

Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 12. März 2008 (BAnz. S.1217)

**Anhang 1  
zum  
EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis<sup>1</sup>**

**Herstellung steriler Arzneimittel**

---

<sup>1</sup> Datum des Inkrafttretens: Der Anhang 1 in seiner überarbeiteten Form findet für Gewebeeinrichtungen mit dem Datum des Inkrafttretens der Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 26. März 2008 (BGBl. I S. 521) Anwendung. Für das Verbördeln von lyophilisierten Vials findet er ab dem 1. März 2010 Anwendung. Im Übrigen findet er ab dem 1. März 2009 Anwendung.

<b>Allgemeine Anforderungen .....</b>	<b>3</b>
<b>Klassifizierung der Reinräume und Reinluftanlagen .....</b>	<b>5</b>
<b>Überwachung der Reinräume und Reinluftanlagen .....</b>	<b>6</b>
<b>Isolatortechnologie .....</b>	<b>8</b>
<b>Blas-/Füll-/Verschlusstechnologie (blow/fill/seal technology).....</b>	<b>9</b>
<b>Im Endbehältnis sterilisierte Produkte .....</b>	<b>10</b>
<b>Aseptische Zubereitung .....</b>	<b>10</b>
<b>Personal.....</b>	<b>11</b>
<b>Räumlichkeiten .....</b>	<b>13</b>
<b>Ausrüstung.....</b>	<b>15</b>
<b>Betriebshygiene .....</b>	<b>15</b>
<b>Verarbeitungsverfahren .....</b>	<b>16</b>
<b>Sterilisation.....</b>	<b>19</b>
<b>Hitzesterilisation.....</b>	<b>20</b>
<b>Feuchte Hitze.....</b>	<b>20</b>
<b>Trockene Hitze .....</b>	<b>21</b>
<b>Strahlensterilisation.....</b>	<b>21</b>
<b>Ethylenoxid-Sterilisation .....</b>	<b>22</b>
<b>Filtration von Arzneimitteln, die nicht im Endbehältnis sterilisiert werden können .....</b>	<b>23</b>
<b>Fertigstellung steriler Produkte.....</b>	<b>24</b>
<b>Qualitätskontrolle .....</b>	<b>25</b>

## **Grundsatz**

Für die Herstellung steriler Produkte gelten besondere Anforderungen, um das Risiko einer Kontamination mit Mikroorganismen, Partikeln und Pyrogenen möglichst gering zu halten. Vieles hängt von der Fertigkeit, Schulung und dem Verhalten des betreffenden Personals ab. Die Qualitätssicherung ist hier von besonderer Bedeutung und die Herstellung muss streng nach sorgfältig festgelegten und validierten Methoden und Verfahren erfolgen. Die Sterilität oder andere Qualitätsaspekte dürfen sich nicht alleine auf den letzten Herstellungsschritt oder die Prüfung des Endproduktes stützen.

### Anmerkung:

Dieser Leitfaden enthält keine detaillierten Methoden zur Bestimmung der mikrobiologischen und Partikelreinheit der Luft, Oberflächen usw. Es wird auf andere Kompendien wie EN/ISO Standards verwiesen.

## **Allgemeine Anforderungen**

1. Die Herstellung steriler Produkte sollte in reinen Bereichen erfolgen, in die das Personal und/oder Geräte und Materialien nur über Schleusen gelangen können. In den reinen Bereichen sollte ein geeigneter Reinheitsgrad aufrechterhalten werden; die Belüftung sollte über Filter angemessener Wirksamkeit erfolgen.
2. Die verschiedenen Arbeitsgänge, wie die Vorbereitung von Bestandteilen, die Zubereitung des Produktes und die Abfüllung sollten in getrennten Zonen innerhalb des reinen Bereichs durchgeführt werden. Die Herstellungsvorgänge sind in zwei Kategorien zu unterteilen: erstens diejenigen, bei denen das Produkt im Endbehältnis sterilisiert wird und zweitens diejenigen, die in einigen oder allen Stadien aseptisch durchgeführt werden.
3. Reine Bereiche für die Herstellung steriler Produkte werden gemäß den geforderten Umgebungsmerkmalen eingestuft. Jeder Herstellungsvorgang erfordert einen angemessenen Reinheitsgrad der Umgebung im Betriebszustand, um das Risiko einer Kontamination des betreffenden Produktes oder Materials mit Partikeln oder Mikroorganismen möglichst gering zu halten.

Um den Bedingungen im Betriebszustand zu entsprechen, müssen diese Bereiche so ausgelegt sein, dass bestimmte Luftreinheitsgrade im Ruhezustand erreicht werden. Der „Ruhezustand“ ist der Zustand, in dem die Produktionsausrüstung installiert und ohne Anwesenheit des Bedienungspersonals in Betrieb ist. Der „Betriebszustand“ ist der Zustand, in dem die Anlage in der vorgesehenen Art mit der festgelegten Personenzahl betrieben wird.

Der „Betriebs-“ und „Ruhezustand“ sollte für jeden Reinraum oder Reinraumbereich definiert werden.

Für die Herstellung steriler Arzneimittel können vier Klassen unterschieden werden:

Klasse A: Die lokale Zone für Arbeitsvorgänge mit hohem Risiko, zum Beispiel Abfüllbereich, Stopfenbehälter, offene Ampullen und Fläschchen, Herstellung aseptischer Verbindungen. Normalerweise werden solche Bedingungen durch ein laminares Luftströmungssystem sichergestellt. Laminare Luftströmungssysteme sollten für eine gleichmäßige Luftströmungsgeschwindigkeit von 0,36-0,54 m/s (Richtwert) am Arbeitsplatz sorgen. Die Aufrechterhaltung der Laminarität sollte nachgewiesen und validiert sein. Gerichtete Luftströmung und geringere Geschwindigkeiten können in geschlossenen Isolatoren und Handschuhboxen verwendet werden.

Klasse B: für aseptische Zubereitung und Abfüllung; dies ist die Hintergrundumgebung für eine Zone der Klasse A.

Klassen C und D: Reine Bereiche für die weniger kritischen Schritte bei der Herstellung steriler Produkte.

## Klassifizierung der Reinnräume und Reinnluftanlagen

4. Reinnräume und Reinnluftanlagen sollten in Übereinstimmung mit der Norm EN ISO 14644-1 eingeteilt werden. Die Klassifizierung sollte deutlich von der Überwachung der Umgebung im Betriebszustand abgegrenzt werden. Die maximal erlaubte Zahl von Partikeln in der Umgebungsluft für jede Reinnheitsklasse zeigt die folgende Tabelle:

	maximal erlaubte Partikelzahl pro m <sup>3</sup> (gleich oder größer als die aufgeführte Größe)			
	Ruhezustand		Betriebszustand	
Klasse	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

5. Für Klassifizierungszwecke von Klasse A-Bereichen sollte ein Probevolumen von mindestens 1m<sup>3</sup> je Entnahmestelle gewählt werden. Bestimmt durch den Grenzwert für Partikel ≥ 5.0 µm ergibt sich für die Klasse A die Klassifizierung 4.8 nach ISO. Für Klasse B (im Ruhezustand) ergibt sich für die Partikelreinnheit der Luft die Klassifikation ISO 5.0 für beide betrachteten Partikelgrößen. Klasse C (im Ruhezustand und im Betriebszustand) entspricht ISO 7 beziehungsweise ISO 8; Klasse D (im Ruhezustand) entspricht der Klasse ISO 8. Zur Klassifizierung definiert die Methodik der EN/ISO 14644-1 sowohl die Mindestanzahl der Probenahmeorte und das Probevolumen auf der Basis der bei der Klassengrenze größten betrachteten Partikelgröße als auch die Methode zur Bewertung der gesammelten Daten.

