

Einführung in die sterile Herstellung

Dipl.-Ing. Ruven Brandes • WDT eG, Garbsen

Korrespondenz: Dipl.-Ing. Ruven Brandes, Senator-Bauer-Straße 19, 30652 Hannover (Germany);
e-mail: rbconsulting@gmx.eu

Zusammenfassung

Sterile Produkte müssen frei von überlebensfähigen Keimen sein. Außerdem sind die Grenzwerte für Partikel und Endotoxine einzuhalten. Die Sterilität wird entweder durch Dampfsterilisation im Endbehältnis (Methode der Wahl), Sterilfiltration oder durch eine aseptische Herstellungsweise erreicht.

Der Beitrag gibt eine Einführung in die Grundlagen der Herstellung von sterilen Produkten. Die Unterschiede von steriler und aseptischer Herstellung werden erläutert und die gesetzlichen Grundlagen dargestellt.

Überblick

Die Sterilität eines Arzneimittels wird durch die vollständige Abwesenheit von lebensfähigen Mikroorganismen definiert. Die Prüfung auf Sterilität (nach Ph.Eur.6 Grundwerk 2008 Teil 2.6.1) einer Zubereitung erfolgt statistisch, dadurch entsteht eine Unsicherheit in Bezug auf die Sterilität der Zubereitung. Der Grad an Sterilitätssicherheit (Sterility Assurance Level, SAL) bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, mit der in einer Charge steriler Arzneimittel nichtsterile Einheiten auftreten können. Gemäß Arzneibuch wird der SAL-Wert für sterilisierte Arzneimittel im Endbehältnis mit einer Sterilitätssicher-

heit von 1×10^{-6} angegeben. Das entspricht einer Reduktion der Keimzahl um 6 Logstufen. Aufgrund der besonderen Anforderungen an die Herstellung steriler Produkte, um eine Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Pyrogenen so gering wie möglich zu halten, sind die Anforderungen (s. Tab. 1) einzuhalten.

Grundsätzlich bestehen zwei Möglichkeiten, sterile Arzneimittel herzustellen:

- Sterilisation im Endbehältnis
- Herstellung unter aseptischen Bedingungen

Das Europäische Arzneibuch fordert bei der Herstellung steriler Arzneimittel eine klare Priorität für ein Verfah-

Key Words

- Primärpackmittel
- sterile Herstellung
- aseptische Herstellung
- sterile Produkte
- Regularien

Autor



Ruven Brandes

Ruven Brandes studierte Bioverfahrenstechnik an der FH Hannover und nahm 2001 seine Tätigkeit bei der Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT) auf. Er war maßgeblich an GMP-gerechten Umbauprojekten beteiligt. Seit 2006 ist Brandes Leiter Technik und Compliance Support technische QS bei der WDT. Zusätzlich umfasst sein Aufgabengebiet u. a. auch die Qualifizierung und die Reinigungsvalidierung in der pharmazeutischen Produktion. Er engagiert sich zudem in verschiedenen Verbänden und Gremien, u. a. im VDI Normenausschuss 2083, 6305 und ist Mitglied in der ISPE DACH COP Wasser und Dampf.

Tabelle 1

Allgemeine Anforderungen an die Herstellung steriler Produkte

- Einsatz von qualifiziertem und geschultem Personal
- geeignete Räumlichkeiten
- geeignete Produktionsausrüstungen
- validierte Verfahren für alle kritischen Herstellungsschritte
- Aufzeichnungen der Umgebungsbedingungen und Inprozesskontrollen

