Annex 1: Was Experten raten

Sind Isolatoren zwingend in der Herstellung steriler Arzneimittel?

Isolatoren dienen in GMP-Umgebungen dazu, das Potenzial für Kontaminationen durch die äußere Umgebung zu minimieren. Werden alternative Barrieretechnologien in Betracht gezogen, so muss dies gut begründet werden.

Alternative Barrieretechnologien? Wenn in einem Reinraum kein Isolator zu Anwendung kommt, muss dies gut begründet werden.

Bild: Blackholy/iStock

Der aktuelle Annex 1 (gültig seit 23. August 2023) des EU GMP-Leitfadens legt u. a. die notwendigen Umgebungsbedingungen für die Herstellung steriler Arzneimittel fest und fordert eine Klassifizierung der zugehörigen Reinheitszonen, um sicherzustellen, dass jegliche Kontaminationen und Produktionsrisiken verhindert bzw. minimiert werden.

Der Annex 1 gibt klare Anweisungen zur Herstellung steriler Arzneimittel und Kontaminationskontrolle während des Herstellungsprozesses, betont jedoch auch die Notwendigkeit einer gründlichen Risikobewertung für die Auswahl von Barrieretechnologien. Alternative Ansätze zu den im Annex 1 genannten Methoden sind mittels technisch-wissenschaftlicher Rationalen zu rechtfertigen, wobei die Gewährleistung entsprechender Qualität und Sicherheit von entscheidender Bedeutung ist.

Folgende Grundlagen sind bei Barrieretechnologien in Betracht zu ziehen:

- Produktschutz durch Reduktion des Kontaminationsrisikos.
- Maximaler Schutz der Reinheitsklasse (RHK) A.
- Ein- oder Ausbringung von Materialien erfolgen durch hochleistungsfähige bzw. validierte Technologien (z. B. Rapid Transfer Port-System, begasbare Materialschleuse) und sind während des Herstellprozesses möglichst zu vermeiden (größte potenzielle Kontaminationsquellen).

- Alle Tätigkeiten, die die Reinheit der Reinräume beeinträchtigen, müssen bewertet und ggf. geeignete Kontrollen durchgeführt werden.
- Auslegung der verwendeten Technologie und der Prozesse hat sicherzustellen, dass in der kritischen Zone geeignete Bedingungen aufrechterhalten werden, um das exponierte Produkt während aller Arbeitsgänge zu schützen.
- Berücksichtigung kritischer Komponenten des Systems, z. B. Luftführung, Komponententransfers, Dekontaminationsprozesse, Herstellungsprozess und -materialien, Prozesse der kritischen Zone, Handschuhe

Dabei wird in Bezug auf Isolatoren von folgenden Definitionen ausgegangen:

- *Isolator*
  - Einhausung, in dessen Innerem eine reproduzierbare biologische Dekontamination stattfindet (z. B. Begasung)
  - Entspricht RHK A
  - Vollständige, kontinuierliche Abschirmung des Innenraums von der äußeren Umgebung (z. B. Umgebungsluft und Personal)
- *Geschlossener Isolator*
  - Schließt eine Kontamination im Arbeitsbereich des Isolators durch äußere Einflüsse aus
  - Materialtransfer erfolgt über aseptische Verbindungen
  - Kein Transfer über dauerhaft vorhandene Öffnungen zur Umgebung
  - Bleibt während des Prozesses geschlossen
  - Hintergrundumgebung mind. RHK D
- *Offener Isolator*
  - Ermöglicht ein kontinuierliches oder halbkontinuierliches Ein- und/oder Ausschleusen von Material
  - Erstluftschutz in der kritischen Zone.
  - Das Eindringen von Verunreinigungen in den Isolator über Öffnungen wird ausgeschlossen (z. B. durch kontinuierlichen Überdruck)
  - Hintergrundumgebung mind. RHK C

Zur Klassifizierung der Hintergrundumgebung wird eine risikobasierte Entscheidung mit Begründung in der Kontaminationskontrollstrategie (CCS) erwartet, welcher generell auch in Bezug auf die Auswahl der angedachten Technologie eine wesentliche Rolle zukommt:

- Biodekontaminationssystem
- Automatisierungsgrad
- Auswirkungen von Handschuhmanipulationen, die die Luftströmung oberhalb kritischer Prozesspunkte beeinträchtigen könnten
- Auswirkungen eines möglichen Verlusts der Barriere-/Handschuhintegrität
- Verwendete Transfermechanismen und Tätigkeiten wie Bereitstellung oder Wartung

Bei der Feststellung von Prozessrisiken soll ein höherer Reinheitsgrad des Hintergrunds in Betracht gezogen werden, sofern diese in der CCS nicht angemessen zu rechtfertigen sind.

Zum Unternehmen

CLS Ingenieur GmbH bietet umfassend hochwertige GxP-Lösungen, von der Machbarkeit bis zur Qualifizierung ihrer Barrieretechnologien, inklusive Prozess- und Reinigungsvalidierung. Die Experten der CLS unterstützen Sie gerne bei der Aufwandsminimierung unter Berücksichtigung der Vorgaben des aktuellen Annex 1.

www.cls.co.at

Sind nun Isolatoren zwingend gefordert?

Isolatoren in pharmazeutischer Umgebung dienen dazu, das Potenzial für Kontaminationen durch die äußere Umgebung zu minimieren. Sie schaffen eine physische Barriere zwischen dem Produkt und potenziellen Verunreinigungen aus der Umgebung. Diese Kontaminationen können sowohl mikrobiologischer als auch partikulärer Natur sein.

- Der Einsatz von Barrieretechnologien muss, wo immer möglich, mit dem Ziel in Betracht gezogen werden, den Bedarf an Eingriffen in der kritischen Zone der RHK A und das Kontaminationsrisiko durch Einsatz von automatisierten Systemen (z. B. Roboter, Begasung) und direkte Anbindung an Prozessequipment (z. B. Sterilisator, Transferschleuse) zu verringern.
- Isolatoren sind vorteilhaft, um die erforderlichen Bedingungen zu gewährleisten und das Risiko einer mikrobiellen Kontamination bei direkten menschlichen Eingriffen in der kritischen Zone zu minimieren.
- Sofern die Herstellung nicht in einem Isolator erfolgt, muss eine Begründung „justified by CCS“ als Argumentation herangezogen werden. Dies ist besonders relevant, wenn z. B. die Herstellung eines Produkts nicht innerhalb eines Isolators durchführbar ist.

Wie lässt sich der Einsatz einer Barrieretechnologie begründen?

Dies ist die wohl aktuell spannendste Frage in Bezug auf die Verwendung einer geeigneten Barrieretechnologie. Es ist augenscheinlich, dass es keine universelle Antwort auf diese Frage geben kann, da die verschiedenen Herstellprozesse unterschiedliche technische Voraussetzungen und Prozessbedingungen erfordern. Jedenfalls stellen sich sehr interessante Fragen, für die es sich empfiehlt, diese in einer hinreichenden CCS zu behandeln – sowohl für die Konzeptionierung von Neuanlagen als auch in der Beurteilung von bereits bestehenden Prozessanlagen:

- *Stand der Technik*
  Es gilt zu betrachten, welche Technologie für den jeweiligen Herstellprozess als Stand der Technik angesehen werden kann bzw. muss.
- *Transferprozesse*
  Mit der Konzeptionierung der Räumlichkeiten geht die Festlegung der erforderlichen Umgebungsbedingungen einher. Es ist also die umgebende RHK zur jeweiligen gewählten Technologie festzulegen. Unweigerlich muss damit auch die Frage behandelt werden, wie der Transfer in den Reinraum bzw. in das verwendete Barrieresystem erfolgt, z. B. von einer Durchreiche bis hin zur Sicherheitswerkbank oder zum Isolator. Dabei gilt es kritische Zonensprünge bzw. wiederkehrende Materialbewegungen aus reinen in unreine Bereiche (z. B. A-B-A Transfer) zu vermeiden.
- *Dekontaminationsmethode*
  Der für das Produkt geeignete Dekontaminationsprozess spielt eine wesentliche Rolle bei der Auswahl der Barrieretechnologie. Der verwendete Dekontaminationsprozess muss automatisierbar und validierbar sind.
- *Logistik*
  In der Betrachtung der zeitlichen Abläufe wird es nicht ausreichen, nur die Verwendung der verschiedenen Barrieretechnologien zu behandeln. Vielmehr empfiehlt es sich, den Betrachtungszeitraum deutlich weiter zu gestalten (z. B. Bereitstellung, Transferprozesse).

Fazit

Bei neu errichteten Herstellbereichen gemäß aktuellem Annex 1 sind automatisiert dekontaminierbare Isolatoren „state of the art“. Alternative Barrieretechnologien sollen nur eingesetzt werden, sofern Isolatoren herstell- und prozessbedingt nicht zur Anwendung kommen können. ■