessablauf.

Auch in diesem Kontext haben sich in den letzten Jahren flexible Lösungen im Markt durchgesetzt, die den Anforderungen des Personenschutzes gerecht werden. Produkte, die in diesem Zusammenhang genutzt werden, sind flexible Endlosliner, die über fixe Polyethylen (PE)-Behältnisse an den Alpha-Port angedockt werden können.

Mit Hilfe von OEB-Level-konformen Verschlusssystemen können die befüllten Endlosliner-Systeme angewandt werden. Mitarbeiter definieren über den Verschluss zum einen das Ende des Containmentsystems, zum anderen den Anfang des nächsten Verschlusssystems. Hierbei ist es wichtig, das abzufüllende Produkt ganzheitlich zu bewerten. Es

ergibt sich eine Kostenreduktion durch wenige bis gar keine Reinigungsprozeduren, die durchgeführt werden müssen.

Aufgrund der chemischen Zusammensetzung des Produkts oder auch die physikalische Beschaffenheit eignet sich das Endlosliner-System nicht für alle Anwendungen. Hier spielen Überdruckverhältnisse im Vergleich zu Unterdruckbedingungen im Isolator eine Rolle, welche die Anwendbarkeit elementar beeinflussen.

Anbieter im Markt stellen ebenfalls Multi-Use-Behältnisse zur Verfügung, welche die Schwächen von flexiblen Containmentsystemen ausgleichen. Entscheidet sich der finale Anwender für starre Lösungen, sind hierbei Reinigungsanweisungen zu definieren, die den Schutz der Mitarbeiter vor dem Kontakt mit hochtoxischen Stoffen regeln.

## Ausblick

Beeinflusst durch Covid-19 und die rapide ansteigenden Bedarfe nach pharmazeutischen Produkten und Rohstoffen haben Second-Source-Strategien einen elementaren Stellenwert innerhalb der Lieferkette eingenommen. Es hat sich herausgestellt, dass Transferprodukte in bestimmten Nischen nur bedingt zur Verfügung standen. Das damit einhergehende Risiko für die Pharmazeuten sowie die Patienten ist kritisch.

Es obliegt der Verantwortung der Unternehmen, potenzielle Ausfälle zu verhindern. Daher ist zu empfehlen, eine situative Austauschstrategie zu verfolgen, sodass flexible Einsatzkomponenten durch starre Systeme aus Edelstahl ersetzt werden können, um den Produktionsablauf aufrechtzuerhalten. Zu berücksichtigen sind auftraggebende und liefernde Mächte, die oft nur durch

jahrelange Erfahrung im Markt transparent zu bewerten sind.

## Fazit

Es ist festzuhalten, dass vielseitige Aspekte bei der Planung eines Isolators oder einer aseptischen Abfüllanlage zu berücksichtigen sind. Es gibt wenige Anwendungsgebiete auf der Welt, bei denen der Transferprozess zum Zeitpunkt der Beschaffung in einem solchen Grad bewertet werden muss. Da die Möglichkeiten des sterilen Transfers vielfältig sind, ist der Prozess ganzheitlich und langfristig zu betrachten. Potenzielle Anbieter unterstützen hierbei in der Planung, um einen effizienten Prozess definieren zu können.

Je früher die Spezifikationen und Rahmenbedingungen in die Entwicklung eingebunden werden, desto lösungsorientierter können Planvorhaben umgesetzt werden.

## Autor



**Marie-Christin Engelsberg, M. Sc.**  
Sie kombiniert die Stärken und Schwächen von flexiblen Primärverpackungen und Edelstahlkomponenten zur Erreichung kundenspezifischer, steriler Transferlösungen. Seit 2021 tätig bei der Firmacastus GmbH & Co. KG, einem Anbieter von Transfersystemen, u. a. Edelstahlprodukten aus dem Sondermaschinenbau, für aseptische und/oder Containment-Anwendungen. Davor war sie mehrere Jahre bei der Firma Bischof + Klein SE & Co. KG als Solution Managerin für flexible Reinraumverpackungen tätig.

# Reinigung und Desinfektion im pharmazeutischen Betrieb

## Vor, während und nach der Produktion – Reinigung und Desinfektion auf höchstem Niveau.

Klare, gesicherte Aussagen, wertvolle Hinweise für Problemlösungen und Praxistipps, die Sie bei Ihrer täglichen Arbeit im Unternehmen effektiv und effizient einsetzen können.

Auftrags- und Kostendruck sowie zu wenig Zeit für gezielte Fortbildung sorgen häufig für schwindende Anwendungskennnisse. Berufseinsteiger und Weiterbildungsinteressierte, die praktische Kenntnisse vor Ort benötigen, finden hier Gelegenheit und den richtigen Einstieg in das Thema. Profitieren Sie von den langjährigen Erfahrungen unserer Autoren.



ecv

## Kein Wischiwaschi, sondern verständliches und lösungsorientiertes Expertenwissen zum Nachlesen!

Von Hygienic Design und GMP über Hygiene in Prozess, Anlage und Umgebung hin zu Reinigungstechnologien, -verfahren, Desinfektion, Dekontamination, mikrobiologisches Monitoring, Reinigungsvalidierung einschließlich ihrer Aufrechterhaltung.

Mit bewährter Anleitung für erfolgreiche, nachhaltige Mitarbeiter-Schulungen.

### Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Kosmetikindustrie
- Leiter und Mitarbeiter in Qualitätsmanagement, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- Sachkundige Personen / Qualified Persons
- Hygiene-Beauftragte / Reinraum-Mitarbeiter

### ISBN 978-3-87193-486-5

- 72,76 €
- 1. Auflage 2021
- 304 Seiten, 15,3 x 23 cm, Softcover
- Krebsbach T

### Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

ecv • Editio Cantor Verlag • ecv.de/buecher



## COMPACT SIZE EXTENDED POSSIBILITES M-LINE



FIND OUT  
MORE!

- **HIGH PRESSURE WASHING**  
up to 70 Bar/1012 Psi
- **WATER & TIME OPTIMIZATION**  
-60% water, -90% time compared to manual cleaning
- **360° ORBITAL SPRAY PATTERNS**  
for complete coverage
- **UNIQUE POWERFUL WASHING**  
for effective removal of challenging soils
- **PROVEN SOLUTION** to reduce utilities and labour compared to manual cleaning
- **WIDE RANGE OF ACCESSORIES**  
including bins & process equipment

Come and visit us!

Booth #A40  
PharmaCongress Wiesbaden

www.iwtpharma.de  
info@tecniplast.de

**iwt**  
TECNIPLAST company  
PHARMA

# Sicherer und steriler Transfer mit minimalem Bedienerereingriff

Jule Kristin Hucke und Miriam Ritter • Atec Pharmatechnik GmbH, Sörup

Korrespondenz: Jule Kristin Hucke, Atec Pharmatechnik GmbH, Schulstrasse 48-50, 24955 Sörup; E-Mail: hucke@atecgroup.de

## Zusammenfassung

Abfülllinien sind nach Stand der Technik zuverlässig zu fahren und müssen hohe Anforderungen erfüllen, um das Risiko der Kontamination zu reduzieren. Automatisierte Prozesse bieten den Vorteil, manuelle Einwirkungen durch Handschuheingriffe zu verringern und somit Störungen des Laminar Flows und Aufwirbelung von Partikeln sowie die Kontaminationsgefahr zu verringern. Eine der größten potenziellen Kontaminationsquellen stellt der Transfer von Testequipment oder steriler Komponenten dar. Mit dem Einschleusen oder Austragen von Materialien können sowohl Partikel aufgewirbelt werden als auch Keime aus dem externen Bereich in den Isolator eingetragen werden.

## Integrierte Transfersysteme in einer Abfüllanlage

Verschiedene Lösungen in Form von Luken oder Portsystemen sind in der Pharmaindustrie üblich. Beispielsweise werden gläserne Vials für die Abfüllung von Parenteralia zunächst durch einen Heißlufttunnel bewegt, wo diese durch trockene Hitze sterilisiert und depyrogenisiert (von Zelltrümmern bereinigt) werden. Mithilfe unterschiedlicher Drücke und einem turbulenzarmen Sterilluftstrom wird das Eindringen von Partikeln verhindert. Über Förderbänder werden die Vials weitertransportiert. Um im Folgenden ein flüssiges Medikament abzufüllen, werden diese vom Aufstellraum in den Isolator mit einem Schlauch transferiert. Dieser muss vor Einsatz mithilfe eines Rapid Transferports (RTP) und einem passenden Containmentssystem einen Sterilization-in-Place (SIP)-Prozess durchlaufen. Ist das Vial gefüllt, wird es mit einem Stop-

fen verschlossen. Zur Sicherung des Stopfens wird anschließend eine Kappe auf den Stopfen gesetzt und gebördelt. Sowohl die Stopfen als auch die Bördelkappen werden durch einen doppeltürigen RTP eingeschleust. Geht ein Vial zu Bruch, kann dieses wiederum durch den RTP entsorgt werden. Fertig abgefüllte Vials werden aus einem Mousehole ausgeschleust.

## Alpha- und Betaportsysteme

Schnelle Doppeltüren-Transfersysteme oder auch RTP werden für das sterile Einbringen oder Austragen von Komponenten oder Abfall in Isolator oder Restricted Access Barrier Systems (RABS) verwendet. Solche RTP bestehen aus 2 wesentlichen Teilen, dem Alpha- und dem Betaport. Der Alphaport lässt sich fest an der Isolatorwand installieren und hat eine Tür, die bei Öffnung in den Innenraum schwenkt (Abb. 1). Nur durch einen mobilen Betaport,

welcher an unterschiedlichen Behältnissen und Beuteln angebaut ist, lässt sich der Alphaport öffnen. Mithilfe integrierter Bajonettverschlüsse lassen sich beide Teile miteinander verriegeln (Abb. 2). Im Alphaport integrierte mechanische Sicherheitspins verhindern, dass sich weder die Tür ohne verbundenen Betaport öffnen lässt noch der Betaport bei offener Tür abgedockt werden kann.

Beim Verriegelungsvorgang liegen beide potenziell kontaminierten Türen aufeinander und werden von spitz zulaufenden Lippendichtungen verschlossen. Die beiden verbundenen Türen können dann in das Containment hinein geschwenkt und der Inhalt des Behältnisses entleert werden. Das Öffnen und Schließen der Alphaporttür erfolgt bei einem manuellen RTP per Hand durch einen Handschuheingriff. Der Griff der Transferports befindet sich an der Alphaporttür, wodurch ein besonders leichtes Handling möglich ist. Ein Umgreifen des Bedieners ist beim gesamten Prozess des Öff-



Abbildung 1: Alphaport mit Membran und eingeschwenkter Tür (Quelle aller Abbildungen: Atec Pharmatechnik GmbH).

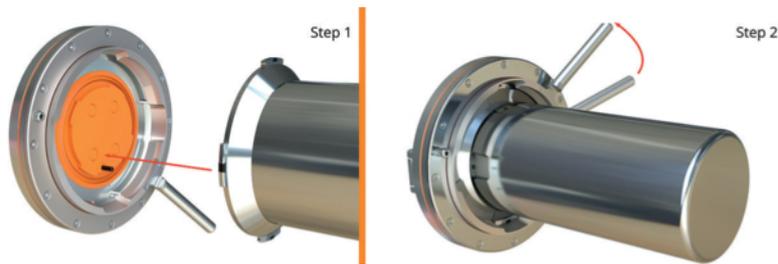


Abbildung 2: Andocken eines Betaportcontainers am Alphaport.

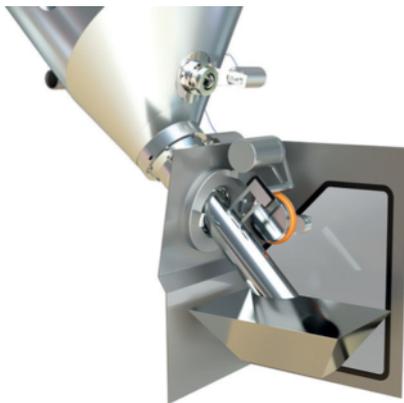


Abbildung 3: Alphaport mit angedockter Stopfen-/Kappenbehandlungsanlage und Transferrohr.

nens und Schließens nicht nötig. Auf den aufeinanderliegenden Dichtungsringen im Alphaport können potenzielle Kontaminationen an den Rand verschleppt werden, dieser Bereich wird daher „Ring of Concern“ genannt. Damit die Komponenten beim Transfer nicht mit dieser Fläche in Kontakt kommen, kommt hier ein Transferrohr aus Edelstahl zum Einsatz (Abb. 3). Das Transferrohr kann sowohl manuell als auch automatisch von innen in den Alphaport eingeschwenkt werden. So wird der Ring of Concern abgedeckt und eine Kontamination der Komponenten wird verhindert. Außerdem ist durch das Transferrohr ein kontrolliertes Zuführen der Komponenten in den Isolator möglich und ein Inner-Sleeve bei Nutzung von Single-Use-Beuteln für den ein manueller Bedieneingriff notwendig ist, erübrigt sich. Der Alphaport hat standardmäßig einen Durchmesser von 190 mm.

Eine weitere Option für den RTP ist die Rotationsfunktion des Alphaports. Damit ist der erläuterte Verriegelungsprozess möglich, ohne das verwendete Betabehältnis selbst rotieren zu müssen (Abb. 2). Das ermöglicht nicht nur ein leichteres Handling, auch wird die Beanspruchung der zu transferierenden Komponenten minimiert.

Atec Pharmatechnik GmbH hat einen automatisierten Port für den sterilen Stopfenttransfer ohne Bedieneingriffe innerhalb des Isolators entwickelt. Dieser macht den regelmäßigen Gebrauch von Bedienerhandschuhen überflüssig und ermöglicht die weitere Automatisierung einer Abfülllinie. Dadurch kann das Kontaminationsrisiko weiter minimiert werden und der Transferprozess noch sicherer gemacht werden. Das System existiert in einer teil- und vollautomatisierten Ausführung. Das Verschlussystem entspricht dem der zuvor vorgestellten RTP-Modelle: Der Betaport wird manuell an den Alphaport andockt. Beim teilautomatisierten Port geschieht dies je nach Ausführung durch Drehung des Behältnisses oder Drehung des Alphaports über den Rotationsgriff. Bei der vollautomatisierten Ausführung wird der Alphaport automatisch gedreht. Hier ist für den gesamten Prozess vom Andocken bis zum Abdocken des Behältnisses kein Bedieneingriff notwendig.

Der Unterschied zur komplett manuellen Variante ist, dass sowohl das Entriegeln und Verriegeln als auch das Öffnen und Schließen der Tür automatisch geschieht.

Die Bedienung des automatischen RTP kann an den jeweiligen Anwendungsfall angepasst werden, ist jedoch als Standard mit einem Druckknopf außerhalb des Isolators auf der Kabelbox des Alphaports ausgestattet und/oder wird mithilfe des Human Machine Interface (HMI) gesteuert. Durch eine integrierte Signalabfrage kann der Status des Alphaports, ob offen oder geschlossen, abgefragt werden. Dadurch lässt sich das automatische Portsystem voll in die Automation eines Containmentsystems integrieren. Da die Steuereinheit im Alphaport verbaut ist, befindet sich keine Verklebung im Innenraum des Isolators.

Beim Öffnen und Schließen des Alphaports kommen 2 Motoren zum Einsatz, einer für die Entriegelung des Türgriffs und einer für die Öffnung der Tür selbst. Die Bediensicherheit ist bei dieser Ausführung nicht mit einem mechanischen, sondern einem magnetischem Verriegelungssystem realisiert. Eine weitere Sicherheitsfunktion des automatischen Alphaports ist, dass bei Unterbrechen des Schließprozesses die Alphaporttür bei erneuter Bedienung zunächst in die geöffnete Ausgangsposition zurückfährt. Damit soll sichergestellt werden, dass nichts in der Tür eingeklemmt wird.

### Verschiedene Anwendungen erfordern verschiedene Betabehältnisse

Behältnisse können herkömmliche Prozessbehälter, aber auch kleinere Container aus Kunststoff oder Edelstahl sowie Beutel sein.

Für großtechnische Produktionen eignet sich eine Stopfen-/Kappenbehandlungsanlage (Abb. 3). In dieser ist sowohl das Waschen, Silikonisieren, Dampfsterilisieren, Trocknen und Kühlen als auch das sterile Lagern und der Transport möglich. Zum Transferieren in einen Isolator oder ein RABS ist ein Lift zur Positionierung und Andocken des Prozessbehälters an einen RTP vorgese-



Abbildung 4: Transferbag.



Abbildung 5: Falsecontainer angedockt am Alphaport.

hen. Für dieses System ist ein voll-automatischer, rotierbarer Port sinnvoll, da keine Drehung des gesamten Prozessbehälters möglich ist. Außerdem wird bei der Nutzung solcher Prozessanlagen eine Silikonmembran außerhalb des Alphaports angebracht (Abb. 1). Hierdurch ist ein flexibles Andocken der Anlage möglich. Ist ein Prozessbehälter für den Produktionsstandort nicht einsetzbar, so kann auf kleinere autoklavierbare Edelstahlcontainer (Abb. 2) zurückgegriffen werden.

Für Anlagen mit kleinen Chargengrößen lohnen sich womöglich Single-Use-Beutel (Abb. 4). Transferbags für 190-mm-Ports sind optional mit und ohne Inner-Sleeve sowohl als Ready-to-Sterilize(RTS)- als auch Ready-to-Use(RTU)-Varianten verfügbar. RTS-Beutel können durch wasserdampfdurchlässiges Tyvek-Material autoklaviert werden.

Der RTU-Beutel unterscheidet sich nur durch die Gamma-sterilisierbare PE/EVOH/PE-Folie.<sup>1)</sup> Der Betaport der beiden Beutel unterscheidet sich nicht.

Zur Dekontamination des Isolators gibt es außerdem einen sog. Falsecontainer, ein Betaport mit Verschlussmembran, welcher ebenfalls an den Alphaport angedockt werden kann (Abb. 5).

Die Atec-Transfersysteme bieten eine sterile und sichere Möglichkeit Komponenten zu transferieren. Das verbesserte Hygienic Design ohne Filtersystem und leichtes Handling sind 2 ihrer Nutzenvorteile.

## Ausblick

RTP mit einem Durchmesser von 270 mm erweitern die Anwendungsmöglichkeiten der Transferports in 2023. Damit ist es möglich größere Komponenten oder Formateile zu transferieren.

Ein Nachteil, der ausgeglichen werden kann, ist die Montage von Alphaports für den Stopfentransfer in einem geneigten Winkel. Der Stopfentransfer in einem 0° Winkel kann derzeit mit Betaportcontainern ohne manuellen Bedieneingriff nicht realisiert werden. Durch

<sup>1)</sup> Polyethylen/Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer/Polyethylen-Folie

## Autoren

Jule Kristin Hucke, B. Sc. ist mit ihrem Abschluss in International Management als Sales Manager bei Atec Pharmatechnik GmbH tätig. Sie ist zentrale Ansprechpartnerin für die Transfersysteme.

die Nutzung von Transferbeuteln mit besonderer Adapterform wird es allerdings in Zukunft machbar sein. Ohne Ausstülpung der Containmentwand wird die Konstruktion vereinfacht und ein turbulenzfreier Laminar Flow kann eher gewährleistet werden. Außerdem gibt es Verbesserungspotential bzgl. der Getriebebox für das Transferrohr. Die Getriebebox ist über der Alphaporttür und damit auch über dem Sortiertopf, in welchen die Stopfen in der ersten Instanz transferiert werden, angebracht. Um die dadurch entstehenden Turbulenzen des Laminar Flows über dem Sortiertopf zu verringern und die Komponenten vor Partikelkontamination zu schützen, wird an der Weiterentwicklung der Getriebebox gearbeitet. Zusätzlich wird fortlaufend an der weiteren Automation des gesamten Transferprozesses gearbeitet. So wurde bereits ein magnetisches Auszugssystem für den Betaportcontainer zur Einbringung von Formateilen und ein Containerrolley zum leichteren Handling von Containern und Transferbeuteln entwickelt.

## Weiterführende Literatur

Gail L, Gommel U (Hrsg.). Reinraumtechnik. 4. Aufl. 2018, Berlin: Springer.

Miriam Ritter hat ihren Bachelor of Science in Biotechnologie-Verfahrenstechnik an der TU Braunschweig erworben und arbeitet bei Atec Pharmatechnik im Bereich der Qualifizierung und Validierung.

# Sterilherstellung

## in der pharmazeutischen Industrie

### Echt (Königs)klasse!

Für die Herstellung steriler Produkte werden die technisch ausgefeiltesten Lösungen entwickelt, die - ganz im Sinne der Patientensicherheit - zur Königsklasse zählen. So robust wie sachlich nüchtern ausgedrückt geht es im Extremfall schließlich um nichts anderes, als um Leben und Tod: Patientenleben werden mit sterilen Arzneimitteln gerettet und hierfür muss jede Möglichkeit für eine mikrobielle Kontamination im Herstellungsprozess dieser Produkte zuverlässig eliminiert werden; da dürfen die technischen Möglichkeiten durchaus abgespaced sein.

Die Autoren dieses Praxisbuches haben ihre jahrelange Expertise und vielfältigen Erfahrungen in dieses Buch gepackt, natürlich mit dem neuen Annex 1 im Blick.



ecv

### Themenauswahl:

- Contamination Control Strategy
- Isolator-Technologie
- Restricted Access Barrier Systems (RABS)
- Reinraum
- aseptische Abfüllung
- terminale Sterilisationsverfahren
- Blow Fill Seal-Technologie
- Prüfung auf Sterilität

### Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Sachkundige Personen / Qualified Persons
- Leiter und Mitarbeiter in Qualitätsmanagement, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Aus- und Fortbildungseinrichtungen
- Universitäten, Hochschulen
- Hygienebeauftragte
- Zulieferindustrie
- Behörden, Überwachungsämter
- Nutzer, Anwender und Planer der Reinraumtechnik
- Gerätehersteller und Ausrüster für Reinraumtechnik

ISBN: 978-3-87193-489-6

- **1. Auflage 2022**
- **Umfang: 232 Seiten, 15,3 x 23 cm, Softcover**
- **Herausgeber: T. Krebsbach**
- **Preis: 72,76 €**

### Bestellung:

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de  
Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.



MK Versuchsanlagen  
und Laborbedarf e.K.

Fully automatic glove integrity testing

Easy • fast • precise

**MK Glove Test Systems -**  
The new and innovative way of  
glove testing

- FDA and cGMP compliant
- Complies with the upcoming Annex 1 requirements
- Usable as stand-alone or fully integrated system
- Decentralised and simultaneous testing



**MK Versuchsanlagen und Laborbedarf e.K.**

Stückweg 10 • 35325 Mücke-Merlau

Tel.: +49 6400 957 603 0

info@mk-versuchsanlagen.de

www.mk-versuchsanlagen.de

PharmaCongress 2023  
Booth A8

# Prozesstransfer offener ATMP-Herstellung in eine geschlossene Isolator-Technologie

Martin Glättli • ProSys Group, Cork (Irland)

Korrespondenz: Martin Glättli, ProSys Group, NDA Business Park, Carrigtohill Co. Cork, Irland T45 AP8; E-Mail: martin.glaettli@prosysgroup.com

## Zusammenfassung

Die schnell gestiegene Nachfrage an Advanced-Therapy-Medicinal-Products(ATMP)-Therapien treibt die Verschiebung der Produktion im Labormaßstab hin zur kommerziellen Produktion stark voran. Jedoch wie kann man einen ATMP -Herstellungsprozess auf eine höhere Sterilitätssicherheitsstufe bringen und wie kann eine Prozessumgestaltung in eine geschlossene Verarbeitungstechnologie gleich beim ersten Mal richtig gemacht werden? Um den Einfluss wechselnder Bediener auf die Produktqualität zu minimieren und die Produktreinheit zu verbessern, entscheiden sich die aktuellen gängigen Regularien für eine geschlossene Verarbeitung in Isolator-Technologie mit reproduzierbarer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontamination. Um den Schritt hin zur geschlossenen Herstellung zu erreichen, muss ein sorgfältiges Prozessreengineering durchgeführt werden und geeignete Prozessgeräte müssen von Grund auf nochmals bewertet werden. Dies ermöglicht es letztendlich, den Behörden ein validiertes System zu präsentieren.

## 1. Einleitung

Gegeben durch deren Eigenschaften ist bei vielen ATMP-Produkten keine Endsterilisation möglich. Eine alt-hergebrachte, aber für viele Parenteralia verlässlich eingesetzte Hitze-sterilisation würde solche Produkte schlichtweg zerstören. Eine weitere gängige Methode für die Endsterilisation ist die im aseptischen Fill & Finish eingesetzte Sterilfiltration. Diese ist jedoch durch die gegebenen Produkteigenschaften ebenfalls ausgeschlossen. Somit erfordert der gesamte Herstellungsprozess die höchste Qualitätssicherheit, d. h. aseptische Arbeitsweise und sichere Umgebung vom Auftauen bis zur

Abfüllung. Das vorrangige Ziel sind geschlossene Prozesse, Produktionsanlagen und -systeme für Zellkultur, Ernte, nachgelagerte Zellreinigung, die Produktion viraler Vektoren und alle anderen an der ATMP-Produktion beteiligten Einheiten, die die Notwendigkeit einer geschlossenen Isolator-Umgebung nicht ausschließen. Die Entwicklung solcher Systeme erfolgt parallel zu den Fortschritten der Therapien.

## 2. Gründe und Treiber für den ATMP-Herstellungsprozess im Isolator

Ein wichtiger Einflussparameter ist, dass sich der Prozess, getrieben

durch die erforderliche Menge an Produkt oder die kurze geforderte Durchlaufzeit, klar vom Labormaßstab weg in Richtung kommerzielle Herstellung bewegt. Beispiele zu definiert kurzer Prozesslaufzeit sind die personalisierte Medizin, da der Empfänger zwischen Entnahme und Verabreichung im Behandlungsraum wartet oder die Verarbeitung von Zellen mit nur kurzer Überlebensfähigkeit.

Traditionell wäre der Schritt vom Labortisch weg hin in eine Reihe Biosafety Cabinets gewesen. Ob große oder kleine Chargen, die Fertigung muss aseptisch erfolgen. Damit kostspielige Bedienerfehler minimiert werden können, liegt die Entscheidung für den Sprung zur etablierten Isolator-Technologie auf der Hand. Der Schritt in die geschlossene Herstellung wird typischerweise mit einem 10- bis 100-fach höheren Sterilitätssicherheitslevel (Sterility Assurance Level, SAL) belohnt. Zusätzlich bietet die geschlossene Arbeitsweise dem Mitarbeiter und der Umwelt auch Schutz vor Biosafety-Level(BSL)-2-klassifiziertem Material, wie Lebendviren. Der Einsatz eines Dekontaminationssystems, was in geschlossenen Barriere-Systemen möglich ist, bietet auch den Vorteil eines Inaktivierungszyklus mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Nicht erst nach dem offiziellen Release des neuen EU-GMP-Annex 1 war in den einschlägigen



Abbildung 1: Dekontaminierbare Autoklaven im Klasse-A-Isolator für ATMP-Herstellung (Quelle aller Abbildungen: ProSys Group).

### 3. Ergonomischer Transfer des manuellen oder halbautomatischen ATMP-Prozesses in den Isolator

Es gibt kaum Prozessumstellungen ohne Hürden, welche im gesamten Prozessengineering genommen werden müssen. Dies gilt vor allem auch, wenn ein manueller Prozess, welcher im Labormaßstab und unter Laborreinraum-Bedingungen validiert wurde, nun einem Transfer in einen geschlossenen Prozess unterzogen werden soll. Eine weitere Hürde, welche allerdings auch als Chance gesehen werden kann, ist die Möglichkeit, den Herstellungsprozess gleichzeitig zumindest z. T. zu automatisieren oder wenigstens zu modernisieren.

Das Arbeiten im Labor ist meist definiert durch die Positionierung persönlicher Arbeitsplätze, dann durch den Aufstellort der Prozessgeräte und schlussendlich durch die Anordnung der Mediensäulen und evtl. Biosafety Cabinet (BSC) oder Laminar-Air-Flow(LAF)-Werkbänke. Das heißt, der Arbeitsfluss ist durch den Laborplaner definiert und nicht umgekehrt, durch den Prozessplaner. Als erstes wird also ein Prozessreengineering ganz eng mit dem Prozesseigner und Fachexperten (Subject Matter Experts, SME) durchgeführt mit dem Ziel den Prozessablauf nach cGMP zu gestalten, also idealerweise eine Schritt-für-Schritt-Arbeitsweise, wenn möglich ohne örtliche Wiederholung eines Arbeitsschritts. Unter gewissen Umständen werden jedoch örtliche Wiederholungen akzeptiert, wenn es darum geht in den Isolator fix integrierte Prozessgeräte für verschiedene Prozessschritte zu verwenden. Die Machbarkeit ist mit einer Risikoanalyse zu bestätigen. Die Prozessergonomie ist auch aus Sicht der Bedieneranzahl zu beleuchten, um Schritte so zu gestalten, dass möglichst wenige Bediener erforderlich sind und diese einander zuarbeiten können. Die Arbeitsergonomie aus Health, Safety and Environment

Gremien und Symposien die Umsetzung zentrales Thema, vor allem aber auch dessen Einfluss auf die Herstellung von ATMP-Produkten wurde heiß diskutiert. Die Stoßrichtung ist klar vorgegeben und in verschiedenen Normen, Vorschriften und Richtlinien festgehalten: Neuanlagen für die aseptische Fertigung sollen in geschlossener Barriere-Technologie ausgeführt werden, wo immer möglich. Die Isolator-Technologie erlaubt eine strikte Trennung von Bediener und Prozess und eine 6-log-Bioburden-Abreicherung. Diese Eigenschaften führen insgesamt zu einer Vereinfachung der Maßnahmen in der Contamination Control Strategy (CCS) und erlauben im Endeffekt eine höhere Produktsicherheit betreffend Verunreinigungen durch Mensch und äußere Umgebung. Das Prozessredesign der Herstellungsschritte und die geschlossene Umgebung erlauben im Weiteren eine Verbesserung der Produktqualität in Bezug auf die Kreuzkontamination und ein striktes hygienisches Design erlaubt eine profunde Reinigungsvalidierung. Was auch nicht außer Acht gelassen werden kann, ist der Mitarbeiterkomfort. Für viele manuelle

Herstellungsschritte in der ATMP-Produktion ist hoch qualifiziertes und zuverlässiges Personal erforderlich und bildet damit eine Schlüsselstelle in der Risikobeurteilung. Daher ist es unerlässlich gute Arbeitsbedingungen anbieten zu können. Im Klasse-C-Reinraum zu arbeiten ist von den Bekleidungsrichtlinien her gesehen bedeutend komfortabler als im Klasse-B-Reinraum. Die Mitarbeiterverfügbarkeit an der Arbeitsstelle ist im Klasse-C-Reinraum deutlich höher. Dazu kommen die bekannten Faktoren, dass die Kosten für den Betrieb eines Klasse-B-Reinraums durch Energieverbrauch, Reinraummonitoring und -bekleidung viel höher sind als für einen Klasse-C-Reinraum. Resultierend aus den genannten Faktoren ergibt sich, dass die höheren Investitionskosten für ein Herstellkonzept im Isolator i. d. R. nach 1–3 Jahren Produktion bereits wettgemacht wurden. Die Kombination also von erhöhter Arbeitsqualität und reduzierten Total-Cost-of-Ownership (TCO)-Kosten ist mitunter ein weiterer Treiber zur Integration des ATMP-Herstellungsprozesses in geschlossener Isolator-Technologie (Abb. 1).

(HSE)-Sicht spielt damit insofern eine Rolle, dass die Erreichbarkeit v. a. von in der Rückwand eingebauten Geräten gewährleistet ist und damit auch die manuelle Reinigbarkeit im geschlossenen Isolator möglich ist. Die Herausforderung bei der Arbeitsergonomie wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die Gesamtanlage für Mitarbeiter verschiedener Körpergrößen und Konstitutionen ausgelegt sein muss. Nicht zuletzt muss der Bediener eingebunden werden, v. a. muss dieser damit zurechtkommen, dass er sich nicht mehr seitlich bewegen kann, da seine Arme in Handschuheingriffen stecken. Der frühe Einbezug der Bedienergruppe fördert im Weiteren die Akzeptanz und erlaubt wiederum eine schnelle Umstellung und kürzere Durchlaufzeiten in der Produktion.

#### 4. Bewertung geeigneter Laborprozessgeräte für Umgebungen der Klasse A und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontamination

Eine zentrale Rolle spielt die Auswahl und Definition der Prozessgeräte, sei es der Inkubator, die Zentrifuge oder später die Abfüllstation. Bei vielen Herstellungsprozessen sind bei der Prozessvalidierung die Geräte schon vorgegeben, können also oft nur mit einer abschließenden Revalidierung geändert werden, was einen erheblichen Mehraufwand mit sich zieht. Die Prozessgeräte sind also möglichst zu behalten, dies ist aber nur unter gewissen Umständen möglich, d. h., wenn deren Eignung genaustens abgeklärt, getestet und freigegeben ist. Folgende Punkte sind dabei zu beurteilen:

a) Mechanische Einbaubarkeit: Aus Gründen der Bedienerergonomie können große Prozessgeräte nicht vollständig in den Isolator gestellt werden, sondern müssen in Rückwand, Seitenwand oder Bodenplatte eingebaut werden. Dazu müssen diese mit einem

- gasdichten Flansch ausgerüstet sein.
- b) Ergonomie und Bedienbarkeit mit Handschuhen im Isolator: Türen und Klappen müssen in einem engen Arbeitsumfeld geöffnet werden können.
- c) Chemische Beständigkeit gegen dampfförmiges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Oberflächenmaterialien müssen vom Hersteller deklariert werden. Eine Eignung muss bestätigt werden, ansonsten sind kostspielige Testreihen nötig.
- d) Oberflächenbeschaffenheit für den Kill von biologischen, lebendem Material mit Hilfe von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und dessen Validierbarkeit: Die Oberflächen müssen von ausreichender Güte sein, damit eine H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontamination erfolgen kann. Es dürfen keine Sporen übereinander liegen können und damit nicht vom H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erreicht und zerstört werden können. Im Weiteren sollen die Materialien kein H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> absorbieren, welches später ausgast und lange Dekontaminationszeiten zufolge hat.
- e) Aerodynamik: Die gerichtete Luftströmung in der Arbeitskammer muss möglichst ideal sein und darf nicht so gestört werden, dass Toträume oder Wirbel entstehen.
- f) Hygienisches Design: Da oft auch mit gefährlichen Stoffen gearbeitet wird, typischerweise viralen Vektoren, soll der Arbeitsraum auch vor dem Öffnen der Frontscheibe gereinigt werden können. Dazu braucht es ebene Flächen, Kugelecken, keine Sacklöcher und keine Innensechskantschrauben, um nur ein paar Punkte aufzuzählen.
- g) Leckdichtheit: Zum Schutz von Bediener und Umwelt wird vor dem Start eines Dekontaminationszyklus ein Lecktest durchgeführt, um vor eventuellen Lecks zu warnen. Die geforderte Leckdichtheit müssen also alle Prozessgeräte bestehen.
- h) Bedienpanel: Die Bedienung muss entweder im Isolator-In-

nenraum mit den Handschuhen erfolgen können oder sie soll extern positioniert werden, also örtlich losgelöst vom Prozessgerät.