6. Für Zwecke der Klassifizierung sollten tragbare Partikelzähler mit kurzen Probenahmerohren eingesetzt werden wegen einer relativ höheren Niederschlagsrate von Partikeln ≥ 5.0 µm in fest installierten Probesystemen mit langen Rohren. In Bereichen mit gerichteter Luftströmung sollten isokinetische Probenahmesonden verwendet werden.

7. Die Klassifizierung im Betriebszustand kann während des normalen Betriebs, simulierten Arbeitsabläufen oder während einer Prozesssimulation mit Nährmedien dargelegt werden, soweit worst-case-Situationen berücksichtigt werden. EN ISO 14644-2 liefert Informationen über die Prüfung zum Nachweis der andauernden Übereinstimmung mit den festgelegten Reinnraumklassifizierung.

## Überwachung der Reiräume und Reiruftanlagen

8. Reiräume und Reiruftanlagen sollten routinemäßig im Betriebszustand überwacht werden. Die Überwachungspunkte sollten auf einer formalen Risikoanalyse und den Ergebnissen, die bei der Klassifizierung der Räume und/oder Reiruftanlagen erhalten wurden, basieren.

9. Klasse A-Bereiche sollten während der gesamten Dauer kritischer Fertigung einschließlich des Einrüstens der Anlage überwacht werden, es sei denn, es wird nachgewiesen, dass im Prozessverlauf Verunreinigungen den Partikelzähler beschädigen könnten oder eine Gefährdung darstellen, z.B. durch lebende Organismen oder radioaktive Gefährdung. In solchen Fällen sollte die Überwachung während der Anlageneinrüstung durchgeführt werden, bevor dieses Risiko eintreten kann. Die Überwachung während simulierter Abläufe sollte ebenfalls durchgeführt werden. Klasse A-Bereiche sollten so häufig und mit angemessener Probengröße überwacht werden, dass alle Eingriffe, kurzzeitigen Ereignisse und jede Verschlechterung des Systems erfasst werden und Alarm ausgelöst wird, wenn die Warn Grenzen überschritten werden. Als Folge der Generation von Partikeln oder Tröpfchen durch das Produkt ist es anerkannt, dass es nicht immer möglich ist, einen niedrigen Level von  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  Partikeln nachzuweisen.

10. Die Verwendung eines gleichwertigen Systems für Klasse B-Bereiche wird empfohlen, auch wenn die Probenfrequenz herabgesetzt werden kann. Die Bedeutung des Partikelüberwachungssystems sollte über die Abgrenzung der benachbarten Klasse A und B-Bereiche festgelegt werden. Der Klasse B-Bereich sollte so häufig und mit angemessenem Probevolumen überwacht werden, dass Änderungen im Level der Kontamination und jede Verschlechterung des Systems erfasst wird und Alarm ausgelöst wird, wenn die Warn Grenzen überschritten werden.

11. Anlagen zur Überwachung von Partikeln können aus voneinander unabhängigen Partikelzählgeräten, aus einem System von nacheinander zugänglichen Probensonden, die über einen Verteiler mit einem Partikelzähler verbunden sind oder aus einer Kombination beider bestehen. Das ausgewählte System muss für die erwartete Partikelgröße geeignet sein. Wenn fest installierte Probenahmesysteme verwendet werden, muss im Hinblick auf Partikel, die im Leitungssystem verloren gehen, die Länge der Verbindungen und der Durchmesser aller Krümmungen in Erwägung gezogen werden. Bei der Auswahl des Überwachungssystems sollten alle gegenwärtigen Risiken der bei den Herstellungsschritten verwendeten Stoffe in Betracht gezogen werden, zum Beispiel solche mit lebenden Organismen oder Radiopharmaka.

12. Das Probevolumen bei der Überwachung mittels vollautomatisierter Systeme hängt üblicherweise von der Probenahmerate des verwendeten Systems ab. Das Probevolumen bei der Überwachung muss nicht notwendigerweise das gleiche wie im Falle der formalen Klassifizierung der Reinräume und Reinluftanlagen betragen.

13. In Bereichen der Klassen A und B hat die Überwachung der Zahl der Partikel  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  eine besondere Bedeutung, da diese ein wichtiges Nachweisinstrument für die frühzeitige Aufdeckung von Fehlern ist. Eine gelegentliche Anzeige von gezählten Partikeln  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  kann aufgrund elektronischer Einflüsse, Streulicht, Zufall, etc. fehlerhaft sein. In jedem Fall ist eine aufeinander folgende oder regelmäßige niedrige Zählrate ein Anzeichen einer möglichen Kontamination und sollte untersucht werden. Solche Ereignisse könnten frühzeitig Fehler im HVAC-System oder bei der Abfüllausrüstung anzeigen oder können Anzeichen eines mangelhaften Vorgehens bei der Maschineneinrüstung oder im Routinebetrieb darstellen.

14. Die Partikelgrenzwerte der Tabelle für den Ruhezustand sollten nach einer kurzen „clean up“-Phase von 15-20 Minuten (Richtwert) in einem unbemannten Zustand nach Beendigung der Arbeitsvorgänge erreicht werden.

15. Die Überwachung der Bereiche der Klasse C und D im Betriebszustand sollte in Übereinstimmung mit den Grundsätzen des Qualitätsrisikomanagements durchgeführt werden. Die Anforderungen und die Warn-/Eingriffsgrenzen hängen von der Art der durchgeführten Tätigkeiten ab, aber die empfohlene „clean up“-Zeit sollte erreicht werden.

16. Weitere Charakteristika wie Temperatur und relative Feuchte hängen vom Produkt und von der Art der durchgeführten Arbeitsvorgänge ab. Diese Parameter sollten die festgelegten Grenzwerte der Reinheitsklassen nicht störend beeinflussen.

17. Die folgende Tabelle enthält Beispiele von in den verschiedenen Reinheitsklassen auszuführenden Arbeiten (siehe auch Absätze 28 bis 35):

<b>Klasse</b>	<b>Beispiele von Arbeitsschritten für im Endbehältnis sterilisierte Produkte (siehe Abschnitte 28-30)</b>
A	Abfüllung von Produkten, wenn ein ungewöhnliches Risiko vorliegt
C	Zubereitung von Lösungen, wenn ein ungewöhnliches Risiko vorliegt. Abfüllung von Produkten
D	Zubereitung von Lösungen und Bestandteilen für anschließende Abfüllung

<b>Klasse</b>	<b>Beispiele von Arbeitsschritten für aseptische Zubereitungen (siehe Abschnitte 31-35)</b>
A	Aseptische Zubereitung und Abfüllung
C	Zubereitung von Lösungen, die filtriert werden
D	Handhabung von Bestandteilen nach dem Waschen

18. Wo aseptische Herstellungsvorgänge durchgeführt werden, sollten häufige Kontrollen, beispielsweise unter Verwendung von Sedimentationsplatten, und Entnahmen von volumetrischen Luft- und Oberflächenproben durchgeführt werden (z. B. Tupfer und Kontaktplatten). Die Probenahmeverfahren während der Arbeit sollten den Schutz der Bereiche nicht beeinträchtigen. Die Überwachungsergebnisse sollten bei der Überprüfung der Chargenunterlagen für die Freigabe des Fertigproduktes berücksichtigt werden. Oberflächen und das Personal sollten nach kritischen Arbeitsgängen überwacht werden. Zusätzliche mikrobiologische Überwachung ist auch außerhalb der Produktionsvorgänge erforderlich, z.B. nach Validierung von Systemen, Reinigung und Desinfektion.

19. Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Überwachung reiner Bereiche im Betriebszustand:

Klasse	Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Kontamination (a)			
	Luftprobe KBE/m <sup>3</sup>	Sedimentationsplatten (Durchmesser 90 mm) KBE/4 Stunden (b)	Kontaktplatten (Durchmesser 55 mm) KBE/Platte	Handschuhabdruck 5 Finger KBE/Handschuh
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Anmerkungen:

(a) Hierbei handelt es sich um Durchschnittswerte.

(b) Einzelne Sedimentationsplatten können weniger als 4 Stunden exponiert werden.

20. Für die Ergebnisse der Partikel- und mikrobiologischen Überwachung sind geeignete Warn- und Aktionslimits festzulegen. Für den Fall, dass diese Grenzen überschritten werden, sind Verfahren für Korrekturmaßnahmen anzugeben.

## Isolatortechnologie

21. Die Anwendung der Isolatortechnologie, um menschliches Eingreifen in die Arbeitsbereiche möglichst gering zu halten, kann zu einer erheblichen Reduzierung des Risikos umgebungsbedingter mikrobiologischer Kontamination von aseptisch hergestellten Produkten führen. Es gibt zahlreiche Modelle von Isolatoren und Transfersystemen. Der Isolator und die Umgebung sollten so ausgelegt sein, dass die für die jeweiligen Zonen geforderte Luftqualität erreicht werden kann. Isolatoren werden aus unterschiedlichen mehr oder weniger stichfesten und leckdichten Materialien hergestellt. Transfersysteme gibt es als



ein- oder doppeltürige Modelle bis hin zu völlig versiegelten Systemen mit Sterilisationsmechanismen.

22. Der Transfer von Materialien in und aus dem Isolator stellt eine der größten potenziellen Kontaminierungsquellen dar. Das Innere des Isolators ist im Allgemeinen der Bereich für Arbeiten mit hohem Kontaminationsrisiko. Es wird zugestanden, dass im Arbeitsbereich innerhalb der Isolatoren nicht bei allen Modellen eine laminare Luftströmung erwartet werden kann.

23. Die für die Umgebung geforderte Klassifizierung der Luft hängt von der Auslegung des Isolators und seiner Anwendung ab. Die Luftqualität sollte überwacht werden und für aseptische Verfahren zumindest der Klasse D entsprechen.

24. Die Isolatoren sollten erst nach geeigneter Validierung eingeführt werden. Bei der Validierung sind alle kritischen Faktoren der Isolatortechnologie zu berücksichtigen, z. B. Luftqualität innerhalb und außerhalb (Umgebung) des Isolators, Desinfizierung, Transfervorgang und Unversehrtheit des Isolators.

25. Die Überwachung sollte routinemäßig durchgeführt werden und häufige Tests auf Leckdichte des Isolators und des Handschuh/Ärmel-Systems einschließen.

## **Blas-/Füll-/Verschlusstechnologie (blow/fill/seal technology)**

26. Blas-/Füll-/Verschlussanlagen sind Maschinen, in denen in einem kontinuierlichen Arbeitsgang Behältnisse aus einem thermoplastischen Granulat geformt, gefüllt und versiegelt werden. Blas-/Füll-/Verschluss-Ausrüstung, die zur aseptischen Herstellung verwendet wird und mit einer effizienten Luftdusche der Luftqualität Klasse A ausgestattet ist, kann in einer Umgebung von mindestens Klasse C installiert werden, sofern Schutzkleidung der Klasse A/B getragen wird. Die Umgebung sollte im Ruhezustand den Grenzwerten für Mikroorganismen und Partikel und während der Arbeit lediglich den Grenzwerten für Mikroorganismen entsprechen. Blas-/Füll-/ Verschlussanlagen, die zur Herstellung von im verschlossenen Endbehältnis sterilisierten Produkten verwendet werden, sollten in einer Umgebung von mindestens Klasse D installiert werden.

27. Wegen dieser speziellen Technologie ist zumindest besonders auf folgende Einzelheiten zu achten:

- Auslegung und Qualifikation der Anlagen
- Validierung und Reproduzierbarkeit der Reinigung und Sterilisierung vor Ort

- Umgebung des reinen Bereiches, in dem sich die Anlage befindet
- Schulung und Bekleidung der Bediener
- Eingreifen in die kritische Zone der Anlage, einschließlich jeder aseptischen Montage vor Beginn der Abfüllung.

## **Im Endbehältnis sterilisierte Produkte**

28. Die Zubereitung der Bestandteile und der meisten Produkte sollte zumindest in einer Umgebung der Reinheitsklasse D erfolgen, um das Risiko der Kontamination mit Mikroorganismen und Partikeln gering zu halten und eine geeignete Umgebung für die Filtration und Sterilisation zu schaffen. Bei Produkten, die ein ungewöhnliches Risiko einer Kontamination durch Mikroorganismen aufweisen, weil sie beispielsweise das Wachstum der Mikroorganismen aktiv fördern, oder vor der Sterilisation lange Zeit aufbewahrt werden müssen oder notwendigerweise nicht vorwiegend in geschlossenen Gefäßen hergestellt werden, sollte die Zubereitung in einer Umgebung der Reinheitsklasse C erfolgen.

29. Das Abfüllen von im Endbehältnis sterilisierten Produkten sollte zumindest in einer Umgebung der Reinheitsklasse C erfolgen.

30. Wenn das Produkt ein ungewöhnliches Risiko für eine umgebungsbedingte Kontamination aufweist, weil beispielsweise der Füllvorgang langsam ist oder weithalsige Behältnisse verwendet werden bzw. das Produkt notwendigerweise für mehr als einige Sekunden vor dem Verschließen exponiert ist, sollte der Füllvorgang in einer Zone der Reinheitsklasse A mit einer Umgebung von mindestens Klasse C erfolgen. Die Zubereitung und Abfüllung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen sollte vor der Sterilisation im verschlossenen Endbehältnis in der Regel unter Bedingungen der Reinheitsklasse C erfolgen.

## **Aseptische Zubereitung**

31. Die Bestandteile sollten nach dem Waschen in einer Umgebung von mindestens Klasse D gehandhabt werden. Die Handhabung von sterilen Ausgangsmaterialien und Bestandteilen sollte, außer wenn diese später einer Sterilisierung oder Filtration mit einem Mikroorganismen zurückhaltenden Filter unterzogen werden, in einem Bereich der Reinheitsklasse A mit einer Umgebung der Reinheitsklasse B erfolgen.

32. Die Zubereitung von Lösungen, die während des Prozesses steril filtriert werden müssen, sollte in einem Bereich der Reinheitsklasse C erfolgen. Wenn keine Filtration erfolgt, sollte die Zubereitung von Materialien und Produkten in einem Bereich der Reinheitsklasse A mit einer Umgebung der Klasse B erfolgen.

33. Handhabung und Abfüllung aseptisch zubereiteter Produkte sollten in einem Bereich der Reinheitsklasse A mit einer Umgebung der Reinheitsklasse B erfolgen.

34. Vor dem endgültigen Verschließen sollte der Transfer von partiell verschlossenen Behältnissen, wie sie beim Gefriertrocknen verwendet werden, entweder in einem Bereich der Reinheitsklasse A mit einem Umgebungsbereich der Klasse B oder in geschlossenen Transfersystemen in einem Bereich der Reinheitsklasse B erfolgen.

35. Die Zubereitung und Abfüllung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen sollte in einem Bereich der Reinheitsklasse A mit einer Umgebung der Reinheitsklasse B erfolgen, wenn das Produkt exponiert ist und anschließend nicht filtriert wird.

## **Personal**

36. In reinen Bereichen sollte nur die unbedingt nötige Zahl von Personen anwesend sein; dies gilt besonders für aseptische Arbeitsvorgänge. Inspektionen und Kontrollen sollten so weit wie möglich von außen erfolgen.

37. Das gesamte in reinen Bereichen tätige Personal (einschließlich des Reinigungs- und Wartungspersonals) sollte regelmäßig in den für die sachgemäße Herstellung steriler Produkte wichtigen Disziplinen geschult werden. Die Schulung sollte auch Hygiene und Grundlagen der Mikrobiologie umfassen. Wenn nicht entsprechend geschulte betriebsfremde Personen (z. B. solche, die mit Bau- oder Wartungsarbeiten beauftragt sind) reine Bereiche betreten müssen, sollten diese sehr sorgfältig angewiesen und beaufsichtigt werden.

38. Personal, das mit anderen als den im laufenden Herstellungsprozess eingesetzten tierischen Geweben oder Kulturen von Mikroorganismen arbeitet, sollte Herstellungsbereiche für sterile Produkte nicht betreten, es sei denn, dass strenge und klar definierte Zugangsanweisungen eingehalten werden.

39. Ein hoher Standard an persönlicher Hygiene und Sauberkeit ist unerlässlich. Das mit der Herstellung von sterilen Zubereitungen befasste Personal sollte angewiesen werden, alle Umstände zu melden, die zu einer Freisetzung von nach Zahl oder Art ungewöhnlichen Verunreinigungen führen können. Regelmäßige Gesundheitskontrollen in dieser Hinsicht

sind wünschenswert. Eine hierfür benannte zuständige Person sollte entscheiden, welche Maßnahmen in Bezug auf Mitarbeiter ergriffen werden müssen, von denen ein nicht vertretbares mikrobiologisches Risiko ausgehen könnte.

40. Armbanduhren, Make-up und Schmuck sollten in reinen Bereichen nicht getragen werden.

41. Umkleiden und Waschen sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren erfolgen, um die Kontamination der für reine Bereiche bestimmten Kleidung oder das Einschleusen von Verunreinigungen in die reinen Bereiche möglichst gering zu halten.

42. Die Kleidung und deren Qualität müssen dem Arbeitsvorgang und der Reinheitsklasse des Arbeitsbereichs angepasst sein. Sie ist so zu tragen, dass das Produkt vor Kontamination geschützt ist.

43. Nachfolgend wird die in den einzelnen Reinheitsklassen erforderliche Kleidung beschrieben:

- Reinheitsklasse D: Haar und gegebenenfalls Bart sollten bedeckt sein. Es sollten allgemein übliche Schutzkleidung und geeignete Schuhe oder Überschuhe getragen werden. Geeignete Maßnahmen sollten ergriffen werden, um jegliche Kontamination von außerhalb des reinen Bereichs zu vermeiden.
- Reinheitsklasse C: Haar und gegebenenfalls Bart bzw. Schnurrbart sollten bedeckt sein. Es sollten ein ein- oder zweiteiliger Anzug mit geschlossenem Bund an den Handgelenken und hohem Kragen sowie geeignete Schuhe oder Überschuhe getragen werden. Die Kleidungsstücke sollten nahezu keine Fasern oder Partikel abgeben.
- Reinheitsklasse A/B: Eine Kopfbedeckung sollte Haar und gegebenenfalls Bart bzw. Schnurrbart vollständig abdecken. Sie sollte in den Kragen des Anzugs gesteckt werden. Eine Gesichtsmaske sollte getragen werden, um eine Abgabe von Tröpfchen zu verhindern. Es sollten geeignete sterilisierte, nicht gepuderte Gummi- oder Plastikhandschuhe und sterilisiertes oder desinfiziertes Schuhwerk getragen werden. Die Hosenbeine sollten in das Schuhwerk und die Ärmel in die Handschuhe gesteckt werden. Die Schutzkleidung sollte nahezu keine Fasern oder Partikel abgeben und vom Körper abgegebene Partikel zurückhalten

44. Straßenkleidung sollte nicht in Umkleideräume gebracht werden, die zu Räumen der Reinheitsklassen B und C führen. Jedem Mitarbeiter in einem Raum der Reinheitsklasse A/B sollte für jede Arbeitsperiode saubere sterile (sterilisierte oder angemessen desinfizierte) Schutzkleidung zur Verfügung gestellt werden. Handschuhe sollten während der Arbeit regelmäßig desinfiziert werden. Gesichtsmasken und Handschuhe sollten zumindest für jede Arbeitsperiode gewechselt werden.

45. Reinraumkleidung sollte so gewaschen oder gereinigt und gehandhabt werden, dass sie keine zusätzlichen Verunreinigungen aufnimmt, die später wieder abgegeben werden können. Diese Verfahren sollten nach schriftlich festgelegten Anweisungen durchgeführt werden. Für diese Kleidung sind separate Wasch- und Reinigungsmöglichkeiten wünschenswert. Ungeeignete Behandlung der Kleidung kann die Fasern angreifen und die Gefahr erhöhen, dass Partikel abgegeben werden.

## **Räumlichkeiten**

46. In reinen Bereichen sollten alle exponierten Oberflächen glatt, undurchlässig und ohne Risse sein, um eine Abgabe oder Ansammlung von Partikeln oder Mikroorganismen möglichst gering zu halten und die wiederholte Anwendung von Reinigungs- und gegebenenfalls Desinfektionsmitteln zu ermöglichen.

47. Um die Ansammlung von Staub zu vermindern und das Reinigen zu erleichtern, sollten keine unzugänglichen Nischen und möglichst wenig vorstehende Leisten, Regale, Schränke und Ausrüstungsgegenstände vorhanden sein. Türen sollten so konstruiert sein, dass für die Reinigung unzugängliche Stellen vermieden werden. Schiebetüren sind aus diesem Grund unerwünscht.

48. Eingezogene Decken sollten versiegelt sein, um Verunreinigungen aus dem darüberliegenden Raum zu verhindern.

49. Rohre und Leitungen sollten so verlegt sein, dass keine schwer zu reinigenden Nischen, unversiegelte Öffnungen und Oberflächen entstehen.

50. Ausgüsse und Abflüsse sollten in für die aseptische Herstellung benutzten Bereichen der Reinheitsklassen A/B verboten sein. In anderen Bereichen sollten Geruchsverschlüsse zwischen der Maschine oder dem Ausguss und den Abflüssen eingebaut sein. Im Fußboden befindliche Abflüsse in Räumen einer niedrigeren Reinheitsklasse sollten mit Rückstauklappen oder Verschlüssen ausgestattet sein, um eine Rückströmung zu verhindern.

51. Umkleideräume sollten als Schleusen ausgelegt sein und so genutzt werden, dass die einzelnen Umkleidevorgänge voneinander getrennt erfolgen und auf diese Weise die Kontamination der Schutzkleidung mit Mikroorganismen und Partikeln möglichst gering ist. Sie sollten von gefilterter Luft wirksam durchströmt werden. Die letzte Zone des Umkleideraums sollte im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse aufweisen wie der anschließende Bereich. Zuweilen sind separate Umkleideräume zum Betreten und Verlassen der reinen Bereiche wünschenswert. Handwaschbecken sollten im Allgemeinen nur im ersten Teil der Umkleideräume vorhanden sein.

52. Schleusentüren sollten nicht gleichzeitig geöffnet werden. Das gleichzeitige Öffnen von mehr als einer Tür sollte durch eine Sperre oder ein visuelles und/oder akustisches Warnsystem verhindert werden.

