

# Sterilherstellung

## in der pharmazeutischen Industrie

Aseptische Herstellung und  
terminale Sterilisation

Timo Krebsbach (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von C. Bohn, D. Feuersenger, M. Haerer,  
A. Heilmann, T. Krebsbach, M. Müllner, J. Ortner, R. Ploch,  
F. Stieneker, K. Weiß, F. Witte



ECV Editio Cantor Verlag Aulendorf

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-489-6

© 2023 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Kopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger oder weiterer digitaler oder interaktiver Systeme) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Satz: rdz GmbH, Siegburg

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

# Vorwort

Herzlich willkommen in der Königsklasse! Als solche darf die Sterilproduktion mit Fug und Recht bezeichnet werden, stellt sie uns doch im Vergleich zur Fertigung nicht steriler Produkte vor die mit Abstand größten Herausforderungen. Gerade deshalb werden für die Herstellung steriler Produkte auch die technisch ausgefeiltesten Lösungen entwickelt, die – ganz im Sinne der Patientensicherheit – zur höchsten Liga zählen. Das muss auch so sein, denn so robust wie sachlich nüchtern ausgedrückt geht es im Extremfall um nichts anderes als um Leben und Tod: Patientenleben werden mit sterilen Arzneimitteln gerettet und hierfür muss eben jedwede Möglichkeit für eine mikrobielle Kontamination im Herstellungsprozess dieser Produkte zuverlässig eliminiert werden.

Bei der Fertigung und Qualitätskontrolle von Produkten, für die keine Sterilität gefordert ist, sind die maximal erlaubten Anzahlen an Mikroorganismen sowie auch die erlaubten Schwankungsbreiten angegeben. Für die Sterilproduktion gilt eine strikte Null-Toleranz, so wie es die Definition von Sterilität auch hergibt: die Abwesenheit von vermehrungsfähigen Mikroorganismen inklusive deren Dauerformen (Sporen). Sterilität zuverlässig im Produkt zu erreichen ist unser oberstes Ziel, für dessen Erfüllung die technischen Möglichkeiten durchaus *abgespaced* sein dürfen.

Technik auf dem neuesten Stand funktioniert aber nur dann mit maximalem Wirkungsgrad, wenn auch das fundierte Fachwissen auf dem neuesten Stand ist. Genau hierzu liefert dieses Praxisbuch einen wertvollen Beitrag und setzt sich selbstverständlich intensiv mit den Anforderungen und deren praktischer Umsetzung der frisch publizierten finalen Version des Annex 1 auseinander. Alle Autoren sind ausgewiesene Experten auf ihrem Gebiet und haben ihre jahrelange Expertise sowie ihre vielfältigen Erfahrungen in einer gemeinsamen Kraftanstrengung in dieses Buch eingebracht.

Allen Mitwirkenden danke ich ganz herzlich für den engagierten Einsatz, mit dem dieses wissenschaftlich fundierte und aktuelle Werk zudem ein echtes Praxisbuch geworden ist. Eine (Königs-)Klasseleistung!

So wünsche ich Ihnen bei der Lektüre dieses Buches viel Spaß sowie frische Impulse. Bleiben Sie neugierig, interessiert und up to date, denn Sie sind in der höchsten Liga, der Königsklasse!

Bad Neuenahr-Ahrweiler, im Oktober 2022

Dr. Timo Krebsbach

# Inhalt

Vorwort	.....	5
<b>1 Einleitung</b>		
<i>Frank Stieneker</i>	.....	12
<b>2 Contamination Control Strategy (CCS)</b>		
<i>Martin Müllner</i>	.....	14
2.1 Einleitung	.....	14
2.2 Geltungsbereich	.....	16
2.3 Kontaminationen	.....	17
2.4 Erstellung einer Contamination Control Strategy	.....	18
2.5 Elemente einer Contamination Control Strategy	.....	21
2.5.1 Pharmazeutisches Qualitätssystem	.....	23
2.5.2 Kontrollen	.....	23
2.5.3 Environmental Monitoring	.....	30
2.5.4 Prozessmonitoring – aseptische Prozesssimulation	.....	31
2.5.5 Qualitätskontrolle	.....	32
2.6 Risikobewertungen	.....	33
2.7 Zusammenfassung	.....	38
<b>3 Aseptische Produktion im Reinraum</b>		
<i>Katja Weiß</i>	.....	42
3.1 Praktische Umsetzungen/Routinebetrieb	.....	43
3.1.1 Kontrolle der Ausgangsstoffe	.....	43
3.1.2 Herstellungsprozess	.....	43
3.1.3 Qualifizierung der Mitarbeiter für die aseptische Produktion	.....	47
3.2 Praxisbeispiel Hygienemonitoring	.....	52
<b>4 Aseptische Produktion im Isolator</b>		
<i>Josef Ortner</i>	.....	54
4.1 Einleitung	.....	54
4.1.1 Reinraumlösungen oder Isolatortechnik	.....	56
4.2 Anlagen: Begriffe und Abgrenzung	.....	57
4.2.1 Restricted Access Barrier Systems (RABS)	.....	57
4.2.2 Isolator	.....	58
4.3 Prozesstechnische Anforderungen	.....	64
4.3.1 Bio-Dekontamination	.....	64
4.3.2 Dry Fog (Vernebelungsverfahren)	.....	66
4.3.3 Kapillarkondensation	.....	67