- i) Steuerung: Die Anforderungen an 21cfr-Part-11-konformes Datenhandling werden zum Standard. Daten müssen in einem vollständigen Batch-Report festgehalten werden, dabei ist eine Einbindung der Prozessgeräte unabdingbar.

#### 5. Überwindung der Hürden und finale Integrationslösungen

Die Beurteilung eines Prozessgeräts für die Eignung bedeutet einen größeren Aufwand und erfordert tiefes Fachwissen und Erfahrung in Bezug auf H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontamination. Sollte aus der Analyse ein Gerät als ungeeignet deklariert werden müssen, besteht einerseits die Möglichkeit Anpassungen durch den Originalhersteller zu beantragen resp. eine geeignete Version zu beschaffen. Dies kann z. B. eine Ausführung in Edelstahl sein oder ein Modell, welches schon mit Flanscheinbau vorgesehen ist. Sollte dies nicht möglich sein, besteht andererseits nur noch die Anpassung durch den Erstausrüster (Original Equipment Manufacturer, OEM), sofern der diese Möglichkeiten besitzt. Dies ist jedoch in den meisten Fällen sehr unattraktiv für den weiteren Life-Cycle-Verlauf, da die Garantieleistungen vom Originalhersteller abgelehnt werden, d. h., hier muss der eventuelle Garantiespruch vom



Abbildung 2: Vollintegrierte Zentrifuge, validiert für H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontamination.



Abbildung 3: ATMP-Fill-Ët-Finish-Isolator mit halbautomatischer Befüllung von genesteten Vials.

OEM übernommen werden. Anpassungen können auch beinhalten, dass z. B. eine Zentrifuge aus Gründen der Leckdichtigkeit eine eigens konstruierte gasdichte Einhausung erhält (Abb. 2).

## 6. Validierung von Prozessanlagen für die 6-log-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontamination

Ist der Entscheid einmal gefallen, dass es nötig ist den Herstellungsprozess in geschlossener Technologie auszuführen, wird auch die höchste GMP-Stufe erwartet. Die technische und organisatorische Umsetzung der Anforderungen sollten genauestens getestet und dokumentiert werden, damit die finale Prozessvalidierung erfolgen kann. Die Prozessrisikoanalyse unterstützt dabei. Das Augenmerk liegt insbesondere auf der durchgängigen Validierung der Dekontaminationsfunktion des Innenraums inklusive aller Oberflächen der Prozessgeräte.

In der praktischen Umsetzung der Validierungsaktivitäten, v. a. in den vorausgehenden Schritten wie

der Zyklusentwicklung ist es natürlich hilfreich, ein Dekontaminationssystem einzusetzen, welches gegenüber wechselnden äußeren Einflüssen, wie u. a. Beladung, Materialien und Temperaturen, robust ist. Von zentraler Bedeutung ist auch eine einfache und zuverlässige Verteilung des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dampfs, welche auch tiefes Eindringen in horizontale Ausbuchtungen, wie z. B. Inkubator erlaubt. Die Aufgabe ein solches Dekontaminationssystem zu entwickeln und einzusetzen fällt klar in die Kategorie Quality by Design.

Auch die Eignung der Prozessgeräte muss für die Dekontamination mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> evaluiert und wenn nötig getestet werden. Bei initialer Nichteignung, wie u. a. undichte Gehäuse oder Wellendurchführungen muss eine Lösung gefunden werden, um resultierende Luftrückströmungen in gewissen Betriebsmodi oder bei Manipulationen zu unterbinden. Nicht zuletzt können solche Stellen nicht ohne Weiteres dekontaminiert werden und bergen das Risiko einer Kontamination im Betrieb. Abhilfe kann eine speziell dafür berechnete Durchströmung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> schaffen. Den Beweis für die Effizienz liefern schlussendlich ganz traditionell Bioindikatoren, welche an allen vorab identifizierten Worst-Case-Stellen platziert werden müssen.

## 7. Fazit

Macht man es beim ersten Mal richtig, stellt man sicher, dass folgende Punkte erfüllt werden können:

- Der Prozessintegrator setzt sich proaktiv für das Projekt ein und ist bereit genau diesen Prozess zu verstehen.

- Der Prozessintegrator kennt die Regularien und Vorschriften und setzt sie in prozessergonomische Lösungen um.
- Der Prozessintegrator schlägt Prozessverbesserungen, Gerätevor-Tests vor und vereinfacht Prozesse. Dies führt zu Quality by Design.
- Der Prozessintegrator steht von der Inbetriebnahme bis hin zu Audits und Wartungen vor Ort zur Verfügung und übernimmt die Verantwortung für die CCS der Anlage.
- Der Prozessintegrator bietet einen Prozess mit der erforderlichen ergonomischen Flexibilität und erfüllt die volle Integration der Prozessgeräte (Abb. 3).

## Autor



*Martin Glättli*

Martin Glättli arbeitet in Basel (Schweiz) als SME Aseptic Solutions bei ProSys Group. Er ist seit über 24 Jahren in der Pharmaindustrie tätig, davon 20 Jahre eng verbunden mit der Geschichte der Entwicklung der Isolator-Technologie. Seine Leidenschaft ist es, die Verschmelzung von Ingenieuraufgaben, mikrobiologischen Anforderungen und kaufmännischen Aspekten zu ermöglichen und daraus eine Lösung auf den Markt zu bringen, die zukünftige Prozesseigentümer und Anwender überzeugt und ihnen den Schreibtisch frei von Abweichungsberichten hält.

# Qualität des Aseptikprozesses beginnt im Prozessanlagen-Design

Katja Pietruska und Gerald Mathe • PPT Pharma Process Technology GmbH, Frankfurt am Main

Korrespondenz: Gerald Mathe, PPT Pharma Process Technology GmbH, Büro Frankfurt, c/o Mindspace 6. OG, Neue Mainzer Str. 66-68, 60311 Frankfurt am Main; E-Mail: gerald.mathe@pp-technology.de

## Zusammenfassung

Nur eines von 10 Arzneimitteln kommt tatsächlich auf den Markt. So ist es kein Wunder, dass Pharmaunternehmen immer angestregter nach Maßnahmen für die Qualitätssicherung und Risikoverwaltung suchen. Umso wichtiger ist es, dass der Aseptikprozess bereits im Design konsequent geplant wird. Die Anforderungen an die aseptische Abfüllung richten sich nach den Vorgaben der Behörden, wie z. B. die Federal Drug Administration (FDA), oder des EU-GMP-Leitfadens. Die Qualitätsanforderungen dieser Behörden als auch der pharmazeutischen Hersteller steigen jedoch stetig, wie z. B. die Diskussion zum Annex 1 zeigt. Die Weiterentwicklung aseptischer Prozesse und Technologien ist somit eine Voraussetzung, wenn Ansprüche in Sachen Qualität und Flexibilität erfüllt oder sogar neue Standards gesetzt werden sollen. Im Folgenden wird daher gezeigt, wie der Aseptikprozess konsequent über das Design bis hin zur Verifizierung mittels Strömungsvisualisierung und Aseptic Process Simulation geplant werden kann.

## 1. Aseptische Abfüllung: Isolator und RABS-Technologie

Isolatoren sind Einheiten, die vollständig von der Außenumgebung abgeschlossen sind. Sie gelten oft als die beste Lösung für einen hohen Grad an Sterilität. Da Isolatoren bei einem Produktwechsel umfangreiche Dekontaminationsmaßnahmen erfordern, sind sie besser für die Fertigung von Produkten in großen Stückzahlen geeignet.

Bei der Restricted-Access-Barrier-System(RABS)-Technologie sorgen eine Barriere und ein dynamischer Luftstrom für eine Trennung zwischen Arzneimittel und Umgebung. RABS bieten den Vorteil einer schnelleren Einrichtung, eines effizienteren Produktwechsels und ei-

ner größeren Flexibilität für Durchläufe unterschiedlicher Produkte. Damit ermöglichen sie auch eine bessere Nutzung der Abfüllkapazitäten (Abb. 1).

## 2. Wie kommt man zum aseptischen Prozess?

Am Anfang steht die Entwicklung eines Prozesses oder eines Produkts für die Neuanschaffung von Ausrüstungen oder neuer Produktionskapazitäten. Aus den technischen Anforderungen für den Prozess und aus den regulatorischen Forderungen, ergibt sich der notwendige technische und regulatorische Umfang für Ausrüstungen, um in einem GMP-relevanten Umfeld eingesetzt zu werden. Für einen erfolgreichen Projektabschluss ist es essenziell,

dass Engineering und Qualifizierung von Beginn an im Einklang arbeiten. Abbildung 2 zeigt den Ablauf für die Designqualifizierung im Zusammenhang mit den Prozessschritten des Engineerings.

### 2.1 Konzeptphase

Innerhalb der Konzeptphase erfolgt die Definition der technischen und regulatorischen Anforderungen. Diese Phase des Designs ist eine entscheidende Stufe innerhalb des Qualifizierungszyklus, um so wenig wie möglich Abweichungen in den nachfolgenden Qualifizierungsphasen zu generieren. Zur Bewertung kritischer Prozessschritte und den damit verbundenen GMP-Risiken ist eine *Design-Failure-Mode-and-Effects-Analysis (Design-FMEA)* zur Minimierung von Planungs- und Konstruktionsfehlern wesentlich. Die Erstellung eines Lastenhefts in einer ersten Version ist ausschlaggebend für technische Details der Anlage. Der Übergang von der Konzeptphase in das Engineering ist gekennzeichnet durch die Detailtiefe der Dokumente wie Zeichnungen und Spezifikationen. Aus Qualifizierungssicht wird in dieser Phase die Übereinstimmung des Designs mit den GMP-Anforderungen und den Prozessanforderungen dokumentiert nachgewiesen (Abb. 3).

### 2.2 Basic- und Detail-Engineering

Es gilt der Grundsatz, je unvollständiger das Engineering, umso aufwendiger die gesamte Qualifizie-

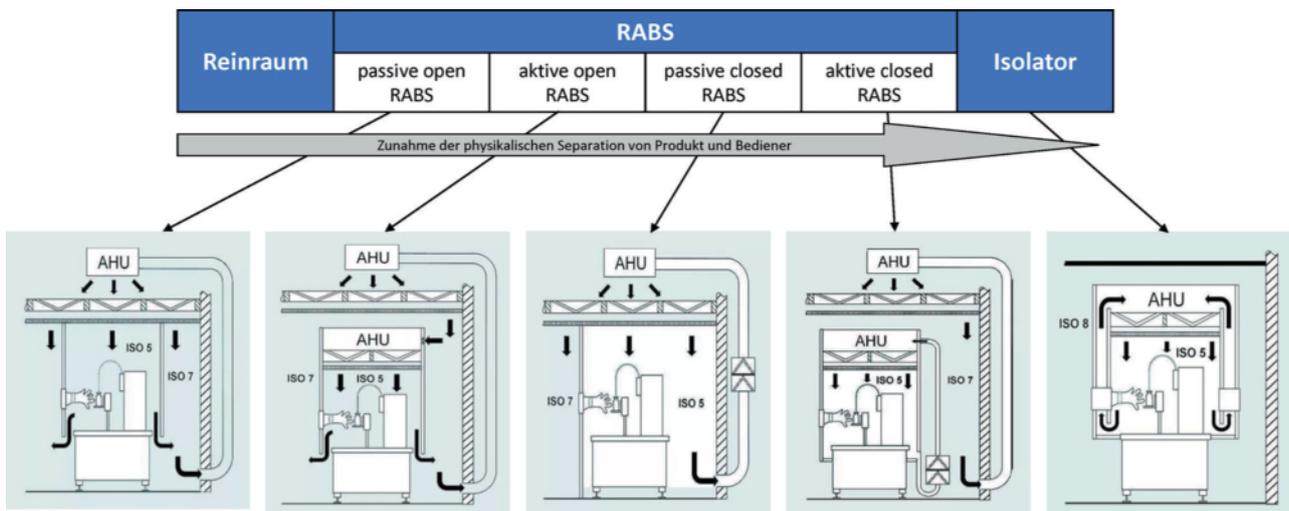


Abbildung 1: Designanforderungen für RABS oder Isolatoren (Quelle aller Abbildungen: die Autoren).

ung. Im Basic-Engineering werden die Vorgaben in einem ersten grundlegendem Verfahrenskonzept umgesetzt. Dazu gehören Dokumente wie das Layout, das Verfahrensfließbild und die entsprechenden Komponenten und Spezifikationen. Die erstellten Dokumente werden im Rahmen der Qualifizierung und durch den Anlagenbetreiber einem Review unterzogen, um zu prüfen, ob die gestellten Anforderungen umgesetzt wurden. In dieser Phase sind mögliche Konstruktionsfehler oder sichtbare GMP-Risiken noch auszugleichen. Die Ergebnisse des Engineerings fließen dann in Ausschreibungsunterlagen, was bedeutet, dass das Lastenheft und die FMEA-Risikoanalyse finalisiert werden können. Beide Dokumente stellen Life-Cycle-Dokumente dar und müssen immer wieder an die vorliegenden Gegebenheiten angepasst werden. Am Ende des Detail-Engineerings müssen die Verfahrensfließbilder und Spezifikationen einen Reifegrad erreicht haben, um eine Freigabe zur Konstruktion/Ausführung der Anlage erteilen zu können.

### 2.3 Nachweis der Eignung während des Designs: Risikobasierte Monitoringpositionen

Um bei dem erwähnten Beispiel des Isolators/RABS-Systems zu

bleiben, ist das Monitoring in der Designphase als ein wesentlicher Punkt zu betrachten. Die Überwachung der Sterilität der Produktionsumgebung der Reinraumklasse A/ISO 5 erfolgt über ein aktives und passives Monitoringsystem der *kritischen Einflussfaktoren*. Bei diesen kritischen Einflussfaktoren handelt es sich um Luft- und Oberflächenkeime, Partikel, Luftgeschwindigkeit, Druck, Feuchte und Temperatur. Da es sich bei den Räumen der Reinraumklasse A/ISO 5 um RABS oder Isolator-Technologien handelt, sind die Monitoringpunkte fester Bestandteil der Anlage. Aus diesem Grund muss die Bewertung und Festlegung der Monitoringpunkte schon in einer frühen Projektphase erfolgen und im Rahmen des Design-Reviews bestätigt werden. Hierfür werden zuerst die regulatorischen Anforderungen aus EU-GMP-Leitfaden, FDA-Guidance und ISO-Norm durchleuchtet, die Kernaussagen zusammengefasst und in Form von User-Requirement-Specification (URS)-Punkten umgesetzt. Nach der Beschreibung des Produktflusses und der Prozesse in der aseptischen Kernzone, wird die risikobasierte Festlegung der Monitoringpunkte beschrieben und wie diese im Rahmen der Designphase über die Design-FMEA und Mock-up bestätigt werden.

### 2.4 Mock-up: Handling der Formateile

Während der Designphase wird der Prozessablauf entwickelt. Damit können kritische Eigenschaften an einem bestimmten Prozessabschnitt ermittelt werden. Ein wichtiger Aspekt beim Isolator ist, die Festlegung der Anzahl und Positionen der Monitoringpunkte, da diese fester Bestandteil der Anlage sind. Zur Bestätigung dieser Festlegungen eignen sich die Designqualifizierung und zugleich eine Mock-up-Studie (Abb. 4).

Im Rahmen der Design-FMEA findet die erste Bestätigung der Messstellenpositionen statt. Im Rahmen der Mock-up-Studie sollen folgende Punkte verifiziert werden:

- Ergonomie/Bedienbarkeit (Handschuheingriffe)
- ausreichendes Sichtfeld bei Eingriffen
- Durchführbarkeit aller Prozesse (Rüsten, Monitoring, Störungsbehebung)
- Betrachtungen zu Transfersystemen

Um ein Mock-up-Modell für einen Isolator oder RABS herzustellen sind folgende Punkte zu beachten:

- abgeschlossene mechanische Konstruktion der Anlage
- finalisiertes Maschinenlayout inkl. Position der Monitoringpunkte
- bauliche Gegebenheiten am Aufstellungsort (umgebender Raum)
- Schnittstellen zu den Medien

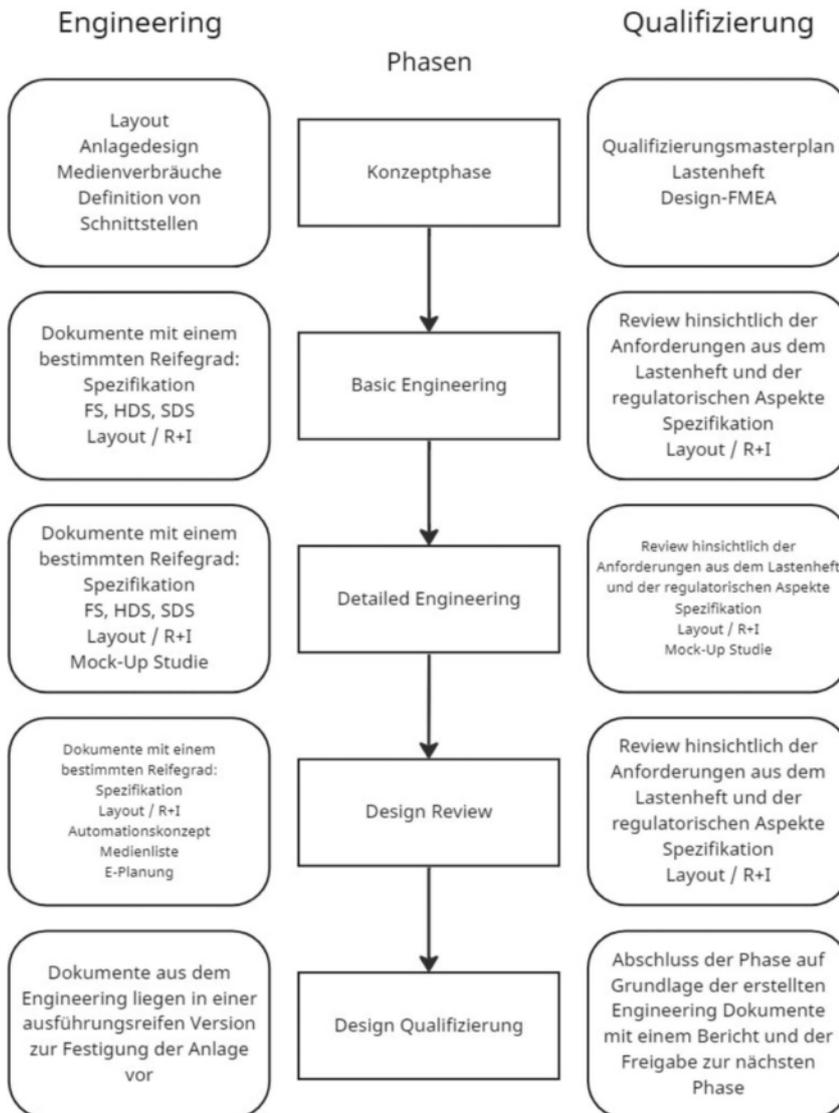


Abbildung 2: Design-Review im Zusammenspiel von Engineering und Qualifizierung.

- Schnittstellen zur Klimatechnik
- Schnittstellen zu anderen Anlagen
- Definition der Materialflüsse (in und aus Isolator/RABS)
- Definition der Produktionsabläufe
- Definition Nebenprozesse (Monitoring, Reinigung, Formatwechsel usw.)

Sind Design-Review und Mock-up-Studie abgeschlossen und konnten die Messstellen in beiden Prozessen bestätigt werden, sollte der Messpunkteplan auf seinen finalen Stand angepasst werden. So wurde in der Designphase das Risiko bzgl. Abweichungen und notwendiger Änderungen in Bezug auf die Monito-

ringpositionen minimiert und das größtmögliche Maß an Sicherheit für die nachfolgenden Phasen im Life-Cycle erzeugt.

### 2.5 Möglichkeiten der Digitalisierung: Strömungssimulation

Eine weitere Methode zur Erkennung von konstruktiven Planungsfehlern oder GMP-Risiken, ist die Strömungssimulation. Der Einsatz von Computational-Fluid-Dynamics (CFD)-Strömungssimulationen im Rahmen der Designqualifizierung hat den Vorteil, dass Planungsrisiken minimiert werden können

bzw. dass Planungen für Reinräume/Isolatoren beschleunigt werden können. Dabei können Problemstellungen ermittelt werden wie:

- Sind die Zuluft- und Abluftpositionen so konzipiert, dass eine laminare Luftströmung gegeben ist und kann der Einfluss auf die Druckkaskade bewertet werden?
- Wie verteilen sich freigesetzte Partikel?
- Wie wirken sich thermische Quellen auf die Luftströmung bzw. auf den Dekontaminationsprozess aus?
- Einfluss bewegter Anlagenteile auf die Luftströmung und Partikelfreisetzung

Die CFD-Strömungssimulation ermöglicht in einer recht frühen Engineering-Phase die präzise Gestaltung von Reinräumen/Isolatoren hinsichtlich der Vermeidung von Kontaminationen (Abb. 5).

### 2.6 Design-Review

Nach DIN EN ISO 8402, Entwurf 1992-03, Nr. 3.11 ist unter dem Begriff Design-Review eine dokumentierte, umfassende und systematische Untersuchung eines Designs zu verstehen. Ziel ist es, dessen Fähigkeit zu beurteilen, die Qualitätsanforderung zu erfüllen, potenzielle Probleme zu identifizieren und die Entwicklung von Lösungen hierfür niederzulegen.

Am Ende des Designs muss ein ausführlicher Design-Review stehen, um vorhandene potenzielle Schwachstellen und GMP-Risiken zu identifizieren, damit es zu keinen Überraschungen in den nachfolgenden Qualifizierungsphasen kommt. Mit dem Abschluss der Designqualifizierung sollten die Designdokumente einen ausführungsfähigen Grad besitzen, das Lastenheft und die Risikoanalyse sollten zum Umfang der Qualifizierung finalisiert sein. Mit dem Abschluss des Design-Reviews erfolgt die Freigabe zur Konstruktion/Ausführung der Anlage. Parallel dazu erfolgt im Rahmen der Qualifizierung die Freigabe der Designqualifizierungsphase und da-

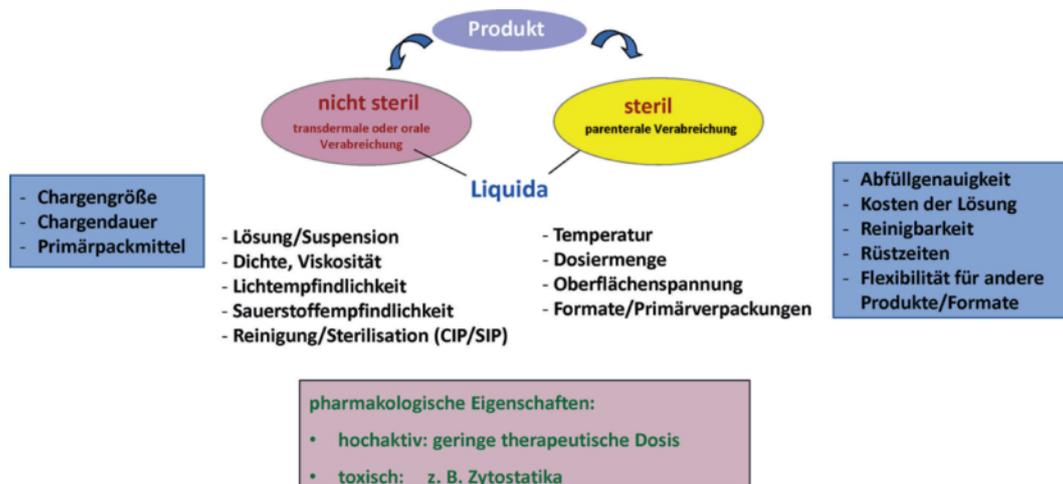


Abbildung 3: Designanforderungen an die Abfülltechnologie.

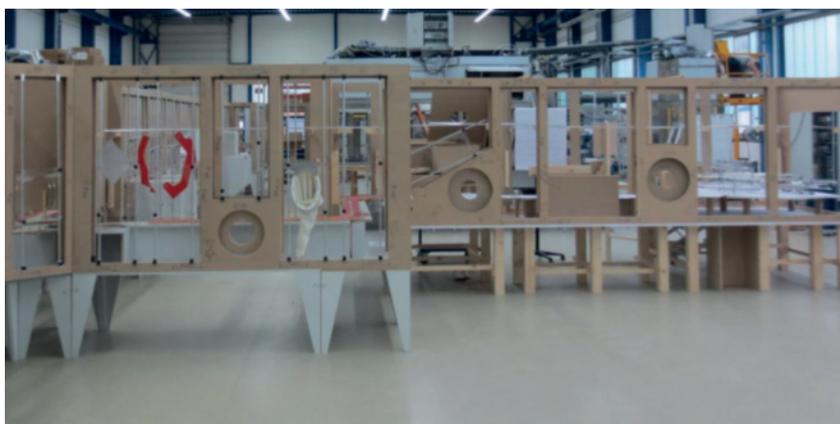


Abbildung 4: Mock-up-Modell inkl. Monitoringpositionen.

mit die Freigabe zur nächsten Qualifizierungsphase, der IQ.

## 2.7 Qualifizierung der aseptischen Kernzone Reinraumklasse A

Bei der Leistungsqualifizierung (PQ) von Reinräumen/Isolatoren handelt es sich um eine besondere Herausforderung auf dem Weg zu einem robusten Routinebetrieb von Produktionseinrichtungen. Dabei wird nicht nur die Leistungsfähigkeit der Lüftungsanlage überprüft, vielmehr wird getestet, dass die geforderten Umgebungsbedingungen unter Produktionsbedingungen eingehalten werden können. Im Rahmen der Qualifizierung sind dabei alle wirkenden Faktoren im Zusammenspiel zu berücksichtigen, wie z. B. die Lüf-

fungstechnik, Raumdesign, Betriebszustände der Prozessanlagen, Materialbewegungen, Personalprozesse und Reinigungsprozesse. Ziel der Qualifizierung ist es, die Akzeptanzkriterien im ersten Ansatz zu erfüllen und einen abweichungsarmen Regelbetrieb der Räume sicherzustellen.

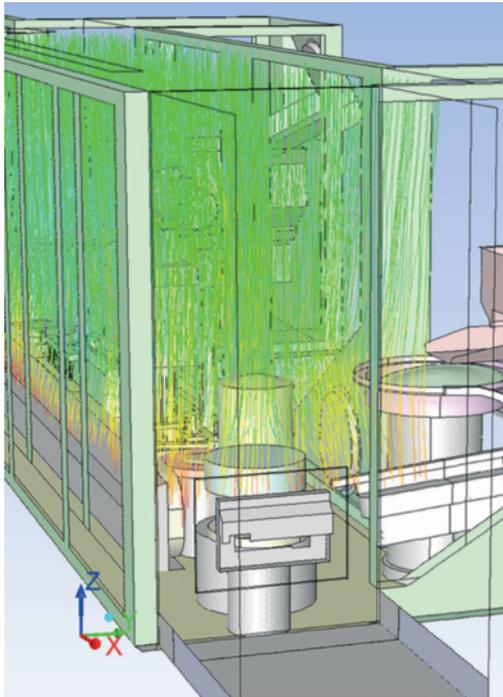
## 2.8 Strömungsvisualisierung

Die Qualifizierung der aseptischen Kernzone und angrenzender Reinraumbereiche steht immer wieder im Fokus von Audits und Inspektionen. Einer der am häufigsten diskutierten Themenbereiche stellt die Visualisierung der laminaren Luftströmung in der aseptischen Kernzone da. Die Visualisierung der laminaren Luftströmung wird

als Strömungsvisualisierung oder Smoke-Study bezeichnet. Ziel der Strömungsvisualisierung ist der Nachweis der laminaren Luftströmung in den Betriebszuständen *At Rest*, *In Operation*, *Rüsten* und *Eingriffe*. Selbst die Vorbereitung und die Planung der Visualisierung stellen eine große Herausforderung dar. Aber auch die Durchführung und die anschließende Interpretation der erzielten Ergebnisse stellen jeweils ein komplexes Aufgabenpaket dar, welche sorgfältig vorbereitet und geplant werden müssen (Tab. 1).

Zur Einhaltung aseptischer Umgebungsbedingungen müssen bestimmte Anforderungen hinsichtlich Konstruktion und Reinraumkonzepten erfüllt werden. Die Anforderungen sind notwendig, um sicherzustellen, dass die Produktqualität und dadurch die Patientensicherheit nicht gefährdet werden. Die Strömungsvisualisierung ist eine geeignete Methode zum Nachweis, dass kritische Arbeitsbereiche und damit die Produktqualität frei von Kontaminationen sind. Die Durchführung der Strömungsvisualisierung sieht folgende Verfahren vor:

- Tracerfadenverfahren
- Tracerinjektionsverfahren
- Strömungssichtbarmachung durch Bildverarbeitungstechniken (CFD)



#### Abfüll- und Verschleißmaschine:

- Zuluft über FFU
- (Zuluftgeschwindigkeit 0,45 m/s)
- Überdruck 35 Pa

Abbildung 5: CFD-Simulationsmodell.

- Strömungssichtbarmachung durch Messung der Geschwindigkeitsverteilung
- Die Strömungsvisualisierung ist ein Qualifizierungsprüfpunkt, um nachzuweisen, dass alle Anforderungen hinsichtlich der Konstruk-

tion für eine turbulenzarme, von oben nach unten gerichtete Strömung eingehalten wurden. Eine im Rahmen des Designs durchgeführte Strömungssimulation minimiert das Risiko für potenzielle Konstruktionsfehler.

### 3. Design-Review und Erfahrungen aus der Praxis

Die vorangegangenen Kapitel haben sich ausschließlich mit den theoretischen Ansätzen beschäftigt. Jetzt werden noch Erfahrungen aus der Praxis aufgezeigt, um zu zeigen, welche überaus wichtige Rolle der Designprozess spielt. Die anhand des Isolator-Beispiel geschilderten Erfahrungswerte können ebenso auf andere Ausrüstungen übertragen werden. Es werden 2 Bereiche näher betrachtet, um zu zeigen, dass nur die im Lastenheft beschriebenen Anforderungen oft nicht ausreichend sind für einen ausführlichen Design-Review.

#### 3.1 Der kontrollierte Arbeitsbereich

Während der Konzeptphase werden alle notwendigen Forderungen hinsichtlich der Lüftungstechnik im Lastenheft spezifiziert, um die geforderte Reinraumklasse zu erfüllen. Entscheidend zur Umsetzung des beschriebenen Konzepts, sind die Kenntnisse zum zukünftigen Produkt oder Produktionsprozess. Diese

Tabelle 1

#### Hilfsmittel zur Durchführung der Strömungsvisualisierung nach DIN EN ISO 14644-4.

Posten	Beschreibung
Materialien zur Verwendung beim Tracerfadenverfahren	Seidenfäden, Textilien usw.
Partikel zur Verwendung beim Injektionsverfahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DI-Wasser oder sonstige Flüssigkeit, vernebelt mit Tröpfchendurchmessern von 0,5–50 µm</li> <li>• am Messort in der Luft schwebende Blasen neutraler Dichte.</li> <li>• organischer oder anorganischer Prüfnebel</li> </ul>
Bildaufzeichnungsgeräte zur Aufzeichnung der dargestellten Bilder oder Abbildungen von Tracerpartikeln	verschiedene Geräte wie Foto- und Videokameras einschließlich solcher mit Hochgeschwindigkeits-, Stroboskop- oder Synchronisationsfunktionen und Bildaufzeichnungsgeräte zur Verwendung bei der Strömungssichtbarmachung
DI = Deionisiertes Wasser.	

spezifischen Parameter sind essenziell für die Designphase, z. B.:

- die Anforderungen an das Produkt während des Abfüllprozesses: Abfüllung bei Raumtemperatur oder gekühlt?

Dieser Parameter hat Einfluss auf die Auslegung der Lüftungstechnik, Temperieren bzw. Kühlen der zugeführten Luft. Eine weitere

Frage, die zu stellen ist, welche Wärmelast wird durch Geräte und Ausrüstungen in den Isolator eingetragen und welcher Einfluss besteht dadurch auf die Auslegung des Lüftungssystems?

- Oder handelt es sich um eine hochaktive Substanz?

Wie erfolgt in diesem Fall die Entsorgung von kontaminierten Gegenständen/Abfällen? Die Anforderungen an die Lüftungstechnik sind höher, endständige Abluftfilter und Polzeifilter müssen eingesetzt werden.

Eine turbulenzarme Verdrängungsströmung ist gefordert, im Rahmen der Funktionsqualifizierung wird das mit einer Smoke-Study geprüft, einhergehend mit der Prüfung der Luftgeschwindigkeit. Schon während des Designs müssen mögliche Störfaktoren identifiziert werden: Welchen Einfluss hat z. B. die Beladung des Isolators auf die Luftströmung oder auch der Einfluss auf die Dekontamination? Für die Dekontamination ist es wichtig die zu begangene Oberfläche schon während der Zyklusentwicklung zu betrachten,

um die Wirksamkeit der Methode zu gewährleisten. Strömungstechnische Abweichungen in dieser Phase bedeuten, dass es zu möglichen Umbaumaßnahmen kommen kann und damit zu großen zeitlichen Verschiebungen im Projekt. Eine Strömungssimulation im Rahmen des Designs würde schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Projekt Aufschluss über

unerwünschte Strömungsverläufe geben und damit Kosten und Zeit sparen.

Weiteres Augenmerk ist in der Designphase für den kontrollierten Arbeitsbereich auf das Monitoringssystem, Transfersysteme und die Handschuhe zu legen. Entlang des Prozessflusses muss entschieden werden: Wo braucht es einen Hand-



Life Sciences Group

## WASSERSTOFFPEROXID BIO-DEKONTAMINATION & STERILISATION

VHP®-Sterilisatoren mit pulsierendem Vakuum und mobile sowie stationäre VHP®-Generatoren zur Bio-Dekontamination basieren auf dem patentierten trocken VHP®-Prozess.

Alle nutzen Vaprox®, ein für die Verdampfung ohne Rückstände geeignetes Wasserstoffperoxid-Sterilisationsmittel.

STERIS bietet auch biologische und chemische Indikatoren sowie Zyklusentwicklungsservice und Projektunterstützung.

❖ Labor- & Reinraum-Dekontamination

❖ Medizingeräte- & Implantate-Sterilisation

❖ Isolatoren & Materialschleusen



Kommen Sie gern zum nächsten 2-tägigen  
VHP®-Seminar in Dresden, 25.-26. April 2023.

Programm-Anfragen: [Gerhard\\_Lauth@outlook.de](mailto:Gerhard_Lauth@outlook.de)

[www.sterislifesciences.com](http://www.sterislifesciences.com)

schuh für das Handling im Arbeitsbereich? Wo werden Transferprozesse notwendig sein? Wo sind die kritischsten Positionen für die Installation des Monitoringsystems?

Das heißt zusammengefasst, Betrachtungen zum Personal- und Materialfluss müssen mit einfließen, ebenso die Betrachtungen zu den Sekundärprozessen, wie Handschuhtest, Beladung des Autoklavs, Schweißprozesse von Bags und ähnliches. Für diese Punkte ist es entscheidend den Produktionsprozess zu betrachten und daraus die notwendigen Anforderungen zu definieren. Das Mock-up bietet dazu eine letzte Möglichkeit vor der Konstruktion, um Anpassungen am Design der Anlage vorzunehmen.

### 3.2 Alarmmanagement

Für den Produktschutz, die Sicherheit des Personals und für die Umwelt ist ein Alarmmanagement erforderlich. In der Praxis bestehen die akzeptierte Definition und Hauptfunktion von Alarmen darin, vor einem unsicheren Zustand zu warnen oder zu alarmieren. Ein notwendiges Attribut für jeden Alarm ist eine Reaktion. Die Reaktion definiert die Maßnahmen, um einen kritischen Zustand abzumildern. In den Prozesssteuerungssystemen werden Alarme verwendet, um Grenzwertüberschreitungen von Prozessbedingungen anzuzeigen (Druck, Temperatur, Partikelanzahl). Ausgehend von dieser Definition werden Alarme auf Grundlage der Anforderungen an das Produkt bzw. aus dem Prozess selbst festgelegt. Folgende Aspekte sind während des Designs zu beachten:

- Definition des Alarms und der entsprechenden Reaktion
- Bewertung der GMP-Kritikalität hinsichtlich der Produktqualität
- Störungen aus dem Prozess hinsichtlich kritisch/unkritische Alarme klassifizieren

#### Beispiel: Messung der Partikelanzahl

Bei Überschreitung des Grenzwertes tritt ein GMP-kritischer Alarm auf

mit der Reaktion, dass die Anlage stehen bleibt. Um mögliche Kontaminationen bezogen auf die Produktqualität zu vermeiden, wird durch den Anlagenfahrer in diesem Bereich die Anlage leergeräumt. Eine andere Reaktion wäre, dass die Anlage weiterläuft, aber ein Kommentar und eine Bestätigung im 4-Augen-Prinzip zur Quittierung am Human Machine Interface (HMI) erfolgen muss.

Um diese Betrachtungen vornehmen zu können, müssen die Dokumente des Lieferanten sehr gewissenhaft unter den oben genannten Aspekten geprüft werden oder alternativ muss eine Risikobetrachtung zum Alarmmanagement in Eigenregie für die entsprechende Anlage erstellt werden. Für die Programmierung der Prozesssteuerung, inkl. der Alarme, ist der beschriebene Schritt eine gute Grundlage zur Vermeidung von Abweichungen innerhalb der Qualifizierung bei der Prüfung der Alarme und Funktionen. Bei notwendigen Änderungen ist die Anpassung der Software mit einem hohen dokumentarischen und einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden. Ein gewissenhafter Design-Re-

view zu einem frühen Zeitpunkt im Projekt reduziert Fehlerquellen und sichert einen termingerechten Projektabschluss.

### 4. Fazit

Am Ende einer Qualifizierung, vor der Routineproduktion, steht der mikrobiologische Nachweis zur Leistungsbeurteilung aseptischer Produktionsprozesse. Dieser erfolgt in Form einer aseptischen Prozesssimulation mit einem geeignetem Nährmedium. Damit kann gezeigt werden, ob das gewählte Design den geforderten aseptischen Produktionsbedingungen genügt.

Eine gründliche Designphase mit ausführlichem Design-Review stellt eine Möglichkeit dar, dass Vorgaben aus Planungsdokumenten zu einem frühen Zeitpunkt des Projektes auf Vollständigkeit und Planungsfehler geprüft und ggf. korrigiert werden können. Die Möglichkeit Designfehler zu einem späteren Zeitpunkt im Projekt zu entdecken und zu korrigieren, ist in den meisten Fällen mit Terminverzug und höheren Kosten verbunden.

## Autoren



**Katja Pietruska**

Katja Pietruska verfügt über mehr als 20 Jahre Erfahrung in der Herstellung von Medizinprodukten und in der Pharmaindustrie. Schwerpunkte waren dabei die Qualifizierung von Anlagen und die Validierung von Prozessen – vor allem in der Sterilherstellung. 2010–2022 war Katja Pietruska bei IDT Biologika GmbH im Projektoffice der Qualifizierung beschäftigt. Seit 2022 ist sie bei PPT Pharma Process Technology GmbH in Dessau als Lead Compliance Manager tätig. Sie beschäftigt sich mit Fragestellungen rund um alle Compliance-Themen vom Projekt bis zum laufenden Betrieb.



**Gerald Mathe**

Gerald Mathe verfügt über mehr als 30 Jahre Erfahrung in der Pharmaindustrie. Schwerpunkte waren dabei die Instandhaltung, Produktion – v. a. der Sterilherstellung, Entwicklung von technischen Sonderprozessen und der Planung und Umsetzung von Investitionsprojekten. Von 1997–2017 war Mathe bei Boehringer Ingelheim in verschiedenen Funktionen beschäftigt. Seit 2017 ist er im Bereich der Engineering Dienstleistungen tätig. Heute ist er bei der PPT Pharma Process Technology GmbH in Frankfurt als CEO und Aseptic Expert für Fragestellungen rund um die Sterilherstellung vom Projekt bis zum laufenden Betrieb tätig.

# Unverzichtbar im Herstellungs- und Verarbeitungsbetrieb

## Checkliste und Arbeitsanleitung für die Prüfung von Packmitteln.



Die Packmittel-Fehlerbewertungslisten sind für eine effiziente und strukturierte Durchführung der Qualitätssicherung obligatorisch. Namhafte Experten aus der Verpackungsprüfung in der Pharma- und Kosmetikindustrie haben für die Qualitätssicherung von Packmitteln jeweils umfangreiche und detaillierte Unterlagen erarbeitet.

Die Fehlerbewertungslisten orientieren sich an den GMP-Regeln, Arzneibüchern (EP, USP, JP), gesetzlichen Vorgaben und Direktiven sowie technischen Normen (z. B. EN ISO 2859-1, DIN EN ISO 15378). Fehlerklassifizierungen, Stichprobentabellen sowie detaillierte Beschreibungen der Prüfungsmethoden erleichtern die praktische Arbeit.

Die vorliegende Reihe behandelt alle gängigen Werkstoffe von Primär- und Sekundärpackmitteln, wie z. B. Glas, Kunststoff, Gummi, Aluminium.



### Tuben aus Aluminium

5. Auflage 2020, 88 Seiten

- Buch**  
ISBN 978-3-87193-474-2  
€ 84,00
- PDF**  
ISBN 978-3-87193-475-9  
€ 84,00
- Buch + PDF**  
ISBN 978-3-87193-476-6  
€ 126,00



### Gummiteile

4. Auflage 2019, 128 Seiten

- Buch**  
ISBN 978-3-87193-467-5  
€ 84,00
- PDF**  
ISBN 978-3-87193-468-1  
€ 84,00
- Buch + PDF**  
ISBN 978-3-87193-469-8  
€ 126,00



### Behältnisse aus Hüttenglas

5. Auflage 2018, 136 Seiten

- Buch**  
ISBN 978-3-87193-462-9  
€ 84,00
- PDF**  
ISBN 978-3-87193-463-6  
€ 84,00
- Buch + PDF**  
ISBN 978-3-87193-464-3  
€ 126,00



### Sekundärpackmittel

6. Auflage 2017, 144 Seiten

- Buch**  
ISBN 978-3-87193-445-2  
€ 84,00
- PDF**  
ISBN 978-3-87193-452-0  
€ 84,00
- Buch + PDF**  
ISBN 978-3-87193-441-4  
€ 126,00



### Allgemeine Grundlagen

5. Auflage 2017, 167 Seiten

- Buch**  
ISBN 978-3-87193-397-4  
€ 84,00
- PDF**  
ISBN 978-3-87193-450-6  
€ 84,00
- Buch + PDF**  
ISBN 978-3-87193-446-9  
€ 126,00



### Behältnisse aus Röhrenglas

5. Auflage 2016, 175 Seiten

- Buch**  
ISBN 978-3-87193-434-6  
€ 84,00
- PDF**  
ISBN 978-3-87193-451-3  
€ 84,00
- Buch + PDF**  
ISBN 978-3-87193-447-6  
€ 126,00

#### Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 · Fax +49(0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de  
Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner  
Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

# Optimum Cleaning of Equipment after Production of API & HPAPI

Dr. Lorenz Egli • Borer Chemie AG, Zuchwil (Switzerland)

Correspondence: Dr. Lorenz Egli, Borer Chemie AG, Gewerbestr. 13, 4528 Zuchwil (Switzerland); e-mail: [lorenz.egli@borer.ch](mailto:lorenz.egli@borer.ch)

## Abstract

Discussions and investigations with various manufacturers of active pharmaceutical ingredients (API) revealed the insufficient exploitation of the advantages offered by aqueous cleaning processes. This article also sheds light on possible reasons for this. The cleaning of production facilities for API and medicinal products is a decisive quality factor. Residue-free cleaning leaves demonstrably clean surfaces and avoids cross-contamination of subsequent substances or products. Optimal cleaning processes keep the surfaces in contact with the product in a defined condition. This also helps to maintain the functionality and the value of the production equipment.

From a regulatory point of view, in addition to proving the efficacy of cleaning procedures, it is also necessary to align the cleaning process with the entire product life cycle. Manufacturers are therefore required to take an in-depth look at cleaning processes. The majority of manufacturers perceive the cleaning of production equipment as a burden. This is mainly because it leads to an interruption in the production process. Time-consuming and costly cleaning procedures reduce productivity, bind resources and thus lead to additional costs. The motivation increases to question traditional methods, such as the use of organic solvents for cleaning purposes, and to explore the potential of other options.

### What are the Requirements for Cleaning?

The requirements for residue-free cleaning apply not only to medicinal products, but also to the production of active pharmaceutical ingredients (API) and highly potent API (HPAPI). It should also be noted that by-products are often produced during the chemical synthesis of active ingredients. When defining cleaning procedures, the formation of by-products must be taken into account in exactly the same way as the possible residues of the actives.

### How is Cleaning Performed after a Chemical Synthesis?

Many active ingredients are produced through chemical synthesis and subsequent processing steps. The solvents used in this process are often also applied later in the cleaning process. When researching new active substances in the laboratory, contaminated laboratory glassware is the primary material for cleaning. In routine production, reactors made of stainless steel, Hastelloy or enamel have to be cleaned in a larger scale. In the laboratory environ-

ment, glassware is often pre-rinsed with an organic solvent. This is followed by aqueous cleaning in a soaking bath or in a washer. By using modern, formulated cleaners, the use of organic solvents is usually no longer required. This reduces the handling of organic solvents and increases occupational safety. Employees are less exposed to solvent vapours. The success in laboratory glassware cleaning stimulates the use of aqueous cleaning processes in typical production equipment used in the manufacture of active ingredients, such as reactors, centrifuges, filter nutschs and distillation apparatus.

### What are the Limits of the Usual Cleaning Processes?

The solubility of by-products of a chemical synthesis rarely corresponds to the solubility of the active substance itself. Therefore, the dissolution of by-products is often incomplete or not possible by the solvents used during the reaction. By-products can pose a veritable challenge to the cleaning process for this reason. The possibilities and limits of using organic solvents result primarily from their difference in the polarity.

### What are the Advantages of Aqueous Processes?

60 years ago, cleaning of laboratory glassware with formulated cleaners instead of the aggressive and harm-

ful chromic acid constituted a revolution. Modern formulated cleaners are available as concentrates. Their application in diluted form perfectly removes typical residues from chemical reactions. The self-acting cleaning of laboratory glassware in a soaking bath with the addition of a formulated cleaner and overnight is the simplest solution. Automated processes significantly shorten the cleaning time, since in addition to the mechanical action of spray cleaning, elevated temperatures also support the cleaning effect. The processes in the washer are very safe for the employees and the environment, as they take place in an almost closed system.

The high efficacy and simple use of aqueous cleaning processes speaks for their use also in equipment for the production of API.

### **Cleaning Procedures on the Test Stand as a Basis for Routine Cleaning**

The cleaning of product-contacting surfaces in the GMP environment must not be left to chance. According to EU regulations, the development of processes is oriented to the life cycle of a medicinal product. The selected cleaning process should also take into account the critical control and quality attributes in the sense of Quality by Design (QbD). Only the combination of a specific process depending on the available cleaning technology and the choice of the right cleaning agent lead to an effective solution and a residue-free result. In a laboratory study, the influences of the relevant process parameters on a worst-case situation will be investigated in detail on a small scale. The carefully documented findings from a laboratory study form an elementary component of the *rationale* for critical cleaning processes. Cleaning procedures derived from a study also form the framework for initial practical tests and for cleaning validation. Usually, minor adjustments

are necessary during the transfer into practice. These lead to the definition of the optimal process. Overall, this approach is very time-saving and avoids lengthy "trial and error" experiments without interrupting the routine production.

### **What are the Requirements for Suitable Cleaners?**

The cleaners used in aqueous cleaning are highly effective against a wide range of residues. In addition to optimal process control, the choice of a suitable cleaner and a finely tuned use concentration are necessary for perfect results. For the user, high material compatibility, long-lasting consistency of the cleaner formulation and information about its ingredients are important. The technical documentation for the cleaner simplifies accurate use. Further documentation facilitates the detection of possible cleaner residues by specifying suitable analytical methods and recovery rates. The evaluation of the toxicological characteristics of the cleaner is required for the determination of acceptance limits.

If only solvents have been used for cleaning so far, another point must be taken into consideration. Organic solvents can be evaporated to reach most points of a system, the solvent dissolves residues locally, condenses and usually remains in circulation by refluxing. This transport mode for the medium is not possible when aqueous cleaning solutions are used. A cleaning effect is only possible if the cleaning solution reaches all surfaces. Using a spray cleaning system overcomes usually this request. Attention must be paid to possible spray shadows caused by built-in components. If the existing systems are not equipped with a permanently installed spray ball and the necessary periphery, e.g. storage tank for the cleaning solution, pumps, heat exchanger, return flow, hoses and val-

ves, a mobile spray cleaning system can also be of great help. In a temporary installation, it is relatively easy to position a spray ball through an opening or manhole cover inside the system.

### **What are the Possible Disadvantages of Aqueous Cleaning Processes?**

After cleaning and depending on the type of residues, the combustion of the waste water might be necessary. Naturally, aqueous phases from the cleaning process cannot be combusted without further effort. It is advantageous if the used aqueous solutions can be sent directly to the wastewater treatment plant and processed. If the chemical synthesis has to take place in a water-free condition, the introduction of aqueous media into production plants is considered critical. In practice, the combination of using solvents for an initial cleaning step has proved successful. This removes the largest load. In a next step, an aqueous cleaning solution removes the remaining residues extremely effectively. After the rinsing steps, organic solvents are again used to completely dry the equipment.

The following short case study illustrates the most important principles.

### **A Short Case Study in Changing from Solvents to Aqueous Cleaning of API**

An API manufacturer traditionally uses organic solvents to clean its production equipment. These consist of enamel and stainless steel. After the production of an API, the plant is cleaned in various steps. For decontamination, a considerable volume of an organic solvent is introduced into the equipment and refluxed at approximately 65 °C for 8 hours. This step is repeated with fresh solvent and completed by a run with purified water. This is followed by an intermediate manual



Figure 1: Example if using organic solvent during cleaning. Residue of the active remains (source of all figures: Borer Chemie).



Figure 2: Active in purified water at 60 °C. The dissolution was incomplete.



Figure 3: Complete dissolution of the active in a solution of 1.0% (v/v) formulated cleaner. Residue-free surfaces after rinsing.

cleaning. The manual intervention requires brushes and a high-pressure cleaner, supported by the use of organic solvents and water. All workers are provided with appropriate protective equipment and require protective clothing with active ventilation.

Afterwards, the main cleaning is carried out with organic solvents. For this purpose, fresh organic solvent is introduced a total of 3 times and refluxed and rinsed for at least 2 hours each time. Finally, a rinsing phase with a total of 4 steps is carried out, with fresh solvent being used each time. The system is then completely dry. The entire process takes at least 3 working days.

After this procedure, the surfaces in contact with the product are visually clean. However, after 24 hours, a yellowish discoloration appears on the surfaces.

This effect appears on the surfaces made of both materials, the enamel and the stainless steel. Obviously, residues remain in the equipment. These change colour over time e.g. as a result of oxidation by the ambient atmosphere, and thus become visible to the human eye. Often, this effect is only visible through swabbing on otherwise visually clean surfaces.

The enormous amount of time required, the risks and hazards associated with the presence of workers in the equipment, and the insufficient cleaning performance ultimately called for an alternative approach.

### How was the Solution Found?

In a first step, various solution experiments were carried out in a laboratory simulation.

In these experiments, the risks and hazards caused by the active substances must be evaluated in advance. Depending on the properties of the residues or if insufficient data are available, the use of a glovebox or corresponding protective measures is highly recommended.

Beakers made of borosilicate glass were used to visualise the situation on enamel. Residues were dissolved in a variety of organic solvents and also in purified water. Residues remaining after rinsing indicated insufficient solution or showed insufficient rinsing-off due

to re-deposition on the surfaces (Fig. 1).

Residues completely dissolved in the beaker cannot be completely removed even if rinsed. The residue already showed relatively good solubility in purified water alone at 60 °C (Fig. 2). Only the addition of a formulated cleaner showed spontaneous and a complete dissolution of the residue. After decanting the solution and rinsing, the surface was clean without residue (Fig. 3). In these experiments, the solubility but also the rinsing-off behaviour was tested.

In the next experiment, the detachment capacity and the absence of residues after cleaning surfaces made of borosilicate glass (Fig. 4) and stainless steel (Fig. 5) were investigated. The active ingredient was dissolved in the previously used solvent. A defined amount was applied evenly on the test substrates. The residues were dried completely at room temperature.

The cleaning effect was assessed by sampling with cotton swabs. For this purpose, the cotton swabs were wetted with organic solvent. Subsequently, the test substrates were sampled and the swabs visually evaluated.

Initially, the substrates of both materials appeared visually clean. Only the sampling of the surfaces



Figure 4: Active ingredient in organic solvent. Preparation borosilicate glass and dried down. Before cleaning.



Figure 5: Active ingredient in organic solvent. Preparation on stainless steel and dried down. Before cleaning.



Figure 6: Exposure of test substrate made from borosilicate glass to purified water at 60 °C. After rinsing the substrate was completely dry before swabbing.



Figure 7: Exposure of test substrate made from stainless steel to purified water at 60 °C. After rinsing the substrate was completely dry before swabbing.

showed residues. The tip of the swabs discoloured significantly on the borosilicate glass substrate (Fig. 6) and slightly less on the stainless steel substrate (Fig. 7).

The effectiveness of water alone was judged insufficient. Therefore, the substrates were exposed to a cleaning solution with 1.0 % (v/v) formulated cleaner.

Only by using a solution of 1 % (v/v) formulated cleaner it was possible to clean the surfaces of both substrates without leaving any residue (Fig. 8 and Fig. 9). The comparison of the swab tips in Fig. 6 to 9 reveal a clear difference.

### Results and Recommendation

Based on the results, a cleaning procedure was defined. This process consists of cleaning with 1 % (v/v) formulated cleaner in purified water at 60 °C. After draining, an intermediate rinse with water is performed. This is then followed by an acid step for neutralisation and a further 3 rinsing steps with water. After completion, the system is



Figure 8: Exposure of test substrate made from borosilicate glass to a solution of 1 % (v/v) formulated cleaner at 60 °C. After rinsing the substrate was completely dry before swabbing.



Figure 9: Exposure of test substrate made from stainless steel to a solution of 1 % (v/v) formulated cleaner at 60 °C. After rinsing the substrate was completely dry before swabbing.

completely dried by a run with organic solvent.

### Advantages of the New Process and a Comparison

From laboratory trials the advantages of the new aqueous-based cleaning process are obvious. Once put into practice, the new process confirmed and proved the benefits. By largely avoiding organic solvents, the risks and hazards for employees have been greatly reduced. Safety always comes first. On the same time it is also imperative that surfaces are clean and free of residues. This goal was achieved perfectly with the new process as well.

Through the temporary installation of a cleaning in place (CIP) spray unit, all system parts were wetted with the cleaning solution. Manual post-cleaning was unnecessary. This not only significantly increases safety at work, but also the robustness of validation procedures. Due to the positive results, the permanent installation of a CIP spray

cleaning unit was planned and implemented. This required a requalification of the equipment. The cost-benefit analysis of the requalification and revalidation for the new procedure compared to the situation before was clearly in favour of cleaning with formulated cleaners. The comparison of the 2 processes also revealed a massive saving in intervention time. The production interruption for cleaning is now only 1 work shift instead of 3 working days. The simplification from at least 10 long steps to 6 short cleaning steps also increased productivity. This was evident during the first use of the new process already. The holistic consideration of all costs demonstrated a dramatic reduction when using formulated cleaners in the new process.

### Author



Dr. Lorenz Egli

Dr. Lorenz Egli is responsible for the business unit Life Sciences at Borer Chemie AG and actively supports cleaning validation projects. He has a PhD in chemistry and studied economics at the University of Bern, Switzerland. Recently, he expanded his knowledge in the field of sustainability and is now also an expert in circular economy.

Over time, the development of more flexible validation concepts gained momentum. Therefore, his team focuses on optimal cleaning processes that involve the least validation effort.

An intensive exchange with all stakeholders about economic processes in compliance with regulatory requirements is very important to Dr. Lorenz Egli. Consultation about validated cleaning, derouging and surface passivation as well as acceptance limits based on a toxicological evaluation is also in the spotlight.

# Neue Füll- & Verschließmaschine für kleine Chargen

Auf minimalem Raum sind alle Möglichkeiten offen

Philippe Sporen • ROTA Verpackungstechnik GmbH & Co. KG, Wehr

Korrespondenz: Philippe Sporen, ROTA Verpackungstechnik GmbH & Co. KG, Öflinger Str. 118, 79664 Wehr; E-Mail: philippe.sporen@rota.de

## Zusammenfassung

In der Pharma- und Biotechindustrie steigt mit der Entwicklung spezieller und hochwirksamer Medizin die Nachfrage hinsichtlich maschineller Verarbeitung kleiner Chargen. Ein unschätzbare Vorteil ist dabei die Fähigkeit zur schnellen und flexiblen Abfüllung in verschiedene Behältnisse ohne intensive Investitionen in zusätzliche primäre Verpackungsmaschinen.

Sowohl bei Forschung und Entwicklung als auch bei der Produktion begrenzter Wirkstoffmengen für klinische Studien oder auch bei der Herstellung personalisierter Medizin ist die Abfüllung variabler Mengen in unterschiedliche Behältnisse gefordert. Dabei stehen kleinere Chargen an, die häufiger wechseln. Die Hersteller benötigen in dieser Situation mehrere Maschinen, um die Abfüllung der vielen Wirkstoffe in alle Behälter verschiedener Größen mit wechselnden Verschlüssen unter Sterilbedingungen handhaben zu können. Darüber hinaus nimmt jeder Produkt- sowie Formatwechsel wertvolle Zeit in Anspruch.

Der süddeutsche Anlagenanbieter ROTA Verpackungstechnik bietet dazu ein System mit einer zuverlässigen Möglichkeit der einfachen und schnellen Anpassung an neue Bedingungen. Gemäß dem Anliegen der Wirkstoffhersteller legten die Entwickler ihr Augenmerk auf die Konstruktion einer

Kleinchargenmaschine, die eine Vielzahl an Auswahlmöglichkeiten zur Verarbeitung unterschiedlicher zylindrischer Objekte gewährt. Das Resultat ist die kompakte Füll- und Verschließmaschine xfillR, womit flexibel Objekte wie Vials, Spritzen, Karpulen im Nest oder Vials im Tray und als Bulkware verarbeitet werden können. Auch Augentropfer, Nasensprays, Diagnostik-Röhrchen befüllt und verschließt diese neue Maschine auf kleinem Raum. Zum Verschließen stehen z. B. Stopfen, Tropfer, Alu-Kappen, Schraubkappen, Spray-pumpen oder RayDyLyo®-Kappen zur Verfügung.

Die Verpackungsoptionen sichern weitgehende Freiheit in der Darreichungsform von Beginn der Entwicklungsphase eines neuen Wirkstoffes. Durch das modulare Konzept passt sich die Maschine sich ändernden oder speziellen Anforderungen an und lässt sich nachträglich erweitern. Der xfillR eröffnet sogar einzelnen Objekten

die GMP-konforme Möglichkeit einer sicheren und effizienten maschinellen Verarbeitung.

## Mission erfüllt

Zielsetzung der Konstrukteure war es, eine möglichst kompakte Bauweise beizubehalten und damit nur eine geringe Standfläche zu beanspruchen. Insofern bestand eine Herausforderung bei der Entwicklung einer Multipurpose-Maschine darin, die unterschiedlichen Behältnisse aus Glas oder Kunststoff (Abb. 1) mit den zugehörigen Verschlüssen und deren getrennte Verschließstationen in eine Maschine zu integrieren. Im Ergebnis sind nur wenige Formatteile notwendig, um die verschiedenen Objekte zu verarbeiten.

Die Lösung beinhaltet ein formatloses Zangentransportsystem, das mit Hilfe eines pharmagerechten Roboters sowie servogesteuert



Abbildung 1: Sicheres Handling zylindrischer Objekte – aus Glas oder Plastik (Quelle aller Abbildungen: ROTA Verpackungstechnik GmbH & Co. KG).



Abbildung 2: Schonender Transport während des gesamten Prozesses – bei Befüllung und Verschließung.



Abbildung 3: Bördelkappe – eine Verschlussmöglichkeit der primären Verpackung.

ten Aggregaten unterschiedliche Prozesse schnell und effizient abbildet. Dadurch wird für den Anwender ein Wechsel zwischen verschiedenen Objekten und Objektgrößen in kurzer Zeit möglich. Bei der GMP-gerechten Verarbeitung von Produkten kann die Art der Verpackung im Zuge der Produktentwicklung flexibel angepasst werden.

### Umrüstzeit

Die kurze Umrüstzeit erleichtert das Abfüllen und Verschließen unterschiedlicher Produkte und Formate (Abb. 2). In weniger als einer halben Stunde ist der xfillR bereit, ein neues Produkt abzufüllen. Die wenigen Formateile lassen sich dabei schnell und werkzeuglos wechseln.

Die intuitive Bedienung erfolgt SPS-gestützt über ein Edelstahl-Bedienpanel. Der farbige 15.6" Touchscreen enthält eine nutzerfreundliche Menüführung sowie Passwort- und Rezeptverwaltung. Der komplette Maschinenzugang von einer Seite erlaubt einen Wandanbau und kann mit einer Länge von 2,40 m auch in kleinere Labore einziehen.

### Leistung

Es können zylindrische Behältnisse aus Glas oder Plastik bis zu einem Durchmesser von 52 mm mit einer Leistung bis 1 800 Objekte/Stunde verarbeitet werden. Die Maschine kann sowohl einzelne Objekte als auch komplette Batches mit Flüssigkeiten GMP-gerecht füllen und verschließen. Durch die präzise

Einzelbehandlung jedes Füllobjektes ohne Glas/Glas- oder Glas/Metall-Kontakt wird ein schonender Transport sichergestellt, der eine Objektbeschädigung sowie Partikelemissionen vermeidet. Das sterile Befüllen erfolgt wahlweise mittels einer Drehkolbenpumpe aus eigener Präzisionsfertigung oder einer Schlauchpumpe. Jede Befüllung wird über eine Wiegezone überwacht. Anschließend verarbeitet der xfillR die unterschiedlichsten Verschlüsse wie Stopfen, Kolbenstopfen oder Tropfer. Kappen oder Flip-off-Kappen werden aufgesetzt, gebördelt, verschraubt oder aufgeprellt (Abb. 3).

### Zero-Reject-System

Um höheren Sicherheitsanforderungen hinsichtlich Produkt- und Bedienschutz zu entsprechen, ist die Kleinchargenmaschine mit einem Restricted Access Barrier System in offener Variante (oRABS) ausgestattet. Überdies wird der Einbau eines geschlossenen cRABS oder Isolator angeboten. In jedem Fall bleibt der Zugang zu den Arbeitsstationen für die Produktvorbereitung anwenderfreundlich.

Besonders hervorzuheben ist der Anspruch einer vollständigen Ausbringung, der mit der Zero-Reject-Option realisiert wurde. Dieses Zero-Reject-System sorgt dafür, dass die aufwendige Handhabung von Ausschussobjekten vermieden wird. Bereits bei Produktionsstart können die Pumpenschläuche ohne Produktionsverlust entlüftet werden. Das ge-

füllte Objekt verlässt die Abfüllstation erst, wenn das Zielvolumen erreicht ist und während des Produktionslaufs wird jedes einzelne Objekt kontrolliert.

Zum Zero-Reject-System gehören auch folgende Prinzipien:

- Re-Fill: Bei detektierter Unterfüllung wird das Objekt nachgefüllt.
- Re-Stoppering & Re-Capping: Fehlt ein Stopfen/Tropfer oder eine Kappe auf dem Objekt bei der entsprechenden Station, wird der betroffene Verschluss erneut eingesetzt.

- Re-Torquing: Ist die voreingestellte Schraubkraft einer Schraubkappe nicht erreicht, wird sie nachgeschraubt.

Weitere Optionen umfassen z. B. eine Entpackstation, ein Rezirkulierungssystem für Suspensionen sowie integriertes Partikelmonitoring.

### Aktuelle Anwendung

Gesucht war eine Maschine zur Verarbeitung von Kleinchargen in Spritzen und Vials, die z. T. mit hochviskosen Produkten befüllt werden sollte. Die unterschiedliche Viskosität der abzufüllenden Medien machte den Einbau eines speziellen Dispensers ergänzend zu den Standardpumpen-Systemen (Drehkolben- sowie Schlauchpumpe) notwendig. Dabei wurde darauf Wert gelegt, die Maschinengröße unverändert zu belassen. Die Maschine inkl. Einlaufsystem mit oRABS wird unter einem vorhandenen unidirektionalen Luftströmungssystem (UDAF) platziert.

Die verwendeten 1-ml-Spritzen und 10-R-Vials werden mit frei fließenden Flüssigkeiten mit Hilfe von Drehkolben- oder Schlauchpumpen gefüllt, während die 10-ml-Spritzen mit einem zähflüssigen Produkt bis zu 5 000 mPa · s befüllt werden. Die Spritzen im Tub werden dazu der manuellen Auspackstation zugeführt, anschließend von einem Roboter aus dem Nest entnommen und in den Ma-

schineneinlauf übergeben. Nachdem der Roboter alle Spritzen vereinzelt hat, gibt er das geleerte Nest inkl. Tub aus der Maschine heraus.

Die Vials hingegen werden über vorsterilisierte Trays manuell zugeführt und vor dem Einlauf mit Hilfe eines Wendetischs um 180° gedreht, bevor sie in die Befüllung übergeben werden. Zur Übergabe werden die Vials auf einen Einlaufdrehteller der Füllmaschine aufgegeben. Um den Wendetisch für andere Traygrößen oder -hersteller zu verwenden, ist lediglich ein zusätzlicher werkzeugloser Formsatz notwendig.

Das frei flüssige Produkt befindet sich in Single-Use-Bags. Dessen Füllstand wird während des gesamten Prozesses mittels einer Gewichtszelle überprüft, sodass der Single-Use-Bag rechtzeitig nachgefüllt werden kann oder die Produktion mit minimalem Produktverlust endet. An dieser Stelle besteht die Option, den Single-Use-Bag nahezu leer zu fahren.

Alle Produkte höherer Viskosität werden mittels eines mit mehreren Bar Druck beaufschlagten Edelstahl-Vorlagebehälters dem Dispenser zugeführt. Eine Wiegezelle stellt die Füllmenge zu 100% sicher, unabhängig vom Produkt und Füllverfahren.

Sämtliche Packmittel durchlaufen alle Stationen mittels eines Zangentransportsystems, das sich über die Rezeptverwaltung automatisch an den Objektdurchmesser anpasst. Bei jeder Verschließstation wird die Verschlussanwe-

senheit auf dem Packmittel geprüft.

Sind sämtliche installierte Kontrollen positiv, werden die korrekt gefüllten und verschlossenen Objekte am Ende ausgegeben. Wäre dennoch ein Objekt nicht korrekt verarbeitet (z. B. bei Überfüllung), würde dieses automatisch in den dafür vorhandenen Schlechtauslauf ausgeleitet.

Die fertigen Vials und Spritzen werden anforderungsgemäß über das Auslaufsystem entnommen, ohne sie an eine nachgelagerte Maschine zu übergeben.

### Fazit

Der xfillR kann in folgenden Anwendungsbereichen eingesetzt werden:

- **Forschung & Entwicklung:** Gerade in der kostenintensiven Entwicklungsphase oder wenn die Darreichungsform noch nicht feststeht, bietet eine Multipurpose-Maschine Flexibilität und Wahlfreiheit.
- **Herstellung personalisierter oder hoch wirksamer Medizin:** Personenbezogene und besonders wertvolle Medizin verlangt nach einer schonenden Behandlung zur Sicherstellung der Produktqualität sowie hoher Prozesssicherheit und größtmögliche Produktionseffektivität.
- **Durchführung klinischer Studien:** Die Kleinchargenmaschine wurde explizit für geringe Batchgrößen bzw. oft wechselnde Produkte und Anforderungen entwickelt und zeichnet sich durch eine ein-

zigartig schnelle und anwenderfreundliche Umrüstung aus.

- **Labore & kleine Pharma-/Biotechunternehmen:** Insbesondere unter limitierten Platzverhältnissen punktet die clevere Raumnutzung und modulare Konzeption für nachträgliche Erweiterungen.
- **Pharma-Start-ups im Umbruch:** Wo bislang Einzeldosen manuell abgefüllt wurden, sichert die Kleinchargenmaschine eine GMP-konforme maschinelle Verarbeitung oder eine kurze Time-to-Market sowohl für aktuelle als auch aufgrund der Variabilität zukünftiger Produktentwicklungen.

### Autor

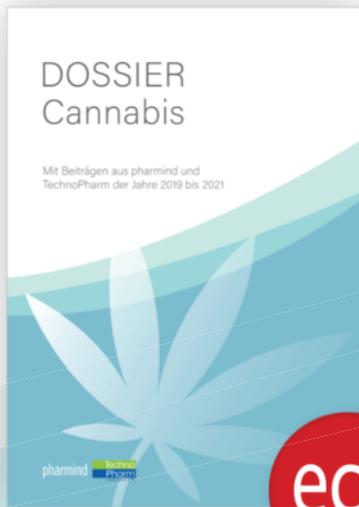


**Philippe Sporen**

Philippe Sporen ist seit 2003 für ROTA Verpackungstechnik tätig. Als erfahrener Vertriebsleiter kennt er den Markt der Pharmaindustrie mit dessen Anforderungen aus Kundensicht. Seit 2020 verantwortet der gebürtige Franzose in der Position des Head of Product Management die Weiterentwicklung des Maschinen- und Anlagenprogramms bei ROTA. Er initiierte aus der Idee einer universellen Kleinchargenmaschine den xfillR als Neuentwicklung.

# DOSSIER Cannabis

Das ePaper zum großen Thema  
der Pharmabranche



DOSSIER-Partner:  
**HOFFMANN NEOPAC**  
TINS AND TUBES

ECV • Editio Cantor Verlag • [ecv.de/buecher](https://www.ecv.de/buecher)

## Mit 15 essentiellen Beiträgen aus pharminD und TechnoPharm aus den Jahren 2019 – 2021

Das DOSSIER bündelt die wichtigsten Beiträge der beiden Fachzeitschriften pharminD und TechnoPharm aus den Jahrgängen 2019 – 2021 zum Thema Cannabis. Es vermittelt so umfassendes und zitierfähiges Expertenwissen – ganz ohne Rechercheaufwand! Die ungekürzten, nicht überarbeiteten Beiträge beschreiben wie an einem Zeitstrahl die Entwicklung des Themas aus verschiedenen Blickwinkeln.

### Themenauswahl:

- Rechtsrahmen: GSAV, Registerstudien, BtMG, SGB, AMG
- Versorgung im Markt der GKV: Trends und Vertriebsmodelle
- Digitalisierung und Blockchain in der Herstellung und Supply Chain: Qualitätssicherung, Rückverfolgbarkeit, Sequenzierung der Pflanzengenome
- Verunreinigungen in der Analytik
- psychische Erkrankungen

### Zielgruppen:

- Pharmaunternehmen
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter
- Hochschulen / Universitäten
- Planungs- / Beratungsunternehmen

### Das DOSSIER ist exklusiv im Editio Cantor Verlag erhältlich!

- 1. Ausgabe 2022
- Umfang: 15 Beiträge auf 90 Seiten
- Format: PDF Download
- Preis: 19,90 €

### Bestellung im Webshop:

[https://www.ecv.de/buecher/dossier\\_cannabis](https://www.ecv.de/buecher/dossier_cannabis)



[www.domino-deutschland.de](https://www.domino-deutschland.de)



Wenn es auf die **Codierung** ankommt  
– vertrauen Sie **Domino!**

Zukunftssichere, gesetzeskonforme  
und nachhaltige **Codier-, Markier-  
und Etikettierlösungen** –  
abgestimmt auf Ihre Anforderungen!



**interpack**  
PROCESSING & PACKAGING  
Halle 8b / C41

**PharmaCongress**  
RheinMain CongressCenter  
28. & 29.03.2023 • Stand B18

**Domino. Do more.**

# Nutzung vorhandener Lüftungsanlagen

Aspekte beim Umbau pharmazeutischer Produktionsräume im Bestand

Aida Hasani und Dr. Detlef Behrens • Behrens Projektmanagement GmbH, Marburg  
Prof. Dr. Frank E. Runkel • Technische Hochschule Mittelhessen, Gießen

Korrespondenz: Aida Hasani, Behrens Projektmanagement GmbH, Hasenberg 6,  
35041 Marburg; E-Mail: aida.hasani@behrens-pm.de

## Zusammenfassung

Beim Umbau von Reinräumen gilt es abzuwägen, inwieweit es vorteilhafter ist, die vorhandenen Bestandslüftungsanlagen weiter zu verwenden und entsprechend den neuen Reinraumanforderungen anzupassen oder auf neue raumlufttechnische (RLT) Anlagen zu setzen. Aspekte, die bei der Entscheidung berücksichtigt werden sollten, sind der Zustand der Bestandsanlage, ihr Einsatzzweck, das Budget und vor allem die Energieeffizienz. Hinsichtlich dieser hat sich in den letzten Jahren durch effiziente Wärmerückgewinnungssysteme einiges verbessert. Gemäß der Entscheidungsfindung, ob eine Bestandslüftungsanlage oder eine innovative RLT-Anlage eingesetzt werden sollte, ist keine allgemeine Wertung möglich, da es sich immer um eine projektspezifische Entscheidung handelt.

## Einleitung

Die Projektierung von Reinräumen lässt sich in 4 Bereiche unterteilen: Planung, Bau, Inbetriebnahme und Qualifizierung. Um in der pharmazeutischen Industrie die Reinheit eines Produktes garantieren zu können, werden Anforderungen an die Reinräume durch den EU-Good-Manufacturing-Practices(GMP)-Leitfaden und zusätzlich durch Normen wie z. B. DIN EN ISO 14644 reguliert, welche Grenzwerte zur Kontrolle von Partikel- und Keimbelastung in Reinräumen vorgeben [1, 2]. Daraus folgend bildet die Luftfiltration eine der wichtigsten Vorgänge innerhalb einer raumlufttechnischen Anlage (RLT-Anlage) [2]. Aber auch die Energieeffizienz von Lüftungsanlagen rückt immer stärker in den Fokus der Betreiber. Dabei stellt sich bei erforderlichen Um-

bauten von Produktionsräumen auch die Frage, ob und inwieweit es sinnvoll ist, die bestehenden „Altanlagen“ weiter zu verwenden oder durch neue, energieeffizientere Anlagen zu ersetzen.

## Regulatorische Anforderungen und Reinraumlüftungssysteme

Wie im pharmazeutischen Umfeld üblich, existieren für Reinräume und Lüftungsanlagen Regelwerke, welche sich auf Verordnungen, Normen, Richtlinien und Guidelines aufteilen. Welche regulatorischen Anforderungen erfüllt sein müssen, hängt von dem Zweck des Reinraums ab. Im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens findet sich eine Vielzahl an Anforderungen für die Herstellung steriler Arzneimittel. Zudem werden 4 Reinraumklassen (A, B, C und D) unter-

schieden und die Grenzwerte für mikrobiologische Kontaminationen durch Mikroorganismen sowie die maximale Partikelzahl der Raumluft definiert [3]. Die Klasse A weist die höchste (bzw. reinste) Stufe auf und Klasse D die niedrigste mit der größten maximal zulässigen Partikelzahl pro Kubikmeter. Zusammen mit der ISO 14644-1 werden die Reinräume klassifiziert und dabei in 2 Betriebszustände unterteilt: Ruhezustand (at rest) und Betriebszustand (in operation) [4].

Im Pharmabereich kommen hauptsächlich folgende raumlufttechnische Systeme zum Einsatz:

- zentrale Umluft-/Mischluftanlagen
- reine Außenluftanlagen oder Umluftanlagen
- dezentrale Umluft-/Mischluftanlagen mit zentraler Außenluftaufbereitung

Die jeweiligen RLT-Anlagen der Reinräume müssen verschiedene Kriterien erfüllen. Sie variieren von 100 % Außenluft oder Umluft bis hin zu Mischluft [5]. Aus den Anforderungen und Gegebenheiten, welche an Reinräume gestellt werden, ergeben sich Konzeptionen und der Aufbau der RLT-Systeme. Folgende Kriterien sollten dabei bekannt sein [6]:

- äußere Bedingungen (klimatisch) und Gegebenheiten des Standorts
- Anforderungen an den Stand von Wissenschaft und Technik an Reinräume (Reinheit)



Abbildung 1: Lüftungszentrale in einem Pharmabetrieb (Quelle der Abbildung: Behrens Projektmanagement GmbH).

- Einflussfaktoren aus der Produktion in Bezug auf die Partikelkonzentration

Die gängigsten Reinraumlüftungssysteme stellen die RLT-Anlagen dar, die mit reiner Außenluft und Misch-/Umluftanlagen arbeiten. Sie konzentrieren die bereits im Raum befindliche Luft in Kombination mit der Außenluft, filtern diese und führen sie anschließend in den Raum zurück [7, 8].

### Entscheidungsfindung: Bestandslüftungsanlage oder moderne RLT-Anlage

Die Entscheidung, ob eine Bestandslüftungsanlage weiterhin eingesetzt werden soll oder ob sich ein Einbau neuer RLT-Anlagen mehr lohnt, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Punkte, die im Vorfeld überprüft werden sollten, sind der Zustand der Anlage (z. B. Kanaldichtigkeit, müssen nur Filter ausgetauscht werden oder mehr, korrodierte Oberflächen, Ablagerungen im Gerät) und ihr Einsatzzweck (z. B. welche Anforderungen sind vorgegeben bzgl. der Partikelzahlen). Bei der Entscheidungsfindung spielt auch das Budget eine wichtige Rolle. Ein kom-

pletter Austausch alter Anlage gegen neue RLT-Anlagen kann evtl. das vorhandene Budget überschreiten, im Gegensatz zum partiellen Austausch von Geräten und Lüftungskomponenten. Zudem sollten auch die Energieeffizienz und die Gebäudegegebenheiten in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden [5, 9].

In den letzten Jahren hat sich die Reinraumtechnik im Bereich der Lüftungssysteme weiterentwickelt. Dabei sind die Wärmerückgewinnung, Antriebstechnik der Ventilatoren, Regelbarkeit der Luftverteilung, Kältemaschinentechnik und Befeuchtertechnik herauszuheben. Bezüglich der Antriebstechnik, werden die Ventilatoren direkt angetrieben, während früher Maschinen mit Keilriemen eingesetzt wurden. Dazu kann man heute durch den Einsatz von variablen Volumenstromreglern, unterschiedliche Betriebszustände passgerecht ansteuern, was früher nicht möglich war, weil die Verteilung durch Drosselklappen nur auf einen Wert eingestellt werden konnte. Ein weiterer Wendepunkt ist die Effizienz der Bauteile (Antriebsmotoren neuer Technologie (EC = elektronisch kom-

mutiert) mit höherer Effizienz und variabler Drehzahl und Partikelluftfilter mit höherer Abscheideleistung und niedrigem mittleren Druckverlust bei maximaler Staubspeicherfähigkeit), welche einen Betrieb von RLT-Anlagen energieeffizienter gestalten [5]. Die Energieeffizienz und Nachhaltigkeit spielen eine immer größere Rolle, vor allem im Bereich der Pharmaindustrie, welche fortwährend wächst. Bezogen auf die Reinraumtechnik wird oft versucht die Investitionskosten so gering wie möglich zu halten und dabei geraten die Betriebskosten in den Hintergrund, welche häufig den größeren Anteil ausmachen. Mittlerweile lässt sich an verschiedenen Komponenten von RLT-Anlagen Energie sparen [10]. Auch der Energieverbrauch durch Luftfilter ist entscheidend bei der Filterauswahl. Eine Methode zur Bewertung der Energieeffizienz von Luftfiltern wurde im Eurovent 4/21 (2019) [11] beschrieben. Im Eurovent 4/11 (2014) [12] können Filter nach ihrer Energieeffizienz klassifiziert werden. Beim Betrieb von Lüftungsanlagen wird immer mehr versucht den Außenluftbedarf so gering wie möglich zu halten, da die Aufbereitung dieser mit einem hohen Energieaufwand verbunden ist. Eine energieeffizientere Möglichkeit bieten Umluft-/Mischluftanlage mit zentraler Außenluftaufbereitung. Dabei wird die Zuluft und Abluft eines Reinraums über eine Umluftanlage gefördert und mit zentral aufbereiteter Außenluft versetzt [7]. Die Umluftanlage ist mit einer zusätzlichen Filterstufe für die Rückluft aus dem Reinraum versehen. Solche Lüftungssysteme werden eingesetzt, um die Versorgung unterschiedlicher Produktionsbereiche durch eine gemeinsame Außenluftaufbereitungsanlage zu gewährleisten. Betrachtet man diese Anlage mit geringen Außenluftanteilen auf ihre energetischen Bedingungen, so bietet sie den Vorteil, dass nur die Außenluft thermisch behandelt werden muss. Hierbei können für die

Umluft Filter-Ventilator-Module (FVM) eingesetzt werden [8].

Ein weiterer Aspekt im Zusammenhang mit der Energieeffizienz ist die Luftqualität, welche in pharmazeutischen Reinräumen der verschiedenen EU-GMP-Klassen durch eine kontinuierliche Zufuhr gefilterter und partikelarmer Luft und einer Abfuhr der partikelbelasteten Raumluft erreicht wird. Dafür wird eine sog. Luftwechselrate (Air Change Rate (ACR)) definiert, welche angibt wie oft in einer Zeiteinheit z. B. pro Stunde die Luft in einem Raum ausgetauscht wird [13]. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Luftreinheit eines Raumes höher ist, je häufiger ein Luftwechsel stattfindet. Der Aseptic Guide der FDA (ISO 8) sowie die ISPE (2009) empfehlen eine Luftwechselrate von mindestens 20 Luftwechseln pro Stunde [14, 15]. In der neueren ISPE-Guideline von 2019 wird jedoch kein Wert angegeben [16]. Angaben zu genauen Luftwechselraten, die eingesetzt werden sollten, finden sich ebenfalls nicht im EU-GMP-Annex 1. Hier wird eine Clean-up-Phase beschrieben, nach der der Ruhezustand (at rest) nach 15–20 Minuten erreicht werden soll nach dem der Betriebszustand (in operation)

beendet wurde [13, 17]. Die meisten Unternehmen verwenden die empfohlene Luftwechselrate von 20/h, obwohl diese meist höher ist als normalerweise notwendig. Dies hat einen höheren Energieverbrauch zur Folge [17]. Eine genaue an den spezifischen Reinraum und Betriebszustand angepasste Luftwechselrate könnte durch 2 unterschiedliche Methoden bestimmt werden. Über den analytischen Ansatz wird die Luftwechselrate basierend auf der Verwendung mathematischer Modelle der verschiedenen Zustände und Reinheitsklassen eines Reinraumes bestimmt. Vermehrt wird auch die Partikel-Tracer-Methode durch Computed-Fluid-Dynamics(CFD)-Simulation angewendet. So kann die mögliche Partikelverteilung im Raum mit der Luftströmung simuliert werden [13]. Eine weitere Studie zeigte, dass eine experimentell ermittelte Luftwechselrate von 10/h für einen Reinraum der Klasse C ausreichend sein kann [18].

### Fazit

Folgende Aspekte sollten bei der Entscheidung, ob eine Bestandslüftungsanlage weiterhin verwendet oder durch eine neue RLT-Anlage

ausgetauscht werden soll, beachtet werden:

- technischer/hygienischer Zustand der Anlagen
- Einsatzzweck
- Budget
- Energieeffizienz
- Qualifizierung

Hinsichtlich der Technik von RLT-Anlagen haben sich in den letzten Jahren vor allem in den Bereichen der Wärmerückgewinnung, Antriebstechnik der Ventilatoren und der Qualität von HEPA-Filtern Entwicklungen gezeigt. Bezüglich der Einsparung von Energie bieten Volumenstromregler, die Wärmerückgewinnung, die Klassifizierung von Luftfiltern nach ihrer Energieeffizienz, ein geringer Außenluftanteil (Umlufteinheiten) und die Absenkung von Luftwechselraten Aspekte, die optimiert werden können.

### Literatur

- [1] Bieber U. FDA-gerechte Qualifizierung lufttechnischer Anlagen. Pharm. Ind. 74 (2012), Nr. 8, 1321–1329.
- [2] Förster B, Engelhardt M. Qualifizierung von Lüftungsanlagen und Reinräumen. In: Gail L, Gommel U (Hrsg.). Reinraumtechnik. Berlin, Heidelberg: Springer 2018. S. 855–886. doi:10.1007/978-3-662-54915-5\_19.
- [3] EU-Leitfaden der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel und Wirkstoffe: mit

### Autoren



**Aida Hasani**

Aida Hasani ist Projektingenieurin bei Behrens Projektmanagement GmbH. Ihren Bachelor und Master schloss sie im Studiengang Biopharmazeutische Technologie an der Technischen Hochschule Mittelhessen ab.



**Dr.-Ing. Detlef Behrens**

Dr. Behrens war 20 Jahre als Projektmanager, Betriebsleiter und Betriebsingenieur u. a. bei Novartis, CSL Behring, Lichtwer Pharma und Henning Berlin tätig. 2011 gründete er die Behrens Projektmanagement GmbH. Er ist außerdem Dozent an den Hochschulen Marburg und Gießen im Bereich Qualitäts- und Risikomanagement.



**Prof. Dr. Frank E. Runkel**

Prof. Dr. Runkel ist seit 20 Jahren Professor an der Technischen Hochschule Mittelhessen (THM) für den Studiengang Biopharmazeutische Technologie und stellv. Geschäftsführender Direktor des Institutes für Biopharmazeutische Technologie an der THM. Zuvor war er als Projektleiter, GMP-Beauftragter (Firma SmithKline Beecham-Wülfing GmbH & Co. KG) und Herstellungsleiter bei Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Frankfurt tätig.

- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV); 2022.
- [4] DIN EN ISO 14644-1: 2016-06 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit. Berlin: Beuth 2016.
- [5] Flechl H, Röcker R, Schicht H. Raumlufttechnik im pharmazeutischen Herstellungsbetrieb: GMP-konforme Gestaltung der Lüftungstechnik für die Arzneimittelherstellung (E-Book). Schopfheim: GMP-Verlag Peither AG 2019.
- [6] Raatz T, Ziemer W. Luftwechsel, Reinheitsklasse und Clean Up Period in Reinräumen mit turbulenter Mischströmung; 2006. [www.dphe.de/wp-content/uploads/2022/10/Report\\_4\\_Luftwechsel\\_Reinheitsklasse\\_und\\_Clean\\_Up\\_Period\\_in\\_Reinraumen\\_mit\\_turbulenter\\_Mischstromung.pdf](http://www.dphe.de/wp-content/uploads/2022/10/Report_4_Luftwechsel_Reinheitsklasse_und_Clean_Up_Period_in_Reinraumen_mit_turbulenter_Mischstromung.pdf)
- [7] Flechl H, Peither T. Passgenaue Lösungen für GMP-konforme Reinraumlüftungssysteme. *cleanroom & processes* 1 (2022), Nr. 1, 10–15.
- [8] Renz M. Reinraumanlagen für Mikroelektronik und Pharma. In: Gail L, Gommel U (Hrsg.). *Reinraumtechnik*. Berlin, Heidelberg: Springer 2018. S. 163–209. doi:10.1007/978-3-662-54915-5\_6.
- [9] In: Gail L, Gommel U (Hrsg.). *Reinraumtechnik*. Berlin, Heidelberg: Springer 2018.
- [10] Steil D, Biewer A. Planung und Bau raumlüftungstechnischer Anlagen in der Reinraumtechnik. *reinraum online*. 2/2018. S. 1–3.
- [11] Eurovent 4/21: Energy Efficiency Evaluation of Air Filters for General Ventilation Purposes – 4th Edition 2019.
- [12] Eurovent 4/11: Energy Efficiency classification of air filters for general ventilation purposes – 2nd Edition 2014.
- [13] Behrens D, Bachhofer J, Zipp BS, Keck C, Schäfer J, Runkel F. Abreicherung von Partikeln im Reinraum in Abhängigkeit der Luftwechselrate – Teil 1. *Techno-Pharm*. 10 (2020) Nr. 5, 6–15.
- [14] ISPE Good Practice Guide: Heating, Ventilation, and Air Conditioning 2009. [www.ispe.org](http://www.ispe.org)
- [15] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, 2004.
- [16] ISPE Good Practice Guide: HVAC & Process Equipment Air Filters 2019. [www.ispe.org](http://www.ispe.org)
- [17] Röder F. Nachhaltigkeit in der Pharmaindustrie – Teil 1. *Pharm. Ind.* 84 (2022) Nr. 4, 530–533.
- [18] Behrens D, Schaefer J, Keck CM, Runkel FE. Effects of different air change rates on cleanroom 'in operation' status. *Drug Dev Ind Pharm*. 2021;47:1643–55. doi:10.1080/03639045.2022.2043352.

Der letzte Zugriff auf die Links erfolgte am 19.12.2022.

## Reinraum in der pharmazeutischen Industrie



ecv

### Zielgruppen:

- Pharmaindustrie, Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Nutzer, Anwender und Planer der Reinraumtechnik
- Gerätehersteller und Ausrüster für Reinraumtechnik
- Leiter und Mitarbeiter in Qualitätsmanagement, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung

ISBN 978-3-87193-473-5

- 72,76 €
- 1. Auflage 2019
- 304 Seiten, 15,3 x 23 cm, Softcover
- Krebsbach Timo

### Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail [svk@svk.de](mailto:svk@svk.de)

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

ecv • Editio Cantor Verlag • [ecv.de/buecher](http://ecv.de/buecher)

## Ihr kompletter Lösungsanbieter für Smart Factory von pharmazeutischen Anlagen im Green- und Brownfield



Quelle: iStock | JurgaR

### Leistungen:

- Consulting
- Analyse und Konzeption
- Proof of Concept
- Spezifikation
- Implementierung
- Qualifizierung und Validierung
- Customer Service
- Training und Schulung

HEITEC

engineering solutions

HEITEC AG  
Brunnenstraße 36  
74564 Crailsheim  
Tel: 07951 / 93 66-0  
[www.heitec.de](http://www.heitec.de)

### Anschlussadapter

Unter der Typenbezeichnung HPAC hat Wika\* eine Serie von Anschlussadaptern und Kupplungen im Portfolio, die für Anwendungen mit Drücken von 15 000–60 000 psi (1 034–4 136 bar) ausgelegt sind. Die Adapter ermöglichen einen sicheren Anschluss an Ventile, Nippel und Fittings, selbst

\* Wika Alexander Wiegand SE & Co. KG  
Alexander-Wiegand-Str. 30  
63911 Klingenberg  
[www.wika.de](http://www.wika.de)

in beengten Einbausituationen wie in Prüfständen und Schaltschränken. Es gibt sie in allen gängigen Varianten (Muffe-Zapfen, Zapfen-Zapfen, Muffe-Muffe) und mit NPT-Gewinde oder Konus-Gewinde-Kombination (C&T). Die einteilige Konstruktion und hochwertige Werkstoffe gewährleisten eine hohe Dichtigkeit und eine lange Betriebszeit. Alle Adapter und Kupplungen sind durch einen Laseraufdruck eindeutig identifizierbar. Zudem wird ein kundenspezifischer Zusammenbau von Fittings, Ventilen und Messgeräten angeboten. Diese Geräte-Hook-



Anschlussadapter und Kupplungen für Hochdruckanwendungen.

ups werden betriebsbereit und dichtheitsgeprüft ausgeliefert.

### Stellungsregler

Schubert & Salzer Control Systems\* bietet seinen digitalen Stellungsregler 8049 für pneumatische Regelventile auch mit IO-Link an. Damit stehen Anlagenbetreibern wichtige Diagnosedaten von Regler und Ventil zur Verfügung. Zudem können auch Ventilparameter wie Dynamik, Genauigkeit und Kennlinie jederzeit einfach und ohne physischen Zugriff ange-

\* Schubert & Salzer Control Systems GmbH  
Bunsenstr. 38  
85053 Ingolstadt  
[www.controlsystems.schubert-salzer.com](http://www.controlsystems.schubert-salzer.com)

passt werden. Ein einziges Kabel mit M12-Stecker bündelt dabei Stellsignal, Stellungsrückmeldung, Datenübertragung und sogar die Energieversorgung. Die Integration des internationalen Industriestandards IO-Link in seiner neuesten Version 1.1.3 erleichtert die Installation und Instandhaltung der Ventile in komplexen Anlagen. Die durch IO-Link azyklisch bereitgestellten Zustandsdaten erhöhen die Prozesssicherheit und Anlagenverfügbarkeit signifikant. Sie ermöglichen unter anderem eine vorausschauende Planung von Instandhaltungsarbeiten.



Eine gerätespezifische Zusatzsoftware oder -hardware wird nicht benötigt.

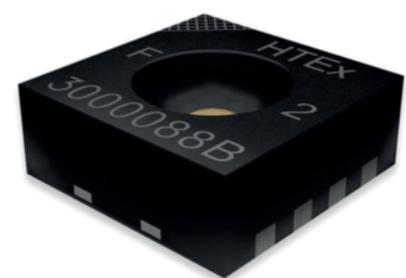
### Sensorelemente

E+E Elektronik\* erweitert sein digitales Sensorelemente-Portfolio um 2 neue Produktvarianten. Das HTE301 Sensorelement überzeugt mit einer Messgenauigkeit von bis zu  $\pm 1,8\%$  rF (inkl. Hysterese) und  $\pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Es verfügt über einen integrierten Konstantstromheizer, der das Element auf ca.  $2\text{--}3\text{ }^{\circ}\text{C}$  Übertemperatur hält und ein Betauen des Sensorelements ver-

\* E+E Elektronik Ges.m.b.H.  
Langwiesen 7  
4209 Engerwitzdorf (Österreich)  
[www.epluse.com](http://www.epluse.com)

hindert. Dies führt zu einer ausgezeichneten Messperformance und einer schnellen Ansprechzeit auch bei Hochfeuchtebedingungen. Zusätzlich ist die aktive Sensorfläche vor Verunreinigungen und korrosiven Ablagerungen geschützt.

Das TEE301 Sensorelement misst die Temperatur mit einer Genauigkeit von bis zu  $\pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dank des breiten Temperaturbereichs von  $-40$  bis  $125\text{ }^{\circ}\text{C}$  ist es vielseitig einsetzbar. Beide Sensorelemente sind als 8-Pin DFN-Package mit Abmessungen von nur  $2,5 \times 2,5 \times 0,9\text{ mm}^3$  erhältlich. Die I<sup>2</sup>C-Schnittstelle ermöglicht eine störungsfreie Datenkommunikation und unter-



Das kleine 8-Pin DFN-Package mit I<sup>2</sup>C-Schnittstelle und 4 individuell einstellbaren I<sup>2</sup>C-Adressen ist ideal für moderne, anspruchsvolle Designs.

stützt Kommunikationsgeschwindigkeiten bis 1 000 kHz.

## Flüssigabfüllung für Kleinstchargen

Die vollautomatisierte, hochflexible Produktionszelle Versynta microBatch von Syntegon\* ist für das Füllen und Verschließen von Kleinstchargen ausgelegt. Die innovative, GMP-konforme Anlage befüllt zwischen 120 und 500 Behältnisse pro Stunde mit phar-

mazeutischen und biopharmazeutischen Flüssigkeiten und ermöglicht einen kompletten Batch-to-Batch-Chargenwechsel von unter 2 Stunden. Spritzen, Karpulen und Vials aus Glas oder Kunststoff lassen sich nahezu ohne Produktverlust befüllen. Der handschuhlose Isolator mit integrierter Luftaufbereitung reduziert das Kontaminationsrisiko deutlich, da manuelle Eingriffe durch das Bedienungspersonal entfallen. Die vollautomatisierte Abfüllung und 100-prozentige In-Prozess-Kontrolle sorgen für kontinuierlich hohe Qualität.



Die Versynta-microBatch-Arbeitszelle ohne Handschuhengriffe steht für höchste Robotik-Kompetenz auf kleinstem Raum.

\* Syntegon Technology GmbH  
Stuttgarter Straße 130  
71332 Waiblingen  
[www.syntegon.com](http://www.syntegon.com)

## Kleinchargen flexibel verarbeiten

ROTA Verpackungstechnik\* hat den universellen und kompakten xfillR für die effiziente Abfüllung kleinerer Chargen steriler Flüssigkeiten entwickelt. Der xfillR verarbeitet flexibel zylindrische Objekte wie Vials, Spritzen, Karpulen im Nest, Tray und als

Bulkware und lässt sich in weniger als 30 min für neue Produkte oder Behältnisse umrüsten. Die GMP-konforme Maschine bietet eine außergewöhnliche Bandbreite an Verpackungsmöglichkeiten und sichert somit Herstellern dauerhaft Wahlfreiheit in der Darreichungsform. Auf einer Länge von nur 2,40 m befüllt der xfillR 1–1 800 Glas- oder Plastikobjekte pro Stunde und verschließt diese wahlweise mit Stopfen, Kappen, Tropfer oder Spraypumpen.



Flexibilität auf den Punkt gebracht. Die Kleinchargenmaschine xfillR beeindruckt mit Vielseitigkeit und Präzision beim Füllen und Verschließen während des sterilen Verarbeitungsprozesses.

\* ROTA Verpackungstechnik GmbH & Co. KG  
Öflinger Str. 118  
79664 Wehr  
[www.rota.de](http://www.rota.de)

## Gefriertrocknen im Isolator

Mit dem Komplettsystem Epsilon 2-10D LyoLift von Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH\* ist das Gefriertrocknen toxischer Substanzen sicher und komfortabel. Die 3 Komponenten Gefriertrockner, Isolator, Beladesystem sind speziell für anspruchsvolle Anwendungen mit einem hohen Grad an Sicherheit konzipiert.

Durch den neu entwickelten LyoLift werden Produktverluste beim Be- und Entladen deutlich verringert. Das halb-

automatische Be- und Entladesystem besteht aus einem Transfertisch, der mit Hilfe eines Fußtasters die Stellflächen zielgenau anfährt. Vials können somit einfach und sicher in den Gefriertrockner befördert werden. Alle Bewegungen sind assistiert und werden während des gesamten Be- und Entladevorgangs vom Anwender in den Handschuhen intuitiv ausgeführt.

Mit einer Kapazität von 1 016 10R-Vials auf 4 Stellflächen und einem flexiblen Design können Kleinproduktionen oder größere Füllanlagen realisiert und je nach Bedarf erweitert werden. Produktentwicklungen sind durch die Vielzahl an effizienten PAT-Tools möglich.



Gefriertrockner mit Beladesystem und Isolator.

\* Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH  
An der Unteren Söse 50  
37520 Osterode am Harz  
[www.martinchrist.de](http://www.martinchrist.de)

### Reinraumroboter

Stäubli Robotics\* hat im Werk Umar-sadi Gujarat von Schott Poonawalla die Geschwindigkeit der Inspektion und Verpackung vorgefüllter Spritzen verdoppelt. Die manuelle Produktion im Werk entsprach einer Geschwindigkeit von einer Wanne pro Minute, die Stäubli-Roboter schaffen 2 Wannen pro Minute.

\* STÄUBLI TEC-SYSTEMS GMBH ROBOTICS  
Theodor-Schmidt-Str. 19  
95448 Bayreuth  
[www.staubli.com](http://www.staubli.com)

Die Gehäuse der 3 Roboter, 1 vierachsiger TS2-60 und 2 Sech-sachser TX2-60 und TX2-90L, beste-hen aus rostfreiem Stahl. Daher können sie mit dem gleichen Desin-fektionsmittel gereinigt werden wie die restliche Ausrüstung der Zelle. Die Roboter entsprechen der ISO-Klasse 5 und punkten mit wegwei-sendem Hygienesdesign und kom-pakter Bauweise. Sie gewährleisten eine prozesssichere Produktion und arbeiten schnell, sauber und hygie-nisch. Die robotergestützte Produk-tion bietet dem Unternehmen auch



Die Roboter handhaben und prüfen die Spritzen-Nester und legen diese nach Prüfung in einen Behälter ab.

die Flexibilität, neue Varianten zu produzieren.

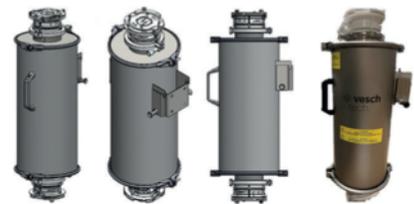
### Sicherheitsfilter

Vesch Technologies\* präsentiert sei-nen neuen Sicherheitsfilter für alle Containmentlevel bis OEB5. Der Wechsel funktioniert ohne Safe-Change-Verfahren (Bag-in-Bag-out) oder eine vorherige Benetzung mit Wasser, dank Containment-Split-Valves.

\* Vesch Technologies GmbH  
Am Schwanensee 11  
35423 Lich  
[www.vesch-technologies.com](http://www.vesch-technologies.com)

Dank des Edelstahlgehäuses und optional mit einer Zwangserdung des H13-Filtermaterials ist der Sicher-heitsfilter auch im ATEX-Bereich ein-setzbar. Hierbei liegt das besondere Augenmerk auf der Einhaltung der Forderung nach einem ableitfähigem Filtermedium der TRGS 727 zur Vermeidung elektrostatischer Zündquel-len bei Stoffen mit niedriger Min-destzündenergie.

Ein weiterer Vorteil liegt im kom-pakten Bauraum von 230 x 320 x 710 mm mit einem Gesamtgewicht



Sicherheitsfilter für OEB5-Stäube ohne Safe-Change oder Benetzung.

von nur 29 kg. In diesem ergonomi-schen Gehäuse können Volumenströ-me bis 400 m<sup>3</sup>/h realisiert werden.

### Heißwasser-Berieselungssterilisator

Für die Anwendung des Heißwasser-Berieselungsverfahrens bietet der Fluipharm der MMM Group\* alles, was in der Forschung und Entwicklung, bei der Produktion von sterilen Gü-tern und nicht zuletzt bei der Be-handlung parenteraler Lösungen in der Krankenhausapotheke erforder-lich ist.

\* MMM Group  
Sammelweisstr. 6  
82152 Planegg/München  
[www.mmmgroup.com](http://www.mmmgroup.com)

Neben der reinen Funktionalität der Sterilisation ermöglicht der Fluipharm, automatisch diverse Test-programme im Anschluss an den Ster-ilisationszyklus auszuführen. So ist eine anschließende Vakuumtrocknung mit beheiztem Mantel konfigurierbar, um entsprechend stabile Produkte zu trocknen. Mit einem Ampullen-Crash-test-Programm können über einen Evakuierungsschritt defekte Ampullen aussortiert werden. Dieses Test-programm kann mit einem anschließen-den Waschprogramm, optional mit Zudosierung von Klarspüler, kombi-niert werden, um das Beladegut vor der weiteren Verarbeitung zu spülen.



Flüssigkeiten in geschlossenen Behältni-sen können mit dem direkten Heißwasser-Berieselungsverfahren sterilisiert werden.

# Praxisbericht und Nachschlagewerk spezieller Themen aus der pharmazeutischen Technologie



Das pharma technology Journal ist zugleich Praxisbericht und Nachschlagewerk, es ermöglicht so eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag. Die wissenschaftliche Schriftenreihe behandelt in Form von Einzelbänden jeweils spezielle Themen aus der pharmazeutischen Technologie. Die Ausgaben werden von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und von Concept Heidelberg herausgegeben.



## GMP-/FDA-gerechte Validierung

ISBN 978-3-87193-488-9

72,76 €

4., überarbeitete u. erweiterte Auflage 2022

17 x 24 cm, Softcover, 304 Seiten

## GMP-/FDA-gerechte Validierung

ISBN 978-3-87193-490-2

61,85 €

4., überarbeitete u. erweiterte Auflage 2022

304 Seiten



## GMP-Inspektionen und Audits

ISBN 978-3-87193-472-8

72,76 €

3. Auflage 2020

17 x 24 cm, Softcover, 232 Seiten

## Datenintegrität in der pharmazeutischen Industrie

ISBN 978-3-87193-466-7

72,76 €

3. Auflage 2020

17 x 24 cm, Softcover, 264 Seiten

## Good Engineering Practice und Containment-Systeme

ISBN 978-3-87193-471-1

72,76 €

2. Auflage 2019

17 x 24 cm, Softcover, 176 Seiten

## Gute Hygiene Praxis

ISBN 978-3-87193-465-0

72,76 €

3. Auflage 2018

17 x 24 cm, Softcover, 280 Seiten

## Die Qualified Person

ISBN 978-3-87193-460-5

72,76 €

2. Auflage 2018

17 x 24 cm, Softcover, 160 Seiten

## GMP-/FDA-Anforderungen an die Qualitätssicherung

ISBN 978-3-87193-429-2

72,76 €

2. Auflage 2016

17 x 24 cm, Softcover, 216 Seiten

## GMP-/FDA-Compliance in der Biotechnologie

ISBN 978-3-87193-301-1

72,76 €

2. Auflage 2015

17 x 24 cm, Softcover, 134 Seiten

## Analytische Qualitätskontrolle und pharmazeutische Mikrobiologie

ISBN 978-3-87193-424-7

72,76 €

1. Auflage 2015

17 x 24 cm, Softcover, 198 Seiten

## IT-Trends im GxP-Umfeld

ISBN 978-3-87193-302-8

72,76 €

1. Auflage 2015

17 x 24 cm, Softcover, 176 Seiten

## Risikomanagement in der Pharmaindustrie

ISBN 978-3-87193-332-5

72,00 €

2. Auflage 2014

17 x 24 cm, Softcover, 218 Seiten

## Zielgruppen

- Pharmaunternehmen
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter

- Hochschulen / Universitäten
- Planungs- / Beratungsunternehmen

Herausgegeben von



## Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 · Fax +49(0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

BRINGT  
ENTSCHEIDER  
WEITER



JOURNALE | BÜCHER | ONLINE  
[www.ecv.de](http://www.ecv.de)