Quelle alle Tabellen: Maas & Peither AG GMP-Verlag

ren zur Sterilisation im Endbehältnis (Ph.Eur.6 Grundwerk 2008 Teil 5.1.1). Im Anhang zur Note for Guidance on Development Pharmaceuticals¹⁾ der europäischen Arzneimittelbehörde EMA wird die aseptische Herstellung ebenfalls als eine Methode definiert, die als letzte Möglichkeit zur Anwendung kommen soll. Dies setzt aber voraus, dass zuvor alle möglichen Sterilisationsmethoden im Endbehältnis ausgeschlossen worden sind. Das Arzneibuch wie auch die o. g. Note for Guidance on Development Pharmaceuticals der EMA weisen darauf hin, dass das Primärpackmittel des Arzneimittels mit in die Auswahl des Sterilisationsverfahrens einbezogen werden muss. Dass ein Primärpackmittel nicht hitzebeständig ist, ist allein kein Grund, auf eine aseptische Fertigung auszuweichen. Durch diese Aussage wird sehr deutlich auf die Pflicht zur Suche nach einem alternativen Primärpackmittel hingewiesen.

Im Annex der Note for Guidance on Development Pharmaceuticals der EMA werden Entscheidungsbäume abgebildet (s. Abb. 1 und 2), anhand derer eine geeignete Sterilisationsmethode für das Produkt herausgearbeitet werden kann. Diese Note for Guidance on Development Pharmaceuticals soll überarbeitet bzw. gänzlich gestrichen werden. Dazu hat die EMA im Sommer 2014 ein Konzeptpapier herausgegeben. Laut EMA sind die bereits zum Thema Auswahl des geeigneten Sterilisationsprozesses verfügbaren Dokumente nicht mehr notwendig, da die wesentlichen Inhalte in später erstellten Dokumenten (z. B. International Conference on Harmonization ICH Q8) enthalten sind. Die EMA schlägt daher vor, eine neue Richtlinie zu entwickeln, die den Entscheidungsbaum zur Auswahl der Sterilisationsmethode beschreibt. Das neue Dokument soll dann sowohl für Human- als auch Tierarzneimittel gelten. Pläne zur Zurückziehung der Entwicklungsrichtlinie für Tierarz-

¹⁾ EMA, NFG-Development Pharmaceuticals, Abschnitt 5, Manufacturing Process

Sterilisationsauswahlverfahren für wässrige Produkte

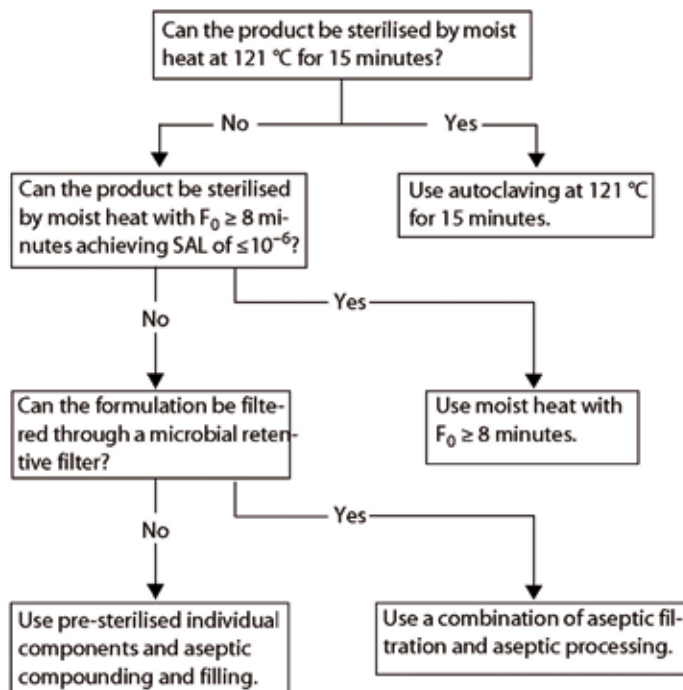


Abb. 1: Entscheidungsbaum der Sterilisation für wässrige Zubereitungen (Quelle: Note for Guidance on Development Pharmaceuticals, EMA).

Tabelle 2	
Reinheitsklassen für die Herstellung im Endbehältnis sterilisierbarer Produkte	
Herstellschritte	Raumklassen nach EU-GMP-Leitfaden, Annex 1
<ul style="list-style-type: none"> • Zubereitungen von Lösungen und Bestandteile zur anschließenden Abfüllung • Hintergrundumgebung für eine Blasfüll-Verschlussausrüstung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereich der Reinheitsklasse D • Bereich für die Durchführung weniger kritischer Prozessschritte
<ul style="list-style-type: none"> • Abfüllung von Produkten • Hintergrundumgebung für einen Bereich der Reinheitsklasse A zur Abfüllung von Erzeugnissen, wenn der Prozessschritt ein ungewöhnliches Risiko darstellt • Zubereitung und Abfüllung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereich der Reinheitsklasse C • Bereich für die Herstellung, wenn der Arbeitsgang ein ungewöhnliches Risiko darstellt
<ul style="list-style-type: none"> • Abfüllung von Produkten, wenn ein ungewöhnliches Risiko während des Prozessschritts vorliegt 	<ul style="list-style-type: none"> • kritische Reinheitsklasse A • Zone mit einem hohem Risiko innerhalb der Prozessschritte

Sterilisationsauswahlverfahren für nichtwässrige Produkte

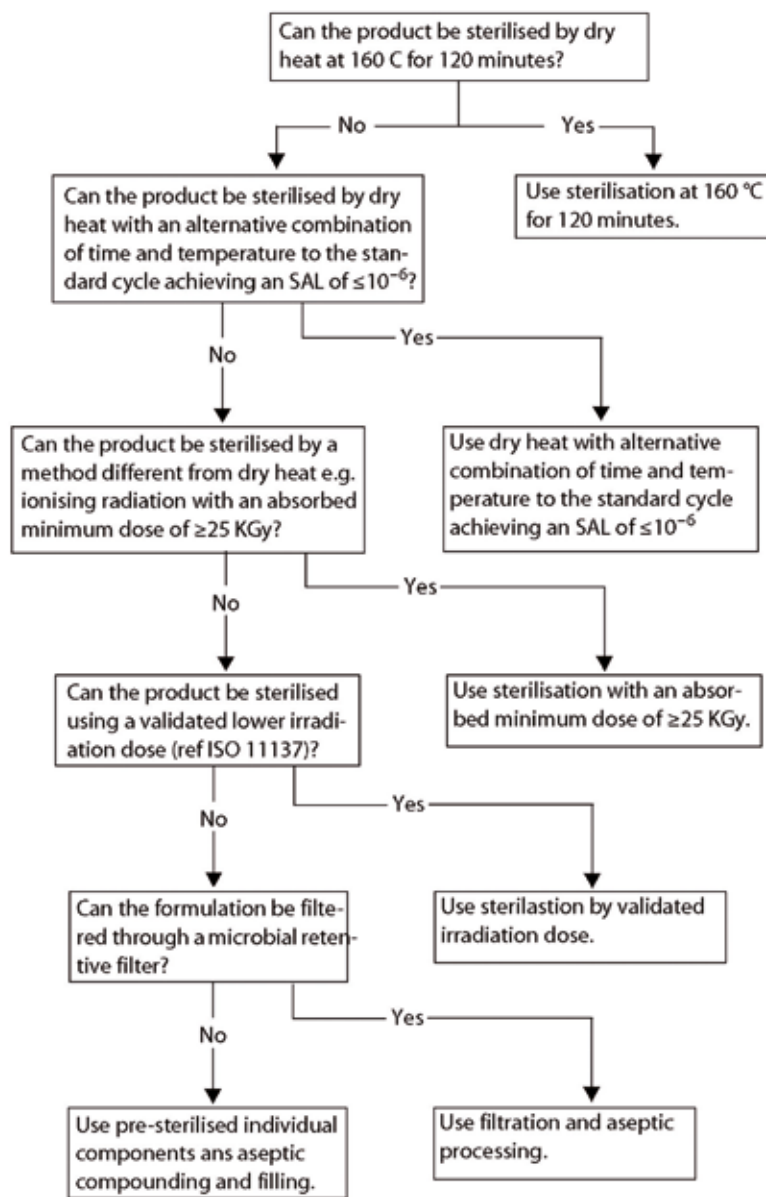


Abb. 2: Entscheidungsbaum der Sterilisation für nichtwässrige bzw. halbfeste- und pulverförmige Produkte (Quelle: Note for Guidance on Development Pharmaceuticals, EMA).

neimittel (EMA/CVMP/315/98) gibt es aber derzeit nicht, da die ICH-Dokumente nicht für Tierarzneimittel gelten.

Die Entscheidungsbäume beziehen sich auf wässrige Produkte und auf nichtwässrige bzw. halbfeste und pulverförmige Produkte und sollen Hilfestellung bei der Auswahl der geeigneten Sterilisationsverfahren für das Arzneimittel geben. Beide Entscheidungsbäume beginnen mit der Forderung zur Verwendung eines Standard-

verfahrens. Sollte dies nicht möglich sein, muss der Baum weiter abgearbeitet werden. Sofern ein vorgeschlagenes Äquivalenzverfahren möglich ist, muss dieses verwendet werden.

Erst als letzte Möglichkeit wird die Verwendung der aseptischen Herstellung genannt. Deshalb müssen die Wahl eines alternativen Sterilisationsverfahrens sowie die Begründung zur Herstellung unter aseptischen Bedingungen klar dokumentiert, erklärt und wissenschaftlich begründet wer-

den. Das ausgewählte Sterilisationsverfahren muss hinreichend validiert werden, um ein Höchstmaß an Sterilität zu gewährleisten.

Im Endbehältnis sterilisierte Produkte

Die Herstellung von Produkten, welche im Endbehältnis sterilisiert werden, erfolgt unter kontrollierten Umgebungsbedingungen. Die Herstellung umfasst dabei folgende Prozessschritte: den Ansatz (evtl. Filtration), die Abfüllung und das Verschließen. Dies zusammen dient dem Zweck der Minimierung der mikrobiellen und partikulären Verunreinigungen der Zwischenprodukte, um sicherzustellen, dass der nachfolgende Sterilisationsprozess erfolgreich ist.

Der Sterilisationsprozess kann mittels folgender Verfahren durchgeführt werden:

- Dampfsterilisation (Erhitzen im Autoklaven)
- Sterilisation mittels trockener Hitze
- Strahlensterilisation

Die Reinheitsklassen mit den entsprechenden Umgebungsbedingungen für die einzelnen Herstellungsschritte sind im EU-GMP-Leitfaden gemäß Tab. 2 festgelegt.

Herstellung unter aseptischen Bedingungen

Das Arzneibuch²⁾ stellt die Herstellung unter aseptischen Bedingungen wie folgt dar: „Das Ziel einer Herstellung unter aseptischen Bedingungen ist, die Sterilität einer aus sterilisierten Bestandteilen zusammengesetzten Zubereitung zu bewahren. Das bedeutet, dass die für die Herstellung notwendigen Ausgangsstoffe, einschließlich Primärpackmittel, vor der aseptischen Weiterverarbeitung sterilisiert werden sollten, sofern dies möglich ist, und während der Herstellung keine Kontamination erfolgen darf.“

In einem Fachbeitrag vom Institute for Applied Healthcare Sciences wird die aseptische Herstellung wie folgt

²⁾ Ph.Eur.6 Grundwerk 2008 Teil 5.1.1

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Tabelle 3	
Reinheitsklassen für die aseptische Herstellung	
Herstellungsschritte	Raumklassen nach EU-GMP-Leitfaden, Annex 1
<ul style="list-style-type: none"> • Handhabung von Bestandteilen nach dem Waschen • Hintergrundumgebung für einen Isolator 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereich der Reinheitsklasse D • Bereich für die Durchführung weniger kritischer Prozessschritte
<ul style="list-style-type: none"> • Zubereitungen, die filtriert werden • Hintergrundumgebung für eine Blas-Füll-Verschlussausrüstung 	<ul style="list-style-type: none"> • Bereich der Reinheitsklasse C • Bereich für die Herstellung, wenn der Arbeitsgang ein ungewöhnliches Risiko darstellt
<ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundumgebung für eine Zone der Reinheitsklasse A • geschlossene Transfersysteme 	<ul style="list-style-type: none"> • kritische Reinheitsklasse B • Zone für aseptische Herstell- und Abfüllschritte
<ul style="list-style-type: none"> • Handhabung und Abfüllung aseptisch zubereiteter Produkte • Handhabung von sterilen Ausgangsmaterialien und Bestandteilen • partiell geschlossene Transfersysteme (z. B. Gefriertrocknen) • Zubereitung und Abfüllung von kritischen Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen, die nicht filtriert werden (z. B. offene Flaschen und deren Verschlussysteme wie Stopfen setzen) 	<ul style="list-style-type: none"> • kritische Reinheitsklasse A • Zone mit einem hohen Risiko innerhalb der Prozessschritte

beschrieben: „Als Herstellung unter aseptischen Bedingungen wird eine Arbeitstechnik bezeichnet, die in der Regel aus mehreren aufeinander abgestimmten Verfahrensschritten besteht. Jeder einzelne Verfahrensschritt sollte unter Nutzung der optimalen Möglichkeiten zur Verminderung der Keimzahl und dem daraus resultierenden angestrebten Ziel, ein steriles Produkt, seinen Beitrag leisten.“³⁾

Die Vor- und Nachbereitung des gesamten aseptischen Herstellungsprozesses hat einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität des Produkts. Dass es wichtig ist, diese qualitätsbeeinflussenden Verarbeitungsverfahren innerhalb einer aseptischen

Herstellung einzuhalten, drückt auch der EU-GMP-Leitfaden im Annex 1 unter dem Abschnitt Verarbeitungsverfahren (Punkte 64 bis 82) aus.

Deshalb müssen beim aseptischen Herstellen von Produkten besonders die Teilaspekte innerhalb dieser Herstellung berücksichtigt werden, um die angestrebte Sterilisationssicherheit so weit wie möglich zu gewährleisten.

Diese Teilaspekte sind:

- Räumlichkeiten
- Luftqualität
- Personal
- Betriebshygiene.

Diese Teilaspekte müssen getrennt voneinander qualifiziert und validiert werden. Letztlich wird die aseptische Herstellung mittels Nährmedienabfüllung mindestens zweimal im Jahr zusammenhängend simuliert. Die Prozesssimulation mit Nährmedien stellt

den Schlusspunkt der Validierungsmaßnahmen dar und erlaubt eine abschließende Einschätzung der Eignung des Prozesses. Die Reinheitsklassen der einzelnen Prozessschritte zur aseptischen Herstellung sind im EU-GMP-Leitfaden festgelegt (Tab. 3).

GMP-Regelwerke

Im Rahmen einer sterilen Herstellung von Arzneimitteln muss sichergestellt werden, dass die geltenden gesetzlichen Anforderungen und der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik berücksichtigt, ggf. firmenspezifisch interpretiert und in die betrieblichen Abläufe in angemessener Weise integriert werden.

Der *Stand von Wissenschaft und Technik* kann als *Regeln der Technik* umschrieben werden. Sie gelten als Regelwerke mit empfehlendem Charakter und als allgemein anerkannt, wenn sie in der Theorie von einer Mehrzahl von Wissenschaftlern anerkannt werden sowie durch eine Mehrzahl von Arzneimittelherstellern praktische Anwendung finden.

Da der Stand der Wissenschaft und Technik ein komplexes Konstrukt ist, das sich aus vielen Komponenten zusammensetzt, sind auch die GMP-relevanten Regularien und Empfehlungen anderer nationaler Gesundheitsbehörden zu berücksichtigen.

In Tab. 4 werden die wichtigsten Richtlinien und technischen Monographien dargestellt, die bei der aseptischen Herstellung von Arzneimitteln sowie bei der Herstellung von Arzneimitteln, welche im Endbehälter sterilisiert werden, zu berücksichtigen sind. Einige wichtige werden in ihrer derzeitigen Bedeutung sowie im Rahmen ihres regulatorischen Umfeldes kurz erläutert.

Zusammenfassung

Eine aseptische Herstellung nach dem Arzneibuch kann nur gewährleistet werden, wenn alle Prozessschritte mit hinreichender Sachkenntnis kontrolliert und vor allem protokolliert werden.

³⁾ Institute for Applied Healthcare Sciences e. V., Qualitätsstandards für den pharmazeutisch-onkologischen Service mit Kommentar, Januar 2003

Im direkten Zusammenhang mit den Prozessschritten stehen die Reinheitsklassen und die damit verbundenen Umgebungsbedingungen, die regelmäßig zu kontrollieren sind. Abgeschlossen wird die Sterilitätsicherheit des herzustellenden Arzneimittels über eine risikobasierte

Validierung des Herstellungsprozesses. In die Validierung müssen alle Prozessschritte mit einbezogen werden.

Für die Produktionsbereiche der Klasse A bis D sind im EU-GMP-Leitfaden Anhang 1 Grenzwerte für Partikel und Keime vorgegeben. Die ein-

zelnen Arbeitsvorgänge werden den Reinheitsklassen zugeordnet.

Auszug aus dem GMP-BERATER, Kapitel 12 Sterilproduktion, Maas & Peither AG, GMP-Verlag, Schopfheim (Germany), www.gmp-verlag.de

Tabelle 4			
Internationale Empfehlungen und Richtlinien			
Richtlinie	Anwendungsbereich	Status	Jahr
FDA Aseptic Guidance	Aseptische Herstellung steriler Arzneimittel	Leitlinie	2004
EU-GMP-Guide, Annex 1	Herstellung steriler Arzneimittel	Leitlinie	2008
ISO 13408-1	Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 1: Allgemeine Anforderungen	ISO-Standard	2013
ISO 13408-2	Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 2: Filtration (ISO 13408-2:2003)	ISO-Standard	2011
ISO 13408-3	Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 3: Gefriertrocknung (ISO 13408-3:2006)	ISO-Standard	2011
ISO 13408-4	Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 4: Reinigung vor Ort (ISO 13408-4:2005)	ISO-Standard	2011
ISO 13408-5	Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 5: Sterilisation vor Ort (ISO 13408-5:2006)	ISO-Standard	2011
ISO 13408-6	Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Teil 6: Isolatorensysteme (ISO 13408-6:2005 + Amd 1:2013)	ISO-Standard	2013
ISO 8536-1 bis 3	Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung - Teil 1: Infusionsflaschen aus Glas (ISO 8536-1:2011)	ISO-Standard	2011
	Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung - Teil 2: Stopfen für Infusionsflaschen (ISO 8536-2:2010)	ISO-Standard	2010
	Teil 3: Aluminium-Bördelkappen für Infusionsflaschen, Anforderungen	ISO-Standard	2009
ISO 8362-1 bis 4	Injektionsbehältnisse und Zubehör - Teil 1: Injektionsflaschen aus Röhrglas (ISO 8362-1:2009/DAM 1:2014)	ISO-Norm-Entwurf	2014
	Injektionsbehältnisse und Zubehör - Teil 2: Stopfen für Injektionsflaschen (ISO 8362-2:2008)	ISO-Standard	2010
	Teil 3: Aluminium-Bördelkappen für Injektionsflaschen, Anwendungen und Anforderungen	ISO-Standard	2003
	Injektionsbehältnisse und Zubehör - Teil 4: Injektionsflaschen aus Hüttenglas (ISO 8362-4:2011)	ISO-Standard	2011
ISO 9187	Injektionsgeräte zur medizinischen Verwendung - Teil 1: Ampullen für Injektionspräparate (ISO 9187-1:2010)	ISO-Standard	2011
	Injektionsgeräte zur medizinischen Verwendung - Teil 2: OPC-Ampullen (ISO 9187-2:2010)	ISO-Standard	2011
ISO 15747	Kunststoffbehältnisse für intravenöse Injektionen (ISO 15747:2010)	ISO-Standard	2012

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Tabelle 4: Fortsetzung

Richtlinie	Anwendungsbereich	Status	Jahr
PIC/S PI 007-6	Empfehlungen zur Validierung des aseptischen Prozesses auf verschiedene Darreichungsformen bezogen, einschließlich statistischer Grenzwerte Bemerkung: Das Dokument referenziert auf ISO 13408-1.	Empfehlung	2011
PDA, Technical Report No. 1	Dampfsterilisation (Schwerpunkt Mikrobiologie und Engineering von Sterilisationsverfahren mit feuchter Hitze)	Technische Monographie	2007
PDA, Technical Report No. 22	Validierung von aseptischen Verfahren in der pharmazeutischen und biopharmazeutischen Herstellung; Prozesssimulationstests, einschließlich der Formulierung und Abfüllung von aseptisch hergestellten Arzneiformen	Technische Monographie	2011
PDA, Technical Report No. 26	Jüngste Entwicklungen in der Technologie der Sterilfiltration	Technische Monographie	2008
PDA, Technical Report No. 28	Anleitungen für die Validierung von aseptischen Herstellungsprozessen	Technische Monographie	2006
PDA, Technical Report No. 44	Anwendung eines Qualitätsrisikomanagements auf die aseptische Herstellung	Technische Monographie	2008
PDA, Technical Report No. 48	Gestaltung und Betrieb von Sterilisatoren mit feuchter Hitze, von der Entwicklung vom Lastenheft (URS) über Gerätequalifizierung (Installation Qualification (IQ)/Operational Qualification (OQ)) bis zur laufenden Wartung	Technische Monographie	2010
PDA, Technical Report No. 66	Validierung von Sterilisationsprozessen mittels feuchter Hitze: Design, Entwicklung, Qualifizierung und laufende Kontrolle Bemerkung: Dieser technische Bericht ist eine Ergänzung zum PDA Technical Report No. 1.	Technische Monographie	2013

ecv



Zielgruppen

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



Gute Hygiene Praxis
ISBN 978-3-87193-379-0
• € 64,00
• 2. überarbeitete Auflage 2008
• 17 x 24 cm, 248 Seiten, Broschur

Fertigspritzen
ISBN 978-3-87193-393-6
• € 64,00
• 1. Auflage 2009
• 17 x 24 cm, 176 Seiten, Broschur

GMP-Inspektionen und -Audits
ISBN 978-3-87193-381-3
• € 86,00
• 2. überarbeitete Auflage 2010
• 17 x 24 cm, 176 Seiten, Broschur

GMP- /FDA-gerechte Validierung
ISBN 978-3-87193-376-9
• € 64,00
• 2. überarbeitete Auflage 2010
• 17 x 24 cm, 248 Seiten, Broschur

Risikomanagement in der Pharmaindustrie
ISBN 978-3-87193-332-5
• € 72,00
• 2. Auflage 2014
• 17 x 24 cm, 218 Seiten, Broschur

Analytische Qualitätskontrolle und pharmazeutische Mikrobiologie
ISBN 978-3-87193-424-7
• € 72,76
• 1. Auflage 2015
• 17 x 24 cm, 197 Seiten, Broschur



GMP- /FDA-Compliance in der Biotechnologie
ISBN 978-3-87193-301-1
• € 72,76
• 2. Auflage 2015
• 17 x 24 cm, 134 Seiten, Broschur



GMP- /FDA-Anforderungen an die Qualitätssicherung
ISBN 978-3-87193-429-2
• € 72,76
• 2. überarbeitete Auflage in Vorbereitung für 2015
• 17 x 24 cm, ca. 200 Seiten, Broschur



IT-Trends im GxP-Umfeld
ISBN 978-3-87193-302-8
• € 72,76
• 1. Auflage, 2015
• 17 x 24 cm, 176 Seiten, Broschur



Herausgegeben von **CONCEPT HEIDELBERG**

Bestellung:

Tel. +49 (0)8191-97000 358, Fax +49 (0)8191-97000 293, eMail: vertrieb-ecv@de.rhenus.com, **Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – www.ecv.de**