

# Validierung der aseptischen Abfüllung mittels MF

Teil 2<sup>\*)</sup>

**Dr. Manfred Berchtold** • Novartis Pharma Stein AG, Stein (Schweiz)

**Korrespondenz:** Dr. Manfred Berchtold, Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauser Str. 101, CH-4332 Stein (Schweiz);  
**e-mail:** manfred.berchtold@novartis.com

## 5.10 A-Zonen-Eingriffe bei MFs

Der an einer aseptischen Abfüllung beteiligte Mitarbeiter stellt – speziell im konventionellen Reinraum (Zone A mit Hintergrund Zone B) – das größte Risiko für die mikrobiologische Qualität eines aseptisch abgefüllten Sterilproduktes dar. Daher ist sowohl seine bloße Anwesenheit (s. Kap. 5.7) als auch speziell jede seiner mit der aseptischen Abfüllung zusammenhängende Tätigkeit im Reinraum via MF abzudecken. Dies gilt speziell für diejenigen A-Zonen-Eingriffe, die ein direktes Risiko für die Produktsterilität darstellen können, also z.B. alle Eingriffe, die ein Öffnen/Schließen einer sterilen Schlauchverbindung beinhalten, denen kein SIP mehr folgt und für die daher eine aseptische Durchführung essenziell ist. Hierbei geht es nicht nur um Eingriffe während der Abfüllung, also ab Abfüllbeginn, sondern grundsätzlich um Tätigkeiten, die die Sterilität produktberührender Anlagenteile und damit des Produkts kompromittieren können. Somit ist der aseptische Teil des Aufrüstens nicht nur im Scope, sondern sogar im besonderen Fokus, da hierbei das größte Risiko besteht, die Anlage bereits vor Abfüllbeginn zu kontaminieren (in einem MF, bei dem alle Einheiten kontaminiert sind, fand das kontaminierende Ereignis mit größter Wahrscheinlichkeit vor Abfüllbeginn statt).

<sup>\*)</sup>Teil 1 des Beitrags ist erschienen in TechnoPharm 7, Nr. 1, 38–43 (2017).

### 5.10.1 Eingriffstyp

Jeder im Rahmen einer aseptischen Abfüllung mögliche Eingriff sollte (vorgängig) definiert und in ausreichendem Detail beschrieben sein.

Grundsätzlich sind Eingriffe in prozessinhärente Routineeingriffe und in nicht zum Prozess gehörende (korrektive) Nichtroutineeingriffe unterschieden.

- **Inhärente Eingriffe** sind integraler Bestandteil des aseptischen Abfüllprozesses (z.B. Anlagen-Aufrüsten, Umgebungsmonitoring, Zuführen von Primärpackmitteln, Füllgewichtskontrollen). Sie werden gemäß Herstellprotokoll bzw. SOP für den aseptischen Abfüllprozess gefordert.
- **Korrektive Eingriffe** sind notwendig, um den aseptischen Abfüllprozess im Bedarfsfall zu korrigieren oder anzupassen, z.B. Glasbruch entfernen, Ersetzen von Equipment-Teilen etc. Klares Ziel muss grundsätzlich immer sein, den Abfüllprozess so zu gestalten, dass korrektive Eingriffe so selten wie möglich notwendig sind.

### 5.10.2 Eingriffsrisiko

Eingriffe können – unabhängig ob inhärent oder korrektiv – grundsätzlich eingeteilt werden in solche, die ein geringes Kontaminationsrisiko darstellen (z.B. Vial mit steriler Pinzette entfernen) und solche mit erhöhtem Kontaminationsrisiko (z.B. Abfüllnadel wechseln).

Pro definiertem Eingriffstyp ist eine repräsentative **Anzahl** an (korrektiven) Eingriffen pro Charge zu

definieren und via MF abzudecken. Inhärente Eingriffe werden – da zum Prozess gehörend – im MF quasi automatisch abgedeckt.

Diese im MF abzudeckende Anzahl pro Eingriffstyp sollte sich an der aktuellen Routineproduktion orientieren, z.B. durch jährlich zu aktualisierende Auswertung der Eingriffe bei Produktbatches des zurückliegenden Jahres.

### 5.10.3 Detaillierte Beschreibung

Für jeden Eingriffstyp sollte es eine möglichst detaillierte Beschreibung geben, die mind. die folgenden Aspekte berücksichtigt:

- Wie ist der Eingriff durchzuführen?
- Welche Einheiten sind im Rahmen des Eingriffs wann (vor vs. nach dem Eingriff) und wie (automatisches Leerfahren vs. manuelles Abräumen) zu entfernen?
- Wie ist der Eingriff (inkl. der Anzahl ggf. entfernter Einheiten) zu dokumentieren?
- Welche weiteren Maßnahmen sind in Zusammenhang mit dem Eingriff zu treffen (z.B. Fingermonitoring, anschließende Desinfektion des betroffenen Bereichs)?

### 5.10.4 Rückverfolgbarkeit

Bei aseptischen Abfüllungen generell, speziell aber bei MFs sollte eine (möglichst einheitengenaue) Zuordnung von Einheiten zu demjenigen Eingriff erfolgen, nach dem sie abgefüllt wurden (z.B. durch geeignetes Markieren der Einheiten bzw. der Box, in der sich die dem Eingriff zuzuordnenden Einheiten befinden).

Hierbei sollte jedoch vermieden werden, dass die zusätzlichen „Markierungsmaßnahmen“ ein Zusatzrisiko für die abgefüllten Einheiten generieren.

### 5.10.5 Verwerfen von Einheiten

Fundamental ist, dass bzgl. Eingriffen, aber auch grundsätzlich bei MFs keine Einheiten aus dem MF-Batch verworfen werden, die in analoger Situation bei einer Routineabfüllung im Gutanteil des Batches bleiben würden, um hierdurch nicht die Gültigkeit/Aussagekraft des MFs bzgl. Abdeckung des Routineprozesses infrage zu stellen.

### 5.10.6 Überschreitung der erlaubten Anzahl von Eingriffen bei Routineproduktion

Falls die Anzahl der Eingriffe bei einer aseptischen Routineproduktion die maximal im MF validierte Anzahl an (korrektiven) Eingriffen überschreitet, so handelt es sich genau genommen um eine nicht MF-validierte Situation, die entsprechend zu untersuchen, bzgl. Produktrisiko/-freigabe zu beurteilen und ggf. mit geeigneten Maßnahmen zu beantworten ist (Beseitigung der Ursache(n), die zur erhöhten Eingriffsanzahl geführt hat/haben; Validierung einer höheren Eingriffsanzahl).

Analog ist vorzugehen, wenn bei einer aseptischen Routineproduktion ein auf der entsprechenden Abfüllanlage (noch) nicht mittels MF validierter neuer Eingriffstyp durchgeführt wurde.

### 5.11 Nicht im MF validierbare Aktivitäten

Ein MF soll grundsätzlich den Routineprozess in Worst-Case-Ausprägung abbilden. Die o.g. Parameter sollen also in einer Ausprägung abgedeckt werden, die in der aseptischen Routineproduktion (unter Beachtung der Grundsätze guter Herstellpraxis) noch als akzeptabel gelten können. Aktivitäten bzw. Ereignisse, die offensichtlich nicht diesen Grundsätzen entsprechen, können/dürfen im MF (zur Vermeidung einer

„validation of bad practice“) nicht validiert bzw. nicht via MF „gesundgebetet“ werden.

Folgende Beispiele zeigen, welche Ereignisse nicht Bestandteil einer Validierung des aseptischen Abfüllprozesses mittels MF sind bzw. sein dürfen:

- Abweichungen beim Umgebungsmonitoring (z.B. Druckkaskadenumkehr)
- Störung des unidirektionalen Luftstroms durch einen Eingriff über offene Einheiten/Primärpackmittel ohne anschließendes Verwerfen dieser Einheiten
- Einbringen von Material/Equipment in den Abfüllbereich, welches nicht korrekt (z.B. mit nicht validierten Prozessen) sterilisiert/dekontaminiert wurde.

### 5.12 Abbruch/Ungültigkeit eines MFs

Für den Abbruch eines MFs (z.B. aufgrund technischer Anlagenstörungen) sind die gleichen Kriterien anzulegen, die auch bei einer kommerziellen Chargenproduktion angewendet werden bzw. die bei einer kommerziellen Chargenproduktion zu einem Abfüllabbruch und/oder zu einer Chargenrückweisung führen. Hierbei gilt:

- Wird ein MF komplett – also den Gesamtbatch betreffend – abgebrochen, so werden keine Einheiten kontrolliert/inkubiert und ein erneuter MF muss durchgeführt werden.
- Wird ein MF nur ab/nach einem bestimmten Zeitpunkt bzw. Ereignis abgebrochen, so werden die Einheiten, die bis zum Abbruch des MFs abgefüllt wurden, regulär inkubiert, dokumentiert und bewertet. Sollte bis zu diesem Abbruch weniger als die geplante Sollmenge an Einheiten abgefüllt worden sein, so muss ein erneuter MF durchgeführt werden.

Darüber hinaus ist ein MF ungültig, sofern Evidenz vorliegt, dass der betroffene MF-Batch den Nachweis potenziell vorhandener kontaminierter Einheiten nicht erlaubt.

Dies ist z.B. der Fall, wenn die nach dem MF durchgeführten Wachstumskontrollen nicht den Anforderungen entsprechen oder wenn es während der Inkubation zu gravierenden Temperaturabweichungen kam (z.B. längere Zeit eine Temperatur von über 45 °C), von denen man annehmen muss, dass potenziell vorhandene Kontaminanten inaktiviert wurden und somit nicht mehr als Trübung in der MF-Einheit nachweisbar sind.

Jedoch ist die Invalidierung eines MFs aufgrund der o.g. potenziell kompromittierten keimwachstumsfördernden Eigenschaften des Nährmediums kein Freibrief, real aufgetretene kontaminierte Einheiten bei einem solcherart invalidierten MF zu ignorieren: Auch bei einem solchen MF müssen etwaig aufgetretene kontaminierte Einheiten in gleicher Weise behandelt/untersucht werden wie bei einem gültigen MF.

## 6. Personenqualifizierung im Rahmen von MFs

Der Zutritt zu Reinräumen (Zone B) und die Teilnahme an aseptischen Abfüllungen (Zone-A-Tätigkeiten) sollten nur Personen mit einer diesbezüglichen Berechtigung (die z.B. Schulungen in mikrobiologisch relevanten Themen und praktisches Training im Anziehen der Reinraumkleidung voraussetzt) gestattet sein.

Während die Qualifizierung für Zone B grundsätzlich unabhängig von MFs erlangt werden kann, ist die Erlangung und Erhaltung (also die Erst- und Requalifizierung) der Zone-A-Berechtigung für aseptische Abfüllungen zwingend an einen MF gekoppelt.

Gemäß FDA- und EU-Vorgaben sollte jeder Mitarbeiter, der an aseptischen Abfüllungen beteiligt ist, mind. 1 Mal pro Jahr an einem MF teilnehmen, wobei neben allgemeinen Angaben zur Durchführung von Eingriffen nicht konkret angegeben ist, wie genau die Qualifizierung ablaufen bzw. was genau sie beinhalten soll.

Unzweifelhaft muss jeder Mitarbeiter für seine A-Zonen-Qualifizierung Eingriffe in die Zone A ausführen. Zur Frage, welche und wie viele dieser Eingriffe durchzuführen sind, gibt es unterschiedliche Sichtweisen. Auf der einen Seite ist wünschenswert, dass jeder Mitarbeiter alle möglichen Eingriffstypen durchführt. Dies kann jedoch bei einer hohen Zahl an Eingriffstypen, entsprechend vielen Mitarbeitern und einer begrenzten Zahl an MFs pro Jahr dazu führen, dass entweder pro MF eine über den Worst Case hinausgehende hohe Anzahl an Eingriffen durchgeführt oder die Anzahl an MFs allein zu Personalqualifizierungszwecken entsprechend erhöht werden müssen – speziell bei Eingriffen, die pro MF nur 1 Mal durchgeführt werden können, z.B. das Aufrüsten der Anlage.

Hier ist ein möglicher Kompromiss, dass jeder Mitarbeiter pro MF nur eine Teilmenge der gesamten möglichen Eingriffstypen durchführt, zumal MFs nicht dazu dienen sollten, Eingriffe zu erlernen – das Erlernen der korrekten Durchführung von Eingriffen muss vielmehr bereits vor und unabhängig von einem MF erfolgen. In dieser Sichtweise ist der MF lediglich dazu da, an ausgewählten Eingriffen zu demonstrieren, dass die korrekte Durchführung von Eingriffen beherrscht wird. Dies ist grob mit der Erlangung eines Autoführerscheins zu vergleichen: Auch hier wird in der Prüfung weder das gesamte Spektrum der möglichen Verkehrssituationen überprüft, noch ist die Fahrprüfung dazu da, das Fahren zu lernen. Das Erlernen des Fahrens muss vorgängig in begleiteten Übungsstunden erfolgen, die Fahrprüfung (also der MF) dient lediglich dazu, den Lernerfolg exemplarisch zu überprüfen und damit die grundsätzliche Eignung zu bestätigen.

Die Beurteilungskriterien, ob die für die Qualifizierung notwendigen Eingriffe beim MF korrekt durchgeführt wurden, bestehen einerseits darin, dass der MF den Anforderun-

gen entsprechen muss, also keine mikrobiologisch kontaminierten Einheiten aufweist. Zusätzlich kann die Eingriffsdurchführung auch im Rahmen von Q-Oversight visuell auf korrekte Durchführung und durch anschließend an den Eingriff erhobene Fingerabklatsche auf mikrobiologische Korrektheit beurteilt werden.

Bei Erfüllen der Anforderungen ist der betreffende Mitarbeiter für die nächste Periode (i.d.R. 12 Monate, ggf. mit einer zusätzlichen Toleranz von z.B. 3 Monaten) qualifiziert.

Welche Konsequenzen ein Nichtbestehen der (Re-)Qualifizierung retro- und prospektiv hat, inwieweit also einerseits ein Risiko für Produkte besteht, die in der Vergangenheit unter Beteiligung des betroffenen Mitarbeiters abgefüllt wurden, wie sich das Nichtbestehen auf den aktuell noch gültigen Qualifizierungsstatus des betroffenen Mitarbeiters auswirkt und wie und unter welchen Voraussetzungen eine Wiederholung der Qualifizierung möglich ist, sollte grundsätzlich per SOP definiert und ggf. situativ via Abweichungsprozedere untersucht und beurteilt werden.

## 7. Kontrollen während des MFs

Im Rahmen von MFs werden üblicherweise die gleichen Kontrollen durchgeführt wie bei Routineproduktion.

### 7.1 Bioburden

Wie in der Routine sollte auch bei MFs der Bioburden der „Produktlösung“ vor den jeweiligen Filtrationen bestimmt und beurteilt werden. Zwar haben die Bioburden-Resultate keinen direkten Einfluss auf die Beurteilung des MFs und sind – falls Aktionsgrenzen überschritten sind – weniger gravierend als in der Routineproduktion. Allerdings können Keimbefunde in den Bioburden-Analysen im Fall einer MF-Kontamination ggf. Hinweise auf die Kontaminationsquelle geben.

### 7.2 In-Prozess-Kontrollen

Die bei Routineabfüllungen durchgeführten Aktivitäten im Rahmen von In-Prozess-Kontrollen (IPK, z.B. Füllgewicht) sind grundsätzlich auch bei MFs abzudecken.

Soweit IPK mit einem Eingriff in Zone A verbunden sind, sei auf Kap. 5.10 verwiesen.

Für nicht mit einem Eingriff verbundene (inline) IPK, die automatisch durchgeführt und gem. den in der Anlage hinterlegten Kriterien beurteilt werden, sollten diejenigen Beurteilungskriterien, die für die (spätere) Integrität der Vials relevant sind (z.B. Stopfen vorhanden), bei MF und Routine identisch sein. Dagegen sollten IPK-Kriterien, die sich nicht auf die Integrität auswirken (z.B. Unterfüllung oder „Partikel im Vial“) so angepasst werden, dass die betroffenen Einheiten bei MFs im Gegensatz zur Routine nicht ausgeschieden werden, da mit jedem Ausscheiden von Vials Information (über mögliche Kontamination) aus dem MF entfernt wird, was auf das zwingend Notwendige beschränkt werden sollte.

### 7.3 Umgebungsmonitoring

Generell gelten bzgl. Durchführung und Anforderungen an physikalisches und mikrobiologisches Umgebungsmonitoring sowie des Vorgehens bei deren Überschreitung die gleichen Vorgaben wie im analogen Fall bei Routineabfüllungen.

Vor dem Hintergrund, dass jedes während der Abfüllung stattfindende mikrobiologische Monitoring einen Eingriff in die Zone A darstellt, der prinzipiell ein (wenn auch geringes) Produktgefährdungsrisiko mit sich bringt, sollte das Monitoring grundsätzlich auf das **notwendige** Minimum beschränkt werden.

Es ist zwar nicht notwendig, dass bei MFs ein intensiveres Umgebungsmonitoring stattfindet als bei Routineabfüllungen. Sofern während MFs jedoch Personalqualifizierungen stattfinden, die – wie in Kap. 6 beschrieben – mit Zusatzmonitoring verbunden sind, ergibt sich auto-



interpack   
PROCESSES AND PACKAGING  
LEADING TRADE FAIR

# OPTIMA

**MISSION  
TOTAL CARE**

interpack   
PROCESSES AND PACKAGING  
LEADING TRADE FAIR

Halle 16, Stand F25/F26

## Be part of our mission!

[www.mission-total-care.com](http://www.mission-total-care.com)

matisch, dass bei MFs mehr Monitoring durchgeführt wird als bei Routineabfüllungen.

### 7.4 Q-Oversight

Mittlerweile wird Q-Oversight während aseptischer Produktion und somit speziell während MFs von den meisten Behörden erwartet. Bei MFs sollte die Q-Oversight (ggf. auch in Form von Videoüberwachung) das visuelle Monitoring von Ankleideprozedere und aseptischer Arbeitstechnik (speziell auch Eingriffe in Zone A) enthalten.

Kommt es dabei zur Beobachtung von Verhalten, das nicht den Vorgaben entspricht, z.B. nicht korrektes Ankleideverhalten einer Person oder Mängel bei der aseptischen Arbeitstechnik, so sind ggf. Maßnahmen bzgl. der betroffenen Person zu evaluieren (Training, Sperrung für Reinraumtätigkeiten etc.) und der Einfluss auf vorgängig unter Beteiligung der betroffenen Person hergestellte Produktbatches ist zu beurteilen.

## 8. Inkubation der MF-Einheiten

Im Rahmen des aseptischen Prozesses etwaig mit Mikroorganismen kontaminierte Einheiten können visuell erst nach Wachstum der Keime als mikrobiologisch kontaminiert detektiert werden. Hierzu müssen die MF-Einheiten nach der Abfüllung inkubiert werden.

In puncto Inkubationsbedingungen schlägt der FDA-Aseptic-Guide [1] eine Inkubationstemperatur von 20–35 °C und eine Inkubationsdauer von mind. 14 Tagen vor. Weitverbreitete Industriepaxis ist eine zweistufige Inkubation von (mind.) 7 Tagen bei 20–25 °C und (mind.) 7 Tagen bei 30–35 °C. Im zweiten Inkubationsschritt sollte abhängig von der Anzahl und Packungsdichte der Einheiten berücksichtigt werden, dass es eine gewisse Zeit (i. d. R. bis zu 2 Tage) dauert, bis alle Einheiten die Solltemperatur von über 30 °C erreicht haben.

Die Inkubation sollte in entsprechend qualifizierten Inkubatoren erfolgen. Alternativ bzw. zusätzlich sollte die Inkubationstemperatur batchweise durch dokumentiertes Temperaturmonitoring überwacht werden.

Zu beachten ist, dass bei allen inkubierten Einheiten vor Beginn der Inkubation (z.B. durch kurzzeitiges Wenden der Einheiten) sichergestellt wird, dass das Nährmedium die gesamte innere Behälteroberfläche benetzt, damit z.B. auch am Stopfen befindliche Kontaminanten erfasst werden.

Grundsätzlich sollten alle befüllten Einheiten inkubiert werden, die in einer vor Inkubationsbeginn durchgeführten visuellen Inspektion als integer befunden wurden.

Temperaturabweichungen bei der Inkubation, z.B. zwischenzeitliche Unterschreitung der jeweiligen Solltemperatur, sind dann als unkritisch zu beurteilen, wenn etwa durch Verlängerung des Inkubationsschritts sichergestellt werden kann, dass etwaig vorhandene Kontaminationen trotz Abweichung detektiert werden können. Dagegen sind z.B. längere deutliche Überschreitungen des oberen Temperaturlimits kritisch zu beurteilen, da nicht sichergestellt ist, ob etwaige Kontaminanten möglicherweise durch die erhöhte Temperatur inaktiviert wurden. Damit wäre der MF nicht voll aussagekräftig und müsste invalidiert werden.

## 9. Visuelle Inspektion und Bilanzierung der MF-Einheiten

Nach Abfüllung/Verschließen der MF-Einheiten und vor Beginn ihrer Inkubation werden die Einheiten analog Routineprodukten visuell inspiziert, wobei der Fokus bei MF-Inspektionen auf Integrität liegt. Neben leeren werden nur nicht integre MF-Einheiten (Riss im Glaskörper, unvollständig gebördelt etc.) ausgeschieden. Dagegen sollten die Einheiten all derjenigen Ausschusskategorien, die keinen Einfluss auf das

mikrobiologische Kontaminationsrisiko der Einheit haben (Partikel im Vial, Fehlfüllung etc.), im MF verbleiben, da andernfalls unnötig viel Information bzgl. mikrobiologischem Kontaminationsrisiko aus dem MF entfernt würde.

Nach Ende der Inkubation sind alle Einheiten auf Trübung bzw. sonstige Anzeichen einer mikrobiologischen Kontamination zu untersuchen.

Um im Falle mikrobiologischer Kontaminationen möglichst zeitnah handeln zu können, empfiehlt es sich, eine zusätzliche visuelle Inspektion zwischen erster und zweiter Inkubation durchzuführen.

Die visuellen Inspektionen sollten durch qualifiziertes Personal durchgeführt werden. Die Personalqualifikation sollte unter Verwendung geeigneter Testsets erfolgen, die unter Berücksichtigung der verschiedenen Packmitteltypen und Formate einerseits den Aspekt Integrität und andererseits den Aspekt Trübung bzw. mikrobiologische Kontamination der Einheiten abdecken.

Sofern das Inspektionspersonal nicht der Q-Abteilung angehört, wird von den meisten Behörden eine Q-Oversight der MF-Inspektionen und ggf. eine stichprobenweise Nachkontrolle durch Q erwartet.

Jede bei den visuellen Inspektionen gefundene kontaminierte Einheit ist zu untersuchen. Diesbezügliche Details sind in Kap. 12 festgehalten.

Ein Grundsatz bei der Validierung eines aseptischen Herstellprozesses ist, dass alle Einheiten, die bei einer Routineproduktion im Gutanteil der Charge bleiben, bei MFs inkubiert werden müssen. Es darf also im MF keine Einheit ausgeschieden werden, die im analogen Fall bei einer Routineproduktion nicht ausgeschieden wird.

Um dies möglichst eindeutig nachzuweisen, ist eine stückgenaue Bilanzierung der Einheiten bei Routineproduktion und MF notwendig. Diese Bilanzierung sollte einerseits die visuellen Inspektionen, aber be-

reits auch die Prozessschritte während und nach der Abfüllung bis zur (ersten) visuellen Inspektion umfassen.

## 10. Wachstumskontrollen

Zur Bestätigung, dass das im MF verwendete Nährmedium auch nach Durchlaufen der MF-Prozessschritte noch die erforderlichen wachstumsfördernden Eigenschaften aufweist, ist bei jedem MF nach Ende der finalen visuellen Inspektion eine sog. Wachstumskontrolle durchzuführen. Hierzu werden repräsentative Muster (z.B. von Anfang, Mitte und Ende der Abfüllung) mit einer geringen Menge (10–100 koloniebildende Einheiten pro MF-Einheit) definierter Mikroorganismen (inkl. Hauskeimisolate) inokuliert und z.B. 5 Tage gem. MF-Bedingungen (also bei 20–25 °C bzw. 30–35 °C) inkubiert. Bei MFs, die aufgrund vorhergehender (kontaminierter) MFs durchgeführt werden, ist zu evaluieren, inwieweit der/die Kontaminationskeim(e) in den Wachstumskontrollen zu berücksichtigen ist/sind.

Die wachstumsfördernden Eigenschaften des beim MF verwendeten Nährmediums sind nur nachgewiesen und die Gültigkeit des MFs ist folglich nur gegeben, wenn die inokulierten MF-Einheiten nach Inkubation den Anforderungen entsprechen, also Keimwachstum zeigen.

Sollten die Wachstumskontrollen nicht den Anforderungen entsprechen, so ist der MF zu invalidieren und nach Abklären und Beheben der Ursache zu wiederholen.

Falls ein MF aufgrund von nicht den Anforderungen entsprechenden Wachstumskontrollen für ungültig erklärt wird, so sollten bei diesem MF aufgetretene kontaminierte Einheiten trotzdem regulär untersucht werden.

## 11. Anforderungen

Gemäß den diesbzgl. relevanten Guidelines liegt bei MFs mit über 5 000

abgefüllten Einheiten die Warn- bzw. Aktionsgrenze bei 1 mikrobiologisch kontaminierten Einheit. Ab 2 mikrobiologisch kontaminierten Einheiten ist die Aktionsgrenze erreicht bzw. überschritten und der MF damit als „nicht bestanden“ zu beurteilen.

Diese Grenzwerte scheinen zwar auf den ersten Blick willkürlich zu sein, lassen sich jedoch mit folgender Argumentation als sinnvoll begründen:

Einerseits ist anerkannte Realität, dass es – speziell in konventionellen Reinräumen – in seltenen Fällen zum Befund 1 kontaminierter MF-Einheit kommen kann, ohne dass an der betroffenen Abfüllanlage ein grundsätzliches Problem besteht. Andererseits ist es nicht zulässig, dass sich in Sterilprodukten kontaminierte Einheiten pro Charge befinden.

Die Festlegung, (bei > 5 000 abgefüllten Einheiten) 1 kontaminierte MF-Einheit als Warn- bzw. Aktionsgrenze zuzulassen, ohne den aseptischen Abfüllprozess grundsätzlich infrage zu stellen, scheint daher ein Kompromiss aus industrieller Realität und der Forderung nach sterilen Sterilprodukten zu sein.

Während 1 kontaminierte Einheit bei MF „zähneknirschend“ gerade noch akzeptiert wird, bedeuten und signalisieren 2 (oder mehr) kontaminierte MF-Einheiten, dass der Abfüllprozess nicht mehr unter Kontrolle ist: In einem solchen Fall gibt es entweder eine Ursache, die bei einem einmaligen Auftreten zu mehr als 1 kontaminierter Einheit geführt hat (z.B. eine durch einen Eingriff kontaminierte Abfüllnadel, die 2 oder mehr Einheiten kontaminiert), oder es gibt eine (oder mehrere) Ursache(n), die während einer MF-Abfüllung mehrfach zu je (mind.) 1 kontaminierter Einheit geführt haben. In beiden Fällen besteht ein systematisches Problem und die Anlage ist in diesem Status nicht mehr fähig, steriles Produkt herzustellen. Sie muss nach entsprechender Untersuchung und ggf. Ergreifen geeigneter Korrekturmaßnahmen erneut erstvalidiert werden, bevor mit der

aseptischen Abfüllung fortgefahren werden kann.

## 12. Maßnahmen bei Vorliegen kontaminierter MF-Einheiten

Wenn bei einem MF mikrobiologisch kontaminierte Einheiten gefunden werden (Warn- bzw. Aktionsgrenze erreicht/überschritten), so sind (u. a.) folgende Maßnahmen zu ergreifen (im Falle eines Warn- bzw. Aktionsgrenzenbefunds können je nach MF-„Policy“ des Unternehmens ggf. weniger umfangreiche Maßnahmen notwendig sein).

### 12.1 Sofortmaßnahmen

- Auslösen eines Abweichungsberichts inkl. einer Risikoabschätzung bzgl. potenziell betroffener Produktbatches (i. d. R. alle seit dem letzten Gut-MF an der betroffenen Anlage hergestellten Chargen) sowie einer Beurteilung der Notwendigkeit, die relevanten Behörden zu informieren
- Stopp der Freigabe von Produktbatches, die auf der betroffenen Anlage abgefüllt wurden
- Sperrung der Anlage für die Abfüllung aseptisch hergestellter Produkte (bei Aktionsgrenzenbefund Verlust des aseptischen Validierungsstatus)
- Beginn mikrobiologischer Analysen (z.B. mikroskopisch und via Subkultivierung der kontaminierten Einheiten auf verschiedenen Nährmedienplatten unter verschiedenen Inkubationsbedingungen mit anschließender vorzugsweise DNA-/RNA-basierter Keimidentifizierung)

### 12.2 Maßnahmen im Rahmen der Ursachenabklärung

- Überprüfung der Resultate von Bioburden- und Umgebungskontrollen und ggf. Abgleich mit den dort nachgewiesenen Mikroorganismen
- Überprüfung der für die MF/Produktsterilität relevanten Parameter (Filterintegritätstestresultate,



Anlagen- und Equipment-Sterilisationen etc.)

- Überprüfung des Qualifizierungsstatus des involvierten Reinraumpersonals und der Beobachtungen aus dem Q-Oversight
- Überprüfung auf Auffälligkeiten/Besonderheiten vor/während der MF-Abfüllung sowie der Verteilung der kontaminierten Einheiten über die Abfüllung (anfangs, während oder am Ende der Abfüllung, gruppiert oder einzeln verteilt) und ob die betroffenen Einheiten z. B. nach einem bestimmten Eingriff abgefüllt wurden

### 12.3 Maßnahmen zur Re- bzw. erneuten Erstvalidierung der betroffenen Anlage

- Training der Reinraummitarbeiter bzgl. aseptischer Abfülltechnik etc.
- Revalidierung der Anlage mit (i. d. R.) 1 MF, sofern die Kontaminationsursache gefunden (und behoben) wurde
- Revalidierung der Anlage mit (mind.) 3 MFs gem. Vorgehen bei einer Erstvalidierung, sofern keine eindeutige Kontaminationsursache gefunden werden konnte
- Freigabe der Abfüllanlage für erneute aseptische Abfüllungen im Rahmen eines abschließenden Abweichungsberichts nach erfolgreichem Abschluss des/der Validierungs-MFs

### 13. Freigabe von MFs

Die Durchführung und die Resultate von MFs inkl. der Resultate der in Kap. 7 beschriebenen Kontrollen während des MFs und der Wachstumskontrollen nach dem MF sind entsprechend zu dokumentieren. Auf Basis dieser Resultate wird ein Validierungsbericht erstellt, mit dem die Anlage formal für die aseptische Abfüllung freigegeben wird.

Voraussetzung für die Freigabe von aseptisch an der betroffenen Anlage abgefüllten Produkten ist, dass sich die jeweilige Abfüllanlage (zum Zeitpunkt der Abfüllung) in einem MF-validierten Status befindet. So-

fern die Anlage zum betroffenen Zeitpunkt nur vorläufig zur aseptischen Abfüllung freigegeben war, muss die formale Anlagenfreigabe spätestens bei der Produktfreigabe vorliegen.

Es sollte sichergestellt sein, dass der Aspekt MF-Validierung im Produktfreigabeprozess obligatorisch berücksichtigt wird.

### 14. Beispiele für Abweichungen bei MFs

Abschließend sollen einige fiktive Beispiele mögliche Abweichungsszenarien bei MFs verdeutlichen. Zu unterscheiden sind hierbei Abweichungen (1) im Verlauf des MFs von solchen (2) beim Resultat des MFs.

(1) In ersterem Fall sind als „geringfügig“ solche Abweichungen anzusehen, die im Rahmen des nächsten geplanten MFs „behooben“ werden können, wie z. B. „nicht alle geplanten Eingriffe durchgeführt“ oder „nicht alle vorgesehenen Standzeiten in geplanter Länge abgedeckt“. Davon zu unterscheiden sind „gravierende“ Abweichungen, die einen zusätzlichen MF notwendig machen, weil der betroffene MF invalidiert werden muss (z. B. wegen längerer/erheblicher Über-temperatur bei der MF-Inkubation oder wegen nicht bestandener Wachstumskontrollen).

(2) Bei Abweichungen im Resultat des MF, d. h. bei Nachweis von mikrobiologisch kontaminierten Einheiten, lassen sich exemplarisch folgende Fälle diskutieren:

- Beim Befund von 1 kontaminierten Einheit (Warngrenze erreicht) muss nicht grundsätzlich von einem systematischen Problem der aseptischen Abfüllung ausgegangen werden, v. a., wenn die betroffene Abfüllanlage keine diesbzgl. auffällige Historie aufweist. In diesem Fall ist über das Keim-ID-Resultat und die Position der betroffenen Einheit (am Anfang oder

im weiteren Verlauf der Abfüllung; nach oder unabhängig von einem Eingriff oder sonstigen Ereignis vor/während der Abfüllung etc.) möglicherweise eine mehr oder weniger gesicherte Aussage über die Kontaminationsursache möglich. Falls keine Hinweise auf eine Ursache gefunden werden können, liegt möglicherweise ein Fall vor, in dem das bei aseptischen Abfüllungen unvermeidliche Restrisiko „zugeschlagen“ hat.

- Werden 2 oder mehr kontaminierte Einheiten gefunden (Aktionsgrenze erreicht bzw. überschritten), so sind für die Ursachensuche 2 Aspekte von zentraler Bedeutung:
  - Ist in allen betroffenen Einheiten der gleiche Mikroorganismus nachzuweisen? Welcher ist das?
  - Gibt es einen (zeitlichen oder modalen) Zusammenhang zwischen den betroffenen Einheiten? Stammen z. B. alle betroffenen Einheiten vom Beginn der Abfüllung oder wurden alle betroffenen Einheiten nach einem bestimmten Eingriff oder nach verschiedenen Eingriffen des gleichen Eingriffstyps abgefüllt?

Je nach Antwort auf diese Fragen ist der Befund auf **eine** Ursache zurückzuführen, die mehrfach „zugeschlagen“ hat, oder es existieren **mehrere** unterschiedliche Ursachen. In beiden Fällen muss davon ausgegangen werden, dass ein systematisches Problem vorliegt und es in diesem Status nicht mehr möglich ist, an der betroffenen Anlage zuverlässig aseptische Abfüllungen durchzuführen.

- Sind – als Extrembeispiel – alle abgefüllten Einheiten kontaminiert, so kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die

Kontaminationsursache räumlich zwischen Sterilfilter und vor der Abzweigung zu den einzelnen Abfüllnadeln liegt und zeitlich vor Beginn der Abfüllung erfolgte. Auch hier kann das Keim-ID-Resultat möglicherweise Hinweise zur Kontaminationsursache bzw. -herkunft geben.

Gekürzt nach: Berchtold M. Validierung der aseptischen Abfüllung mittels MF. In: pharma technologie journal. Concept Heidelberg (Hrsg.). GMP-/FDA-gerechte Validierung. 3. Ausgabe. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2016. S. 106–125.

## Literatur

[1] Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing

– Current Good Manufacturing Practice; FDA (2004).

- [2] Manufacture of Sterile Medicinal Products; Annex 1 EudraLex Vol. 4 (2008).  
 [3] Process Simulation for Aseptically Filled Products; PDA Technical Report No. 22 (2011).  
 [4] Recommendation on the Validation of Aseptic Processes; PIC/S PI 007-6 (2011).  
 [5] Aseptic Processing of Health Care Products – Part 1: General Requirements; ISO 13408-1 (2008).



## Engagement - kreative Lösungen

- Highlights
- Risk Management
- Excellent Development
- Project Management

- EU GMP Batchrelease
- Zielgerichtetes Produktdesign und Präformulierungen
- Strukturaufklärung und Verifizierung
- Rapid Microbiological Methods
- Process Analytical Technology
- Identifizierung der kritischen Prozessparameter und Entwicklung sinnvoller Spezifikationen
- Analytical and Microbiological Method Development
- Physicochemical Candidate Characterisation
- Analytical and Process Trouble Shooting
- Komplettes technisches Projektmanagement: Drug Candidates, Supplies, Sterile Products ...

### Explicat Pharma GmbH

Entwicklung und Beratung

Georg-Knorr-Straße 4  
 85662 Hohenbrunn  
 Tel.: +49 (0)8102 8979412  
 Fax: +49 (0)8102 998495  
 www.explicat.com  
 eMail: kontakt@explicat.com

### CBA GmbH

Chemische Produktberatung und Analyse  
 Konrad-Zuse-Straße 10  
 66459 Kirel-Limbach  
 Tel.: +49 (0)6841 890020  
 Fax: +49 (0)6841 890022  
 www.cba-analytik.de  
 eMail: info@cba-analytik.de

### IBFE GmbH

Institut für Biotechnische Forschung und Entwicklung  
 Konrad-Zuse-Str. 10A  
 66459 Kirel-Limbach  
 Tel.: +49 (0)6841 817918-1  
 Fax: +49 (0)6841 817918-2  
 www.ibfe-biotech.de  
 eMail: info@ibfe-biotech.de