53. Die Versorgung mit gefilterter Luft sollte so sein, dass unter allen Betriebsbedingungen gegenüber angrenzenden Bereichen mit niedrigerem Reinheitsgrad ein Überdruck aufrecht erhalten und der Bereich wirksam durchströmt wird. Angrenzende Räume unterschiedlicher Reinheitsgrade sollten einen Druckunterschied von 10-15 Pascal (Richtwert) aufweisen. Besonders zu achten ist auf den Schutz der Zone des höchsten Risikos, d. h. die unmittelbare Umgebung, der ein Produkt und gereinigte Bestandteile, die mit dem Produkt in Berührung kommen, ausgesetzt sind. Die verschiedenen Empfehlungen zu Luftzufuhr und Druckunterschieden müssen gegebenenfalls angepasst werden, wenn die Verbreitung beispielsweise pathogener, hochgiftiger, radioaktiver oder lebender viraler bzw. bakterieller Materialien oder Produkte verhindert werden muss. Bei bestimmten Arbeitsvorgängen kann eine Dekontamination der Anlagen und eine Aufbereitung der Abluft aus einem reinen Bereich erforderlich sein.

54. Es sollte nachgewiesen werden, dass die Luftführung kein Kontaminationsrisiko darstellt; z. B. sollte sichergestellt sein, dass die Luftströmung Partikel, die von einer Person abgegeben werden oder bei einer Tätigkeit bzw. an einer Maschine anfallen, nicht in eine Zone mit höherem Risiko hineinträgt.

55. Es sollte ein Warnsystem vorhanden sein, das Störungen in der Luftzufuhr meldet. Soweit ein Druckunterschied zwischen verschiedenen Bereichen wichtig ist, sollte zwischen diesen Bereichen ein Druckmessgerät angebracht sein. Diese Druckunterschiede sollten regelmäßig aufgezeichnet oder dokumentiert werden.

## **Ausrüstung**

56. Durch die Trennwand zwischen einem Bereich der Reinheitsklasse A oder B und einem Arbeitsbereich mit niedrigerem Luftreinheitsgrad sollte kein Förderband laufen, es sei denn, das Band selbst wird kontinuierlich sterilisiert (z. B. in einem Sterilisiertunnel).

57. Soweit möglich sollten Ausrüstung, Armaturen und Bedienungselemente so ausgelegt und installiert sein, dass Bedienungsvorgänge, Wartungs- und Reparaturarbeiten außerhalb des reinen Bereichs vorgenommen werden können. Wenn eine Sterilisation erforderlich ist, sollte dies möglichst erst nach vollständiger Installation erfolgen.

58. Wenn eine Wartung der Ausrüstung innerhalb des reinen Bereichs durchgeführt wurde, sollte der Raum gereinigt, desinfiziert und/oder gegebenenfalls sterilisiert werden, bevor der Betrieb wieder aufgenommen wird, wenn die geforderten Standards hinsichtlich Sauberkeit und/oder Asepsis während der Wartungsarbeiten nicht aufrechterhalten wurden.

59. Wasseraufbereitungs- und Verteilungsanlagen sollten so ausgelegt, konstruiert und gewartet werden, dass Wasser von geeigneter Qualität zuverlässig erzeugt wird. Sie sollten nicht über die vorgesehene Kapazität hinaus betrieben werden. Wasser für Injektionszwecke sollte so aufbereitet, gelagert und verteilt werden, dass mikrobielles Wachstum verhindert wird. Dies wird z. B. durch konstante Zirkulation bei Temperaturen über 70°C erreicht.

60. Die gesamte Ausrüstung, einschließlich der Sterilisatoren, der Systeme zur Luftaufbereitung und Filtration der Abluft und der Gasfilter sowie Systeme zur Wasserbehandlung, Wasseraufbereitung, Wasserlagerung und Verteilung sollten nach Plan gewartet und validiert werden. Ihre Wiederinbetriebnahme sollte genehmigt werden.

## **Betriebshygiene**

61. Die Betriebshygiene in reinen Bereichen ist besonders wichtig. Diese sollten gründlich nach einem schriftlich festgelegten Programm gereinigt werden. Wenn Desinfektionsmittel verwendet werden, sollten mehrere Typen eingesetzt werden. Es sollten regelmäßige mikrobiologische Kontrollen erfolgen, um die Entwicklung resistenter Stämme aufzudecken.

62. Desinfektionsmittel und Detergenzien sollten auf mikrobiologische Verunreinigungen überprüft werden. Verdünnungen sollten in vorher gereinigten Behältnissen aufbewahrt und nur für eine festgelegte Zeit gelagert werden, wenn sie nicht sterilisiert sind. In Bereichen der

Reinheitsklassen A und B verwendete Desinfektionsmittel und Detergenzien sollten vor Gebrauch steril sein.

63. Begasung von reinen Bereichen kann nützlich sein, um eine mikrobiologische Kontamination an unzugänglichen Stellen zu verringern.

## **Verarbeitungsverfahren**

64. Bei allen Verarbeitungsschritten, einschließlich der der Sterilisierung vorangehenden Schritte, sollten Vorkehrungen getroffen werden, um eine Kontamination möglichst gering zu halten.

65. Präparate mikrobiologischen Ursprungs sollten nicht in Bereichen hergestellt oder abgefüllt werden, in denen andere Arzneimittel verarbeitet werden; allerdings können Impfstoffe aus abgetöteten Organismen oder aus Bakterienextrakten nach der Inaktivierung in denselben Räumen abgefüllt werden wie andere sterile Arzneimittel.

66. Die Validierung aseptischer Verfahren sollte die Prozesssimulation mit einem Nährmedium einschließen. Die Auswahl des Nährmediums sollte basierend auf der Darreichungsform des Produktes und Selektivität, Klarheit, Konzentration und Eignung zur Sterilisation des Nährmediums getroffen werden.

67. Die Prozesssimulation sollte das routinemäßig durchgeführte aseptische Herstellungsverfahren möglichst weitgehend simulieren und alle kritischen aufeinanderfolgenden Herstellungsstufen umfassen. Es sollte ebenfalls alle Eingriffe, die bekanntermaßen während der normalen Produktion auftreten, sowie worst-case-Situationen berücksichtigen.

68. Prozesssimulationen sollten zur Erstvalidierung mit drei aufeinanderfolgenden, erfolgreichen Simulationen pro Schicht durchgeführt werden und nach festgesetzten Intervallen und nach jeder signifikanten Änderung von Lüftungssystem, Ausrüstung, Verfahren oder Anzahl der Arbeitsschichten wiederholt werden. Normalerweise sollten Prozesssimulationen zweimal im Jahr pro Schicht und pro Verfahren wiederholt werden.

69. Die Zahl der für ein Nährmedium verwendeten Behältnisse sollte ausreichend sein, damit eine gültige Bewertung durchgeführt werden kann. Für kleine Chargen sollte die Zahl der für das Nährmedium verwendeten Behältnisse zumindest der Größe der Produktcharge entsprechen. Das Ziel sollte ein Nullwachstum sein, die folgenden Vorgaben sollten erfüllt werden:



- Bei einer Abfüllung von weniger als 5000 Behältnissen sollten keine verunreinigten Einheiten nachgewiesen werden.
- Bei einer Abfüllung zwischen 5000 und 10000 Behältnissen:
  - a) Eine (1) verunreinigte Einheit sollte zu einer Ursachenforschung führen, einschließlich der Erwägung, die Simulation mit Nährmedien zu wiederholen;
  - b) Zwei (2) verunreinigte Einheiten sollten Grund sein, eine Revalidierung zu erwägen, gefolgt von einer Ursachenforschung.
- Bei einer Abfüllung von mehr als 10000 Behältnissen:
  - a) Eine (1) verunreinigte Einheit sollte zu einer Ursachenforschung führen;
  - b) Zwei (2) verunreinigte Einheiten sollten Grund sein, eine Revalidierung zu erwägen, gefolgt von einer Ursachenforschung.

70. Bei jeder Größe des Abfüllvorgangs können sporadisch auftretende Fälle mikrobiologischer Verunreinigung ein Hinweis auf eine Verunreinigung auf niedriger Stufe sein, die untersucht werden sollte. Die Untersuchung grober Fehler sollte den möglichen Einfluss auf die Sicherheit der Sterilität aller Chargen einschließen, die seit der letzten erfolgreichen Nährmediensimulation hergestellt wurden.

71. Es sollte dafür Sorge getragen werden, dass Validierungen nicht die Verarbeitungsverfahren gefährden.

72. Ausgangswasser, Wasseraufbereitungsanlagen und aufbereitetes Wasser sollten regelmäßig auf chemische und biologische Verunreinigungen sowie gegebenenfalls auf Endotoxine überprüft werden. Aufzeichnungen über die Ergebnisse dieser Kontrollen und über jede durchgeführte Maßnahme sollten aufbewahrt werden.

73. Bei den Tätigkeiten in reinen Bereichen und besonders während aseptischer Arbeitsvorgänge sollte es nur ein Minimum an Aktivität geben. Das Personal sollte sich kontrolliert und methodisch bewegen, um eine übermäßige Abgabe von Partikeln und Organismen durch übertriebene Aktivität zu vermeiden. Die Raumtemperatur und -feuchtigkeit sollten wegen der Art der Schutzkleidung nicht unangenehm hoch sein.

74. Die Ausgangsstoffe sollten nur minimal mikrobiell verunreinigt sein. In den Spezifikationen sollten Anforderungen an die mikrobiologische Qualität enthalten sein, wenn sich die Notwendigkeit hierfür aus den Kontrolluntersuchungen ergeben hat.

75. Behältnisse und Materialien, die leicht Fasern abgeben können, sollten in reinen Bereichen möglichst nicht verwendet werden.

76. Wo notwendig, sollten Maßnahmen getroffen werden, um die Verunreinigung des Endproduktes mit Partikeln möglichst gering zu halten.

77. Bestandteile, Behältnisse und Ausrüstung sollten nach dem letzten Reinigungsvorgang so gehandhabt werden, dass sie nicht erneut verunreinigt werden.

78. Der Zeitraum zwischen Waschen, Trocknen und Sterilisieren sowie zwischen Sterilisation und Gebrauch von Bestandteilen, Behältnissen und Ausrüstung sollte so kurz wie möglich und entsprechend den Lagerungsbedingungen befristet sein.

79. Der Zeitraum zwischen dem Beginn der Herstellung einer Lösung und ihrer Sterilisation oder Filtration durch ein Bakterien zurückhaltendes Filter sollte so kurz wie möglich sein. Je nach Zusammensetzung und vorgeschriebenen Lagerungsbedingungen sollte für jedes Produkt ein zulässiger Höchstwert festgelegt sein.

80. Vor der Sterilisation sollte die mikrobiologische Grundbelastung (bioburden) untersucht werden. In Abhängigkeit von der Effizienz des eingesetzten Verfahrens sollten betriebliche Grenzen der Verunreinigung unmittelbar vor der Sterilisation festgelegt werden. Eine Untersuchung der mikrobiologischen Grundbelastung sollte bei jeder Charge, sowohl für aseptisch abgefüllte als auch für endsterilisierte Produkte, durchgeführt werden. Wenn für endsterilisierte Produkte Overkill-Sterilisationsbedingungen gewählt werden, kann die mikrobiologische Grundbelastung auch in angemessenen festgelegten Abständen überwacht werden. Für Systeme mit parametrischer Freigabe sollte die Prüfung auf mikrobiologische Grundbelastung für jede Charge durchgeführt werden und als Inprozesskontrolle bedacht werden. Wo es angemessen ist, sollte das Maß an Endotoxinen überwacht werden. Alle Lösungen, insbesondere großvolumige Infusionsflüssigkeiten, sollten einer Filtration unterzogen werden, bei der Mikroorganismen zurückgehalten werden, wenn möglich unmittelbar vor der Abfüllung.

81. Bestandteile, Behältnisse, Ausrüstung und alle sonstigen Gegenstände, die in einem reinen Bereich benötigt werden, in dem aseptisch gearbeitet wird, sollten sterilisiert und durch zweitürige in die Wand eingelassene Sterilisatoren eingeschleust werden. Dies kann auch nach einem anderen Verfahren geschehen, wenn es gleichermaßen wirksam vor Verunreinigung schützt. Nichtbrennbare Gase sollten durch Mikroorganismen zurückhaltende Filter geleitet werden.

82. Die Wirksamkeit eines jeden neuen Verfahrens sollte validiert werden. Die Validierung sollte dann in regelmäßigen Abständen unter Berücksichtigung gewonnener Erfahrungen oder bei jeder wesentlichen Änderung des Verfahrensablaufs oder der Ausrüstung verifiziert werden.

## **Sterilisation**

83. Alle Sterilisationsverfahren sollten validiert werden. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn die angewandte Sterilisationsmethode nicht in der gültigen Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs beschrieben ist, oder wenn sie für andere Produkte als einfache wässrige oder ölige Lösungen eingesetzt wird. Wo möglich, ist die Hitzesterilisation die Methode der Wahl. In jedem Fall muss das gewählte Sterilisationsverfahren in Übereinstimmung mit der Zulassung und der Herstellungserlaubnis sein.

84. Bevor ein Sterilisationsverfahren eingeführt wird, sollte nachgewiesen werden, dass es für das Produkt geeignet ist und die gewünschten Sterilisationsbedingungen in allen Teilen der Ladung jedes vorgesehenen Sterilisationsgutes erreicht werden. Dieser Nachweis sollte gegebenenfalls durch physikalische Messungen und biologische Indikatoren erfolgen. Die Gültigkeit des Verfahrens sollte in regelmäßigen Abständen, mindestens jährlich verifiziert werden und immer dann, wenn wesentliche Veränderungen an der Ausrüstung vorgenommen wurden. Die Ergebnisse sollten aufgezeichnet werden.

85. Um eine wirksame Sterilisation zu erzielen, muss die erforderliche Behandlung für das gesamte Material durchgeführt werden, und das Verfahren sollte so konzipiert sein, dass dieses Ziel mit Sicherheit erreicht wird.

86. Für alle Sterilisationsverfahren sollten validierte Beladungsmuster festgelegt werden.

87. Biologische Indikatoren sollten als eine zusätzliche Methode der Sterilisationskontrolle angesehen werden. Sie sollten entsprechend den Angaben des Herstellers gelagert und verwendet und ihre Qualität durch Positivkontrollen überprüft werden. Werden biologische Indikatoren eingesetzt, sollten strenge Vorkehrungen getroffen werden, um jede mikrobiologische Kontamination durch die Indikatoren zu verhindern.

88. Nichtsterilisierte und sterilisierte Produkte sollten auf eindeutige Weise voneinander unterschieden werden. Jeder Korb, jedes Tablett oder jedes andere Behältnis mit Produkten oder Bestandteilen sollte deutlich mit dem Namen des Materials, seiner Chargennummer sowie mit dem Hinweis auf erfolgte bzw. nicht erfolgte Sterilisation gekennzeichnet sein. Es können gegebenenfalls Indikatoren, wie Autoklavenbänder verwendet werden, um anzuzeigen, ob eine Charge (oder Teilcharge) den Sterilisationsprozess durchlaufen hat oder nicht. Diese Indikatoren geben jedoch keine zuverlässigen Hinweise darauf, ob die Charge tatsächlich steril ist.

89. Sterilisationsaufzeichnungen sollten für jeden Sterilisationsvorgang vorliegen. Sie sind als Teil des Chargenfreigabeverfahrens zu genehmigen.

## **Hitzesterilisation**

90. Jeder Hitzesterilisationszyklus sollte in einem Zeit/Temperatur-Diagramm in ausreichend großem Maßstab oder mittels anderer geeigneter Geräte mit ausreichender Genauigkeit und Präzision aufgezeichnet werden. Die Position der für die Kontrolle und/oder Aufzeichnung verwendeten Temperatursonden sollte während der Validierung festgelegt und gegebenenfalls auch gegen eine zweite unabhängige an der gleichen Stelle befindliche Temperatursonde kontrolliert werden.

91. Chemische oder biologische Indikatoren können ebenfalls verwendet werden, aber sie sollten physikalische Messungen nicht ersetzen.

92. Die Aufheizzeit muss ausreichend bemessen sein, damit die gesamte Ladung die erforderliche Temperatur erreicht, bevor mit der Messung der Sterilisationszeit begonnen wird. Diese Zeit muss für jede Art Sterilisationsgut ermittelt werden.

93. Nach der Hochtemperaturphase eines Hitzesterilisationszyklus sollten Vorkehrungen getroffen werden, damit das sterilisierte Material während des Abkühlens nicht kontaminiert wird. Kühlflüssigkeit oder Kühlgase, die mit dem Produkt in Berührung kommen, sollten steril sein, es sei denn, es kann nachgewiesen werden, dass kein undichtes Behältnis zur Verwendung freigegeben würde.

## **Feuchte Hitze**

94. Um den Vorgang zu überwachen, sollten sowohl die Temperatur als auch der Druck kontrolliert werden. Kontrollinstrumente sollten normalerweise unabhängig von Überwachungsgeräten und Aufzeichnungsdiagrammen sein. Wenn für diese Anwendungen automatische Kontroll- und Überwachungssysteme verwendet werden, sollten sie validiert sein, um sicherzustellen, dass kritische Verfahrensanforderungen eingehalten werden. System- und Zyklusfehler sollten vom System registriert und vom Bedienungspersonal festgestellt werden. Die Aufzeichnungen des unabhängigen Temperaturanzeigers sollten routinemäßig während der gesamten Sterilisationszeit mit dem Diagrammschreiber verglichen werden. Bei Sterilisatoren mit einem Abfluss am Kammerboden kann es auch nötig sein, die Temperatur während der Sterilisation an dieser Stelle aufzuzeichnen. Wenn

der Zyklus auch eine Vakuumphase umfasst, sollte die Kammer regelmäßig auf ihre Dichtigkeit geprüft werden.

95. Sterilisiergut sollte, soweit es sich nicht um Produkte in dicht verschlossenen Behältnissen handelt, in Material eingepackt sein, das die Entfernung der Luft und das Eindringen von Dampf erlaubt, aber eine Rekontamination nach der Sterilisation verhindert. Alle Teile der Ladung sollten bei der erforderlichen Temperatur für die erforderliche Zeit mit dem Sterilisiermedium in Kontakt sein.

96. Es sollte sichergestellt werden, dass der für die Sterilisation verwendete Dampf von geeigneter Qualität ist und keine Zusätze in solchen Mengen enthält, die eine Kontamination des Produktes oder der Ausrüstung verursachen könnten.

## **Trockene Hitze**

97. Das angewandte Verfahren sollte die Luftzirkulation innerhalb der Kammer und die Aufrechterhaltung eines Überdrucks beinhalten, um das Eindringen von unsteriler Luft zu verhindern. Wenn Luft zugeführt wird, sollte diese durch ein HEPA-Filter geleitet werden. Wenn mit dieser Methode auch Pyrogene entfernt werden sollen, sollten auch Belastungstests mit Endotoxinen als Teil der Validierung durchgeführt werden.

## **Strahlensterilisation**

98. Die Strahlensterilisation wird hauptsächlich zur Sterilisation hitzeempfindlicher Materialien und Produkte eingesetzt. Viele Arzneimittel und einige Verpackungsmaterialien sind strahlungsempfindlich. Daher ist diese Methode nur zulässig, wenn experimentell bestätigt wurde, dass das Produkt nicht nachteilig beeinflusst wird. UV- Bestrahlung ist in der Regel keine akzeptable Sterilisationsmethode.

99. Während des Sterilisationsverfahrens sollte die Strahlendosis gemessen werden. Zu diesem Zweck sollten von der Dosisleistung unabhängige Dosimeter verwendet werden, die die vom Produkt selbst empfangene Dosis quantitativ erfassen. Dosimeter sollten in ausreichender Zahl nahe genug beieinander in die Ladung eingebracht werden, um zu gewährleisten, dass sich immer ein Dosimeter in der Kammer befindet. Sofern Dosimeter aus Kunststoff eingesetzt werden, sollten diese innerhalb ihrer Kalibrierungsfrist verwendet werden. Die Dosimeter sollten, nachdem sie der Strahlung ausgesetzt waren, innerhalb kurzer Zeit abgelesen werden.

100. Biologische Indikatoren können als zusätzliche Kontrolle verwendet werden.

101. Validierungsverfahren sollten sicherstellen, dass die Auswirkungen von Änderungen der Beladungsdichte berücksichtigt werden.

102. Die Verfahren für die Handhabung der Materialien sollten Verwechslungen von bestrahlten und nicht bestrahlten Materialien verhindern. Strahlungsempfindliche Farbscheiben sollten ebenfalls auf jeder Packung verwendet werden, um zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Packungen zu unterscheiden.

103. Die gesamte Strahlendosis sollte innerhalb einer im Voraus festgelegten Zeitspanne verabreicht werden.

## **Ethylenoxid-Sterilisation**

104. Diese Methode sollte nur eingesetzt werden, wenn keine andere anwendbar ist. Während der Prozessvalidierung sollte nachgewiesen werden, dass das Produkt nicht beschädigt wird und Entgasungsbedingungen und -zeit so gewählt sind, dass Rückstände an Gas und Reaktionsprodukten auf ein festgelegtes und für das jeweilige Produkt oder Material akzeptables Niveau reduziert werden.

105. Der direkte Kontakt zwischen Gas und Zellen der Mikroorganismen ist ausschlaggebend. Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, um das Vorhandensein von Organismen zu verhindern, die in Materialien wie Kristallen oder getrocknetem Protein eingeschlossen sein könnten. Art und Menge des Verpackungsmaterials können den Vorgang wesentlich beeinflussen.

106. Bevor die Materialien dem Gas ausgesetzt werden, sollten sie ins Gleichgewicht mit der für den Prozess erforderlichen Feuchtigkeit und Temperatur gebracht werden. Die hierfür erforderliche Zeit sollte unter Berücksichtigung der Notwendigkeit festgelegt werden, die Zeitspanne vor der Sterilisation möglichst kurz zu halten.

107. Jeder Sterilisationszyklus sollte mit geeigneten biologischen Indikatoren überwacht werden, wobei eine angemessene Zahl von Testeinheiten über die gesamte Ladung verteilt ist. Die dabei erhaltenen Informationen sollten Bestandteil des Chargenprotokolls sein.

108. Zu jedem Sterilisationszyklus sollten Aufzeichnungen über die Dauer des gesamten Zyklus, den Druck, die Temperatur und die Feuchtigkeit innerhalb der Kammer während des Prozesses sowie über die Gaskonzentration und die insgesamt verwendete Gasmenge

geführt werden. Druck und Temperatur sollten als Diagramme während des Prozesses aufgezeichnet werden. Die Aufzeichnungen sollten Bestandteil des Chargenprotokolls sein.

109. Nach der Sterilisation sollte die Ladung unter kontrollierten Bedingungen gut belüftet gelagert werden, damit die Rückstände an Gas und Reaktionsprodukten auf das festgelegte Niveau reduziert werden können. Dieser Prozess sollte validiert werden.

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

110. Wenn eine Sterilisation im Endbehältnis durchgeführt werden kann, ist die alleinige Filtration nicht ausreichend. Im Hinblick auf derzeit verfügbare Methoden sollte der Dampfsterilisation der Vorzug gegeben werden. Wenn das Produkt nicht im Endbehältnis sterilisiert werden kann, können Lösungen oder Flüssigkeiten durch ein steriles Filter mit einer nominellen Porengröße von 0,22 Mikron (oder weniger) oder ein anderes Filter mit mindestens gleichem Rückhaltevermögen für Mikroorganismen in ein zuvor sterilisiertes Behältnis filtriert werden. Solche Filter können die meisten Bakterien und Schimmelpilze, aber nicht alle Viren oder Mykoplasmen abtrennen. Eine Ergänzung des Filtrationsprozesses durch eine Hitzebehandlung in gewissem Maße sollte erwogen werden.

111. Da im Vergleich zu anderen Sterilisationsverfahren bei der Sterilfiltration zusätzliche potentielle Risiken bestehen, kann eine zweite Filtration unmittelbar vor der Abfüllung durch ein weiteres sterilisiertes Filter, das Mikroorganismen zurückhält, ratsam sein. Die letzte Sterilfiltration sollte so nah wie möglich am Ort der Abfüllung durchgeführt werden.

112. Die Abgabe von Fasern durch das Filter sollte minimal sein.

113. Die Unversehrtheit des sterilisierten Filters sollte vor und unmittelbar nach jeder Verwendung durch eine geeignete Methode, wie den Blasendrucktest („bubble point test“), den Gasdiffusionstest („diffusive flow test“) oder den Druckhaltetest („pressure hold test“) überprüft werden. Bei der Validierung sollten die benötigte Filtrationszeit für ein bekanntes Volumen an Bulklösung und der bei der Filtration anzuwendende Druckunterschied bestimmt sowie alle signifikanten Abweichungen hiervon während der routinemäßigen Herstellung aufgezeichnet und untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Überprüfungen sollten im Chargenprotokoll festgehalten werden. Die Unversehrtheit kritischer Gas- und Luftfilter sind nach der Anwendung zu überprüfen. Die Unversehrtheit anderer Filter ist in geeigneten Abständen zu überprüfen.

114. Das gleiche Filter sollte nicht länger als einen Arbeitstag verwendet werden, es sei denn, die darüber hinausgehende Verwendung ist validiert worden.

115. Das Filter sollte das Produkt durch Absorption von Inhaltsstoffen oder durch Freisetzung von Substanzen in das Produkt nicht nachteilig beeinflussen.

## **Fertigstellung steriler Produkte**

116. Partiiell verschlossene Behältnisse, wie sie beim Gefriertrocknen verwendet werden, sollten solange unter Klasse A-Bedingungen behalten werden, bis der Stopfen vollständig eingeführt ist.

117. Behältnisse sollten nach hinreichend validierten Methoden verschlossen werden. Durch Schmelzen geschlossene Behältnisse, z. B. Glas- oder Kunststoffampullen, sollten auf 100 %ige Unversehrtheit getestet werden. Proben anderer Behältnisse sollten nach geeigneten Verfahren auf Unversehrtheit überprüft werden.

118. Das Verschlusssystem für aseptisch abgefüllte Behältnisse ist nicht vollständig ausgefertigt, bis die Aluminiumkappe auf dem verschlossenen Behältnis verbördelt ist. Das Verbördeln der Kappe sollte daher so schnell wie möglich nach dem Einsetzen des Stopfens erfolgen.

119. Da die zum Verbördeln der Kappen verwendeten Anlagen große Mengen von nicht vermehrungsfähigen Partikeln erzeugen können, sollte sich die Anlage separat befinden und mit einer angemessenen Luftabsaugung ausgestattet sein.

120. Das Verbördeln der Kappen kann als aseptischer Prozess mit sterilisierten Kappen oder als reiner Prozess außerhalb der aseptischen Kernzone erfolgen. Wenn die letztgenannte Möglichkeit angewendet wird, sollten die Vials unter Klasse A Bedingungen aufbewahrt werden, bis sie den aseptischen Bereich verlassen; danach sollten die verschlossenen Vials durch eine Klasse A-Luftversorgung geschützt werden, bis die Kappe verbördelt ist.

121. Behältnisse mit fehlenden oder nicht richtig sitzenden Stopfen sollten vor der Ausstattung mit Kappen aussortiert werden. Wo Eingriffe durch Menschen an der Kappenstation notwendig sind, sollte eine entsprechende Technik eingesetzt werden, um den direkten Kontakt mit den Behältnissen zu verhindern und um mikrobiologische Verunreinigung zu minimieren.

122. Bereiche mit Zugangsbeschränkungen und Isolatoren können dabei helfen, die



benötigten Bedingungen sicherzustellen und direkte Eingriffe von Menschen in den Verschlussvorgang zu minimieren.

123. Unter Vakuum verschlossene Behälter sollten nach Ablauf einer geeigneten, im Voraus festgelegten Frist auf das Fortbestehen des Vakuums geprüft werden.

124. Abgefüllte Behältnisse mit Parenteralia sollten einzeln auf Fremdkontamination oder sonstige Defekte geprüft werden. Visuelle Kontrollen sollten unter geeigneten und kontrollierten Bedingungen hinsichtlich Beleuchtung und Hintergrund erfolgen. Das die Prüfung durchführende Personal sollte regelmäßigen Sehtests (gegebenenfalls mit Brille) unterzogen werden und bei der Kontrolltätigkeit häufige Pausen einlegen können. Wenn andere Prüfmethode eingesetzt werden, sollte das Verfahren validiert sein und das ordnungsgemäße Funktionieren der Ausrüstung regelmäßig kontrolliert werden. Die Ergebnisse sollten aufgezeichnet werden.

## **Qualitätskontrolle**

125. Die am Fertigprodukt durchgeführte Sterilitätsprüfung sollte nur als letzte einer Reihe von Kontrollmaßnahmen zur Gewährleistung der Sterilität betrachtet werden. Der Test sollte für das (die) betreffende(n) Produkt(e) validiert sein.

126. In den Fällen, in denen eine parametrische Freigabe zugelassen wurde, sollte besonderer Wert auf die Validierung und Überwachung des gesamten Herstellungsverfahrens gelegt werden.

127. Die für die Prüfung auf Sterilität entnommenen Proben sollten für die gesamte Charge repräsentativ sein, jedoch insbesondere auch Proben umfassen, die solche Teile der Charge enthalten, für die das größte Kontaminationsrisiko anzunehmen ist. Zum Beispiel sollten:

- a. bei aseptisch abgefüllten Produkten die Proben Behältnisse einschließen, die zu Anfang und zum Ende der Charge und nach jeder wesentlichen Arbeitsunterbrechung abgefüllt wurden;
- b. bei im Endbehältnis hitzesterilisierten Produkten Proben vom potentiell kältesten Teil der Ladung entnommen werden.