4.3.4	Wasserstoffperoxid-Dekontamination in der Anwendung	.....	67
4.3.5	Zyklusentwicklung	.....	71
4.3.6	Ausblick auf die Anwendung alternativer Verfahren	.....	72
4.3.7	Reinigung	.....	73
4.3.8	Reinraumklassen und die damit verbundenen Strömungsmodelle	.....	73
4.3.9	Überlegungen zu einem Verzicht auf eine turbulenzarme Verdrängungsströmung	.....	74
4.4	Designanforderungen	.....	75
4.4.1	Dichtheit von Isolatoren	.....	75
4.4.2	Bauliche Herausforderungen	.....	77
4.5	Automatisierungsanforderungen	.....	78
4.5.1	Bio-Dekontamination	.....	78
4.5.2	Lecktest	.....	78
4.5.3	Monitoring	.....	78
4.5.4	Manufacturing Execution System	.....	79
4.6	Validierung und Qualifizierung	.....	80
4.6.1	Qualitätsprojektplan	.....	80
4.6.2	Designqualifizierung (Planungsqualifizierung)	.....	81
4.6.3	Installationsqualifizierung	.....	81
4.6.4	Funktionsqualifizierung	.....	81
4.6.5	Prozessqualifizierung (Leistungsqualifizierung)	.....	81
4.6.6	Reinigungsvalidierung	.....	82
4.7	Routinebetrieb	.....	82
4.7.1	Handschuhtest	.....	82
4.7.2	Integritätstest	.....	83
4.7.3	Alarmmanagement	.....	83
4.8	Regulatorische Anforderungen	.....	84
<b>5 Aseptische Produktion im Restricted Access Barrier System (RABS)</b>			
	<i>Florian Witte</i>	.....	87
5.1	Definition	.....	87
5.2	Regulatorische Anforderungen	.....	88
5.2.1	USA	.....	88
5.2.2	EU	.....	88
5.2.3	ISPE	.....	89
5.3	Praktische Umsetzung	.....	89
5.4	Qualifizierung eines RABS	.....	91
5.4.1	Funktionalität der FFUs: Dichtigkeit und Luftgeschwindigkeit	.....	92
5.4.2	Strömungsvisualisierungen	.....	94
5.4.3	Mikrobiologischer Nachweis der Einhaltung der Luftkeimzahl und Oberflächenkeime im RABS und im umgebenden Reinraum	.....	96

5.4.4	Nachweis der Einhaltung der Partikelanforderungen für Reinraumklasse A und B	.....	97
5.5	Validierung	.....	98
5.6	Routinebetrieb	.....	100
5.6.1	Reinigung und Desinfektion	.....	100
5.6.2	Rüstvorgang	.....	100
5.6.3	Ab wann gilt Reinraumklasse A im Inneren des RABS?	.....	101
5.6.4	Umgang mit kritischen Eingriffen/Störungen	.....	101
5.6.5	Mikrobiologisches Routine- und Chargenabschlussmonitoring und Umgang mit Abweichungen	.....	102
5.7	Praxiserfahrung	.....	103
5.7.1	Planung und Design	.....	103
5.7.2	Routinebetrieb	.....	107
5.8	RABS vs. Isolator	.....	109
<b>6</b>	<b>Aseptische Produktion mit Blow-Fill-Seal-Verfahren</b>		
	<i>Christoph Bohn, Martin Haerer</i>	.....	131
6.1	Regulatorische Anforderungen	.....	131
6.1.1	Allgemein	.....	131
6.1.2	Regulatorische GMP-Vorgaben	.....	131
6.1.3	Weitere regulatorische Vorgaben (State of the Art)	.....	132
6.2	Praktische Umsetzung	.....	133
6.2.1	Kurzer historischer Rückblick	.....	133
6.2.2	Blow-Fill-Seal-Prozess	.....	133
6.2.3	Mögliche Produkte und Formate	.....	137
6.2.4	BFS-Anlagen in der pharmazeutischen Herstellung	.....	139
6.3	Qualifizierung und Validierung von Blow-Fill-Seal-Anlagen	.....	141
6.3.1	Allgemeine Hinweise zur Qualifizierung und Validierung	.....	141
6.3.2	Spezielle Qualifizierungsanforderungen an BFS-Anlagen	.....	141
6.3.3	Weitere Anforderungen durch den neuen Annex 1 (Revision August 2022)	.....	142
6.3.4	Validierungen von BFS-Prozessen	.....	143
6.4	Routinebetrieb	.....	145
6.4.1	Anfahren der Blow-Fill-Seal-Abfüllmaschine	.....	146
6.4.2	Produktion	.....	146
6.4.3	Produktionsende	.....	147
6.4.4	Autoklavierung	.....	147
6.4.5	Weitere Verpackungsprozesse ( <i>down stream</i> )	.....	147
6.5	Blow-Fill-Seal Praxisbeispiele	.....	149
6.5.1	Abfüllung von Infusionslösungen	.....	149
6.5.2	Abfüllung von Unit-Dose-Ampullen	.....	150
6.5.3	Multiproduktanwendung (Rommelag CMO Deutschland – Pharma 2020)	.....	151
6.5.4	Biologische Produkte am Beispiel Rommelag CMO Schweiz	.....	152

<b>7 Prüfung auf Sterilität im Reinraum und im Isolator</b>	
<i>Timo Krebsbach</i>	157
7.1 Regulatorische Anforderungen	157
7.2 Durchführung der Prüfung	158
7.2.1 Im Reinraum	159
7.2.2 Im Isolator	160
7.3 Isolator- vs. Reinraumprüfung	161
7.3.1 Vorteile des Reinraums	161
7.3.2 Vorteile des Isolators	161
7.3.3 Entscheidungsfindung Reinraum- vs. Isolatorprüfung	162
7.4 Lessons learned: Der Mensch macht's	164
<b>8 Terminale Sterilisation mittels feuchter Hitze</b>	
<i>Dörthe Feuersenger, Rebekka Ploch</i>	170
8.1 Einleitung	170
8.1.1 Terminologie für Parameter und relevante Zeiträume während des Sterilisationszyklus	171
8.1.2 Berechnung $F_0$ -gesteuerter Sterilisationsverfahren	172
8.2 Auswahl des Sterilisationsverfahren	174
8.2.1 Allgemeines	174
8.2.2 Europäischer Ansatz	177
8.2.3 US-Ansatz	179
8.3 Auswahl des Bioindikators (BI)	180
8.4 Entwicklung und Validierung eines Sterilisationsverfahrens	182
8.4.1 Entwicklung des Sterilisationsverfahrens (Zyklusentwicklung)	182
8.4.2 Validierung des Sterilisationsverfahrens – Performance Qualification (PQ)	185
8.5 Auswahl einer Mastersolution	187
8.6 Standzeitstudie	188
8.7 Festlegung der Inokulationshöhe	189
8.7.1 Produktspezifischer Designansatz ( $F_0 \geq 8 < 12$ )	189
8.7.2 Overkill-Prozess ( $F_0 \geq 12$ )	193
8.8 Havarie – Austritt von Bioindikatoren	194
8.9 Anzahl und Positionierung der Muster in der mikrobiologischen Performance Qualification (MPQ)	194
8.10 Bearbeitung der sterilisierten BI-Container	195
8.11 Definition der Inkubationsparameter	196
8.12 Resümee	196
<b>9 Terminale Sterilisation mittels Bestrahlung</b>	
<i>Annett Heilmann</i>	200
9.1 Einleitung	200
9.2 Wahl des Sterilisationsverfahrens: Welche Produkte können mithilfe von Strahlen sterilisiert werden?	201
9.3 Technische Grundlagen: Prinzip der Bestrahlung mit Elektronen- und Gammastrahlen	203

9.4	Validierung der Strahlensterilisation	.....	205
9.4.1	Mikrobiologische Validierung	.....	206
9.4.2	Dosimetrische Validierung (Dose Mapping)	.....	209
9.4.3	Anwendungstechnische Validierung	.....	211
9.4.4	Revalidierung	.....	212
9.5	Zweitqualifizierungen: Wie kann eine zusätzliche Qualifizierung ablaufen?	.....	212
9.6	Strahlensterilisation in der Logistikkette	.....	214
<b>10 Fazit</b>			
	<i>Frank Stieneker</i>	.....	218
10.1	Reinraum vs. RABS vs. Isolator	.....	218
	Die Autoren	.....	222
	Autorenverzeichnis	.....	225
	Sachverzeichnis	.....	226



# 1 Einleitung

Frank Stieneker

Steril bedeutet laut Definition lediglich, dass ein Produkt, eine Oberfläche oder ganz allgemein ein Gegenstand frei ist von vermehrungsfähigen Keimen. Dieser Anspruch ist auf der einen Seite fast nicht zu erfüllen, aber auf der anderen Seite unzureichend.

Da jeder Prozess die vorhandenen Keime nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit inaktivieren kann, gehen die Arzneibücher und gängigen Regularien davon aus, dass mit den gängigen Sterilisationsverfahren die Keimbelastung auf  $10^{-6}$  reduziert wird, also eine von einer Million zu sterilisierende Einheiten noch mit einem vermehrungsfähigen Keim belastet sein kann.

Unzureichend ist dieser Anspruch, weil er sich einseitig auf Mikroorganismen konzentriert, aber deren Abbauprodukte und auch andere Beeinträchtigungen der Qualität eines Arzneimittels nicht berücksichtigt.

Sterilität sollte deshalb in einem ganzheitlichen Kontext für Qualität gesehen werden; somit Qualität, die sich aus der jeweiligen Qualität der Produktionsumgebung, der Qualifikation der Mitarbeiter, der Ausgangsstoffe, der Herstellungsprozesse und ihrer Überwachung sowie Steuerung, der Qualitätskontrolle und – nicht zu vergessen – der Qualität der Entwicklung von Produkt und Prozess zusammensetzt.

Sterilität und die genannten weiteren Qualitätsattribute sollten also strategische Ziele des jeweiligen Pharmaunternehmens sein. Der Annex 1 der EU GMP Guideline „Manufacture of Sterile Medicinal Products“ ist hier nicht nur verpflichtend, sondern auch eine Hilfe bei der Umsetzung der Contamination Control Strategy (CCS), wie im ersten Beitrag des Buchs zusammengefasst. Auch die weiteren Beiträge folgen im Wesentlichen dem Aufbau des Annex 1 und spiegeln ihn mit Erfahrungen aus der Praxis wider.

Die CCS sollte sich immer an Produkt und Prozess orientieren und deshalb unterscheiden, ob es sich um eine aseptische Herstellung oder um ein Produkt mit terminaler Sterilisation handelt. Schon die Produktionsumgebung unterscheidet sich grundlegend, wie die Beispiele klassischer Reinraum mit klassischem Zonenkonzept und Druckkaskade oder die Verwendung von Isolatoren, RABS (*Restricted Access Barrier Systems*) oder Blow-Fill-Seal-Technologie zeigen.

Keinesfalls vergessen werden sollten das Monitoring und die Inprozesskontrolle der aseptischen Fertigung, der terminalen Sterilisation und die Kontrolle des Endprodukts. Ein weiterer Beitrag beschäftigt sich mit der Sterilisation von Me-

dizinprodukten, welche für die Applikation des Arzneimittels oder als Kombinationsprodukt zunehmende Bedeutung haben.

Das Ziel der CCS und die Vorgabe des Annex 1 sind die reproduzierbare Herstellung eines sterilen Arzneimittels von definierter Qualität, also letztlich die Verhinderung von Kontaminationen und Kreuzkontaminationen mit „fremden“ Substanzen. Die Erreichung dieses Ziels muss permanent gezeigt und auch hinterfragt werden.

Der Annex 1 wurde mit diversen Übergangsregeln in Kraft gesetzt und hat den Annex 1 von 2009 nach 13 Jahren ersetzt. Der jetzt aktuelle Annex 1 kommt zum richtigen Zeitpunkt, denn neue Entwicklungen gerade im Bereich der biologischen Arzneimittel und der aseptischen Fertigung forderten Weiterentwicklungen und Anpassungen. Der Fortschritt im Bereich der biologischen Arzneimittel (Cell & Gene Therapy, Impfstoffe, Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) usw.) hat sich auch durch die COVID-19-Pandemie weiter beschleunigt, sodass sich die Frage stellt, welche Anpassungen wir in naher Zukunft benötigen.

Die Pharmaindustrie braucht einen berechenbaren regulatorischen Rahmen, den der Annex 1 darstellt. Auf der anderen Seite muss dieser Rahmen so flexibel und weitsichtig sein, dass die Innovation nicht behindert wird. Wie lässt sich das darstellen? Die Automobilindustrie hat diese Vorgehensweise mit der Etablierung von „flexiblen Standards“ umschrieben. Sicherlich ein Widerspruch in sich – genau wie die „runden Ecken“ beim Übergang vom Boden zur Wand im Reinraum – wir sind da also in guter Gesellschaft und sollten an mehr Flexibilität arbeiten.

ISO 14644-1 [20] beschrieben. Der Annex 1 beschreibt die Grenzwerte der unterschiedlichen Raumklassen für Partikel der Größen 0,5 µm und 5 µm. Mit Fremdpartikeln beschreibt man Kontaminationen der Ausgangsstoffe, der Zwischenprodukte, der Wirkstoffe und des Produkts (USP <1> [21]). Man unterscheidet zwischen extrinsischen Kontaminationen, die nicht aus dem Herstellprozess kommen können, z. B. Insekten, Haare, Zellulose, und intrinsischen Kontaminationen, die tatsächlich aus dem Prozess kommen, z. B. Glas, Dichtungen und Schmierstoffe. Inhärente Kontaminationen stammen direkt aus dem Produkt, z. B. Produktagglomerate bei Proteinlösungen.

Kreuzkontaminationen sind Kontaminationen eines Ausgangsstoffs oder eines Produkts mit einem anderen Ausgangsstoff oder Produkt. Dieses Risiko besteht immer, wenn in einer pharmazeutischen Fabrik mehrere Produkte hergestellt werden. Zum Beispiel durch eine nicht ausreichende Entfernung von Produkt- oder Reinigungsrückständen.

Unter Pyrogenen versteht man allgemein Stoffe, die bei parenteraler Verabreichung Fieber beim Menschen auslösen können. Die Gruppe möglicher Kontaminationsquellen, die als Pyrogene wirken können, ist sehr groß und heterogen. Sowohl biologische Kontaminationen als auch nicht biologische Kontaminationen, wie Partikel (z. B. Gummiabrieb), können pyrogen wirken. Bakterielle Pyrogene unterscheidet man in Endotoxine und Exotoxine. Endotoxine sind z. B. Lipopolysaccharide (LPS) als Bestandteile der äußeren Zellmembran von gramnegativen Bakterien oder Teichonsäuren als Zellwandbestandteile von grampositiven Bakterien. Da es sich jeweils um einzelne Moleküle (Zellwandbestandteile) der Zellen handelt, können auch tote Zellen als Pyrogene wirken. Exotoxine hingegen werden von einigen Bakterien innerhalb der Zelle produziert und in die Umgebung ausgeschieden. Dies erfordert eine Zellaktivität; daher geht dieses Risiko nur von lebenden Zellen aus. Auch Pilze, Viren und nicht biologische Kontaminationen können zu den Pyrogenen zählen. Eine andere Form der biologischen Kontamination stellen Prionen dar, die Proteinfehlfaltungserkrankungen, wie Bovine Spongiforme Enzephalopathie/Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (BSE/TSE), auslösen können. Die große Gruppe biologischer Kontaminationen besteht aus Mikroorganismen, z. B. Bakterien, Pilzen und Hefen, Viren, Bakteriophagen und Zellparasiten, wie Mykoplasmen.

In einer Contamination Control Strategy müssen risikobasiert alle potenziellen Kontaminationsquellen bewertet und entsprechende Kontrollpunkte etabliert werden. Vorschlag zur Risikobewertung siehe Kap. 2.6.

## 2.4 Erstellung einer Contamination Control Strategy

Die Erstellung einer CCS erfordert fundiertes technisches und wissenschaftliches Verständnis und wird daher von einem interdisziplinären Expertenteam durchgeführt. Die folgenden Abteilungen und Experten sollten in die Erstellung involviert

werden: Produktion, Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung, Betreiber von Lüftungsanlagen und Mediensystemen, Validierungsexperten, Mikrobiologen, Pharmazeuten, Chemiker und Ingenieure. Es muss ein Autor oder ein CCS-Champion nominiert und für jedes CCS-Element ein Experte aus dem entsprechenden Bereich benannt werden. Das Dokument wird am besten zusammen im Team erarbeitet. Der Autor leitet und koordiniert den Erstellungsprozess. Zur effizienteren Gestaltung können die fachspezifischen Kapitel zusammen mit den entsprechenden Experten geschrieben werden. Für den Erstellungsprozess ist es wichtig, die benötigten Ressourcen freizustellen und dafür die Unterstützung vom Management zu erhalten. Der Prozess ist aufwendig und kann je nach Fokussierung 6–12 Monate in Anspruch nehmen. Eine Projektstruktur mit einem entsprechenden Lenkungsausschuss ist hilfreich, um das Ziel zeitnah zu erreichen. Abschließend wird das Dokument von der zuständigen Qualitätssicherungsabteilung überprüft und freigegeben. Mit der Freigabe ist zwar der initiale Aufwand der Erstellung abgeschlossen, aber dann startet der kontrollierte Lebenszyklus des Dokuments. Abbildung 3 zeigt den Prozess der Erstellung einer Contamination Control Strategy vom Entwurf bis zum Übergang in den Lebenszyklus. Die beteiligten Rollen im Erstellungsprozess sind der Autor und ein interdisziplinäres Expertenteam. Die Überprüfung des Dokuments sollte z. B. vom Leiter der Herstellung, dem Leiter der Qualitätskontrolle und/oder beteiligten Fachexperten durchgeführt werden. Die finale Freigabe erfolgt durch die Qualitätssicherung. Anschließend befindet sich die CCS in einem aktiven Lebenszyklus und wird anlassbezogen überarbeitet. Folgende Ereignisse, wie die Änderungen eines der CCS-Elemente oder Ergebnisse der Effektivitätsprüfung, können eine Revision auslösen. Zusätzlich sollte ein periodischer Revisionszyklus festgelegt werden.

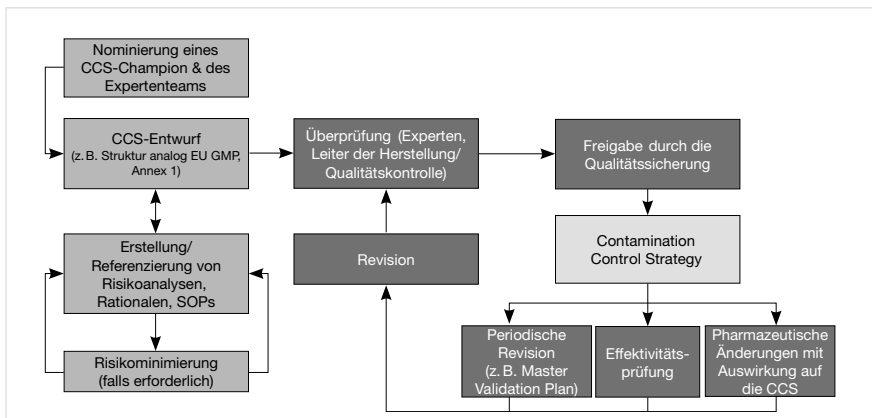


Abb. 3. Erstellung einer Contamination Control Strategy vom Entwurf bis zum Übergang in den Lebenszyklus.

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, ein CCS-Dokument aufzubauen bzw. zu strukturieren. Zum Beispiel kann man das Dokument analog den Kapiteln aus dem Annex 1 aufbauen oder man orientiert sich am Produktionsprozess. Wenn

### 4.1.1 Reinraumlösungen oder Isolatortechnik

Im pharmazeutischen und medizinischen Umfeld gelten für den Personenfluss in oder aus Reinräumen strenge Regeln: Das Anlegen der Reinraumunter- und oberbekleidung sowie Desinfektionsmaßnahmen prägen den Einschleuseprozess; das Arbeiten im Reinraum setzt Vollschutzbekleidung voraus, so dass keine freien Körperoberflächen mehr vorliegen. Zum erhöhten Zeitaufwand für das Ein- und Ausschleusen kommen hohe Investitionskosten und Aufwendungen für die regelmäßige Behandlung (Waschen, Sterilisieren) und Instandhaltung bzw. Ersatz der Mehrfach-Schutzkleidung hinzu. Isolatoren erfordern solche strikten Bekleidungs Vorschriften für den Mitarbeiter nicht, hier reicht eine einfache Schutzkleidung (Laborkittel) neben Maske, Haube und Handschuhen aus (Abb. 3).

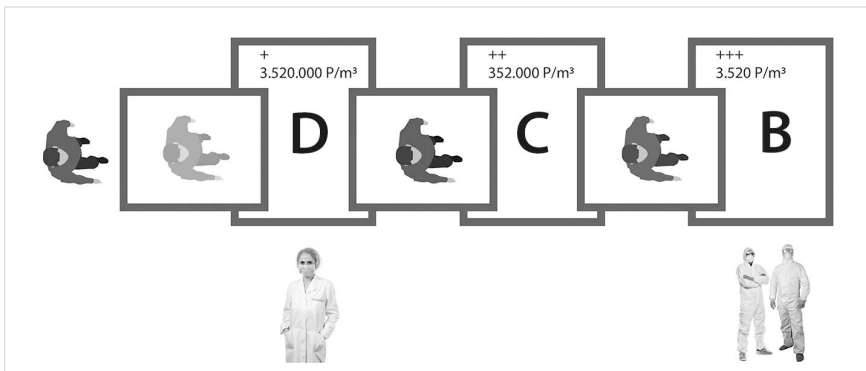


Abb. 2. RR-Klassen und zugehörige Schutzkleidung.  $\text{P/m}^3 = \text{Partikel pro m}^3$ .



Abb. 3. Bildliche Darstellung einer Isolatorklasse D in A.

## 4.2 Anlagen: Begriffe und Abgrenzung

### 4.2.1 Restricted Access Barrier Systems (RABS)

Restricted Access Barrier Systems (RABS) sind teiloffene Isolatoranlagen, die i. d. R. mit High-Efficiency-Particulate-Air(HEPA)-Filtern gefilterter Luft von oben nach unten durchströmt werden (Abb. 4). Dies kann oder wird durch fix installierte Deckenluftauslässe mit endständigen HEPA-Filtern oder durch an den RABS-Anlagen aufgesetzten Laminarflow-Anlagen erfolgen. RABS-Anlagen bieten einen guten Produktschutz und ersetzen in vielen Fällen komplexe Isolatoranlagen. Aufgrund der offenen Durchströmung des Arbeitsbereiches und dem Strömungsausstritt in den Raum bieten sie jedoch keinen verlässlichen Personenschutz.



Abb. 4. RABS – Anlagenansicht.

RABS-Anlagen liegen in Bezug auf die Gesamtinvestitionskosten und die praktikable Handhabung gegenüber geschlossenen hochdichten Isolatoren deutlich im Vorteil. Die Betriebskosten für RABS-Anlagen liegen in den meisten Fällen unter denen von geschlossenen Anlagen. Ein wesentlicher Vorteil von RABS-Systemen liegt darin, dass Anlagen leicht an prozess- und kundenspezifische Anforderungen angepasst werden bzw. meistens als Sonderlösungen designt und gefertigt werden können. Aus diesem Grund ist eine generelle Anlagenstandardisierung kaum möglich oder sinnvoll.

auslassöffnungen (Maschinenbett, Einhausung) dokumentiert und zusätzlich durch die Messung der Luftgeschwindigkeiten an diesen Stellen ergänzt. Zur Sicherstellung der Effektivität des Überströmprinzips sollte die Geschwindigkeit der Überströmung gemäß DIN EN ISO 14644-4, Kapitel A.5.2 „Verdrängungskonzept“, mindestens 0,2 m/s betragen.

#### 5.4.2 Strömungsvisualisierungen

Ein wesentlicher Bestandteil der Raumqualifizierung des RABS-Innenraumes ist der Nachweis, dass die unidirektionale Luftströmung innerhalb der Reinraumklasse A nicht beeinträchtigt wird, und zwar im Zustand

- *as built* = ohne Einbauten
- *at rest* = mit Einbauten und gerüstet, aber ohne laufenden Prozess
- *in operation* = bei laufendem Prozess

Alle relevanten Prozessschritte und Bereiche des RABS, die in Reinraumklasse A stattfinden, müssen dabei abgedeckt werden. Zeitlich gesehen müssen daher alle Prozessschritte visualisiert werden, nachdem der RABS-Innenraum formal Reinraumklasse A erreicht hat.

Im Rahmen der Strömungsvisualisierungen sind 3 Aspekte maßgeblich:

- der Einfluss der Einbauten auf die unidirektionale Luftströmung
- der Einfluss von Routine- oder korrektiven Eingriffen auf die unidirektionale Luftströmung
- die Überströmcharakteristik der Luft vom Inneren des RABS in den umgebenden Reinraum

In Bezug auf die unidirektionale Luftströmung dürfen keine Turbulenzen in der Nähe des offenen Produkts oder produktberührender Oberflächen auftreten. Ebenso wenig dürfen Toträume auftreten, in denen sich die Luft nicht bewegt. Kleine, kurze Verwirbelungen unterhalb der Produktebene oder in unkritischen Bereichen, die sich schnell wieder auflösen, können unter Umständen akzeptiert werden. Dies ist allerdings immer eine Einzelfallentscheidung auf Basis von Produkt- und Kontaminationsrisiko. Weiterhin muss die Einhaltung des sog. „First-Air-Prinzips“ nachgewiesen werden, d. h., eine Luftströmung, die auf das offene Produkt oder produktberührende Oberflächen trifft, darf vorher auf keine andere Oberfläche getroffen sein, sondern muss direkt aus den HEPA-Filtern kommen.

Im Hinblick auf das Überströmprinzip wird nachgewiesen, dass an allen Öffnungen des RABS zum umgebenden Reinraum die Luft immer nur vom Innenraum nach außen strömt und es niemals zu einer Rückströmung kommt.

Die Strömungsvisualisierung erfolgt üblicherweise mit Nebelgeneratoren gemäß dem Tracer-Injektionsverfahren nach DIN EN ISO 14644-3 [7], die aus Wasser für Injektionszwecke (Wfl) mithilfe von Ultraschall oder Flüssigstickstoff einen Wfl-Nebel erzeugen, der die Luftströmung sichtbar macht. Ein

Wfl-Nebel hat den Vorteil, dass er im Reinraum rückstandslos abtrocknet und keine Rückstände abgereinigt werden müssen. Eine Alternative, welche eine Reinigung notwendig macht, ist die in den Normen beschriebene Nutzung von Glykol. Die Durchführung guter Strömungsvisualisierungen benötigt vom durchführenden Personal ein hohes Maß an Erfahrung. So muss der Aufnahmewinkel der Kamera, die Ausleuchtung und der Kontrast optimal angepasst werden, um gute Videoergebnisse zu erhalten. Hierfür empfiehlt es sich, gleichzeitig mit mehreren Kameras aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu arbeiten. Außerdem sollten die auftretenden Personen im Video die gleiche Bekleidung tragen wie in der Routine und keine Einbauten für die Strömungsvisualisierung sichtbar sein (z. B. Generator, Aufgabelanze, Kamera, Klebeband, Kabel). Je mehr der Eindruck vermittelt wird, es handle sich um eine Routinesituation in der „normalen“ Produktion, desto besser. Die Frage, ob eine Videoaufnahme zur Strömungsvisualisierung einer bestimmten Szene geeignet ist, lässt sich am einfachsten beantworten, wenn man sich die Frage stellt, ob das, was gezeigt werden soll, auch eindeutig und gut erkennbar ist:

- Der Nebel ist über die gesamte Höhe, die visualisiert wird, ausreichend dicht und hat einen ausreichenden Kontrast zum Hintergrund.
- Der Nebel ist nicht zu dicht und nicht zu schwach, sodass evtl. Turbulenzen gut zu erkennen sind.
- Der Aufnahmewinkel erlaubt einen freien Blick auf den zu beurteilenden Prozessschritt/das Equipment und erlaubt, falls erforderlich, die Beurteilung, in welche Richtung die Luftströmung fließt.
- Die Luftströmung wird nicht durch die Aufgabelanze für den Nebel in Richtung und Geschwindigkeit beeinflusst.

Häufig werden Strömungsvisualisierungen auch durch externe Dienstleister durchgeführt. Auch hierbei sollte man sich allerdings vergewissern, dass die Aufnahmen die gewünschte Qualität besitzen. Bei der Bewertung der Qualität der aufgenommenen Videos sollte die für die Asepsis zuständige Qualitätssicherungseinheit zeitnah miteinbezogen werden, um die Quality Oversight sicherzustellen.

Die Filme werden als Videodaten gespeichert. Hierbei ist zu beachten, dass die FDA die gesamte Aufnahme als Rohdaten ansieht, nicht nur das fertig geschnittene Video. Es müssen daher alle Aufnahmen archiviert werden!

Da Strömungsvisualisierungen häufig in Inspektionen angefordert werden, sollte man bei der Aufbereitung der Daten für die spätere Präsentation darauf achten, dass eine bestimmte Szene einfach und intuitiv auffindbar und abrufbar ist, z. B. durch Anklicken auf einem Prozessplan und Layoutplan.



Das aseptische System ist Teil der BFS-Anlage und wird bei etablierten Anlagelieferanten durch Cleaning-in-Place(CIP)- und Sterilization-in-Place(SIP)-Prozesse automatisiert gereinigt und sterilisiert und kann partiell oder durchgehend durch Single-Use-Komponenten ergänzt werden. Moderne Anlagen sind so konstruiert, dass die Fülldorne mit der kritischen Umgebung in den CIP- und SIP-Prozess eingebunden sind und durch steril filtrierte Luft im Abfüllprozess geschützt werden. Durch entsprechend optimierte Luftströmungen werden die kritischen Zonen, d. h. vor allem die Übergänge von mit Klasse-A-Luft durchströmten Bereichen zu den umgebenden Klasse-C-Bereichen, geschützt. Eine räumliche Abtrennung ist durch die komplexen Bewegungsabläufe im Prozess nur bedingt möglich, weshalb der Schutz der kritischen Bereiche durch gerichtete Luftströmung erfolgt. Heute kann dies durch Luftströmungssimulationen am Computermodell (*Computational Fluid Dynamics, CFD*) auf wissenschaftlicher Basis ermittelt und über Smoke Studies empirisch nachgewiesen werden. Die Nachweisführung der kontrollierten Luftströmung mittels Smoke Studies ist bei BFS-Anlagen durch die kompakte Bauweise und die dynamischen Prozesse während der Abfüllung nur bedingt möglich, weshalb die Aussagekraft von Smoke-Studies-Videoaufnahmen eingeschränkt ist.

Es werden prinzipiell 2 BFS-Prozesstypen unterschieden:

### 6.2.2.1 Takt-Anlagen (*Shuttle Type*)

Bei Takt-Anlagen handelt es sich um ein sequenzielles Prozessprinzip: Im ersten Schritt wird der Endlos-Polymerschlauch extrudiert (1). Das Formwerkzeug umfasst den Polymerschlauch und klemmt diesen im Bodenbereich des Behältnisses ab. Ein Messer schneidet den Endlosschlauch in dieser Position. In diesem Prozessschritt werden durch den Schneidevorgang Partikel erzeugt. Wird ein Heißmesser verwendet, entsteht ein Gemisch aus feinen Partikeln und „Paraffinnebeln“, die durch die Temperatur von  $> 700\text{ }^{\circ}\text{C}$  freigesetzt werden. Entscheidend ist die Kontrolle der Strömung und damit das kontrollierte Abführen der entstehenden Partikel und „Paraffinnebel“. Aufgrund der Partikelfreisetzung aus dem Prozess wird im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens für die BFS-Technologie explizit darauf hingewiesen, dass keine *In-Operation*-Messung für Partikel im Extrusions- und Schneidebereich erwartet wird [16, § 8.107]. Dies ist zwar keine eindeutige Aussage, dass der für Klasse A definierte Grenzwert nicht gilt, kann jedoch so interpretiert werden. Diese Unterscheidung zwischen *In-Operation*- und *At-Rest*-Grenze gibt es in der FDA-Guideline nicht.

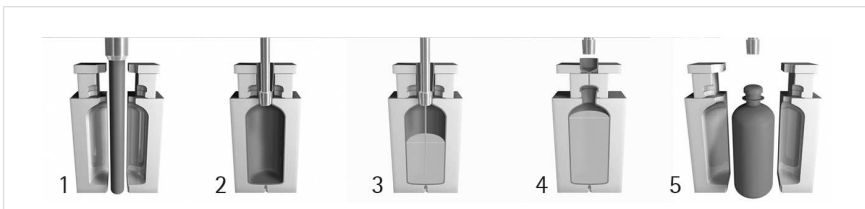


Abb. 1. BFS-Takt-Anlage: (1) Endlos-Polymerschlauch, (2) blasformen, (3) befüllen, (4) verschließen, (5) entformen.

Mit dem Formwerkzeug wird der abgeschnittene Schlauch in die Füllposition transportiert – dem für diese Technologie namensgebenden "Shuttle"-Schritt. Der Shuttle-Schritt – erfolgt in ca. 1 s, daher ist eine Kontamination aus der Umgebung sehr unwahrscheinlich. Durch thermische Effekte und durch beim Extrusionsblasen bestehenden leichten Überdruck, ist aus dem mit Sterilluft befüllten warmen Formling zusätzlich ein Ausströmen der Luft zu erwarten. Somit sind die Risiken einer Kontamination aus der Umgebung bei korrekt eingestellten Anlagen-Parametern gering [8].

Die Ausformung der Behältnisse erfolgt durch sterile Blasluft, die durch das Aufsetzen von Fülldornen eingebracht wird, und/oder durch ein Vakuum, das durch feine Kanäle im Formwerkzeug von außen angelegt wird (2). Der Befüllvorgang erfolgt durch Fülldorne (3). In der gleichen Position wird das Behältnis durch das Schließen der Kopfbacke verschlossen (4), indem der noch plastische Kopfbereich mit dem gewünschten Verschlussystem (Knebel, Luer-Anschluss, Gewinde usw.) ausgeformt wird. Anschließend wird das geformte, befüllte und verschlossene Behältnis über ein integriertes Transportsystem aus der BFS-Anlage an den nächsten Prozessschritt übergeben.



Abb. 2. BFS-Takt-Anlage Rommelag bottelpack 321.

Das geringe Kontaminationsrisiko hat sich durch jahrzehntelange Erfahrung und eine große Anzahl von Nährmedien-Abfüllungen auf hunderten von BFS-Anlagen weltweit bestätigt und wurde in einer wissenschaftlichen Umfrage ausgewertet [9]. Im neuen Annex 1 wurde jedoch die Anforderung für den Shuttle-Schritt dahin geändert, dass Klasse-A-Konditionen einzuhalten sind [16, § 8.106]. Dies ist gegenüber der bis dahin geltenden Formulierung im Annex 1 in der Revision von 2008, in dem eine Klasse-C-Umgebung für den Extrusions- und Shuttle-Schritt ausreichend war, eine Erhöhung der Anforderung [2,26,27]. Aufgrund

prüfung grundsätzlich der Vorzug zu geben. Es sollten tatsächlich nur die Produkte im Reinraum geprüft werden, die im Isolator aus Gründen der Gasdurchlässigkeit des Packmittels und/oder der Größe nicht untersucht werden können.

## 7.4 Lessons learned: Der Mensch macht's

Die Annahme, dass mit qualifizierten Reinräumen und Isolatoren sowie mit validierten Verfahren die Aseptik von Prozessen stets zuverlässig erreicht wird, ist fatal. Letztlich ausschlaggebend ist immer der Mensch, der mit diesen Systemen arbeitet. So ist auch bei der Prüfung auf Sterilität ein gut geschulter, motivierter Mitarbeiter, der aseptisch einwandfrei arbeitet, die wichtigste Voraussetzung für ein korrektes Testergebnis und zwar unabhängig davon, ob die Prüfung im Reinraum oder im Isolator durchgeführt wird.

Es gibt bei beiden Hintergrundumgebungen hinreichend mitarbeiterbedingte Fehlermöglichkeiten. Im Vergleich des mikrobiologischen Hygienemonitorings zwischen Reinraum und Isolator wird deutlich, dass die Häufigkeit an detektierten Mikroorganismen im Reinraum um mindestens den Faktor 10 höher liegt [15], im Isolator treten deutlich weniger Kontaminationen auf [21]. Die schlechte Nachricht ist, dass bei ca. 1:1 000 Nährmedien, die für die mikrobiologische Kontrolle im Isolator eingesetzt werden, Mikroorganismen nachgewiesen werden. Wird das Keimspektrum genauer betrachtet, so treten im Reinraum vor allem typische Keime auf, deren natürliches Habitat die menschliche Haut bzw. Schleimhaut ist (*Staphylococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Micrococcus sp.*). Zudem werden *Bacillus sp.* nachgewiesen, die ubiquitär vorkommen und in Form von Sporen aufgrund der Widerstandsfähigkeit gegenüber vielen Desinfektionsmitteln in den Reinraum gelangen können (Tab. 2).

Tab. 2. Keimspektrum des Hygienemonitorings.

	Mikroorganismus	Natürliches Vorkommen u. a.
<b>Isolator</b>		
	<i>Staphylococcus sp.</i>	Menschliche Haut und Schleimhaut
	<i>Corynebacterium sp.</i>	Menschliche Haut
<b>Reinraum</b>		
	<i>Staphylococcus sp.</i>	Menschliche Haut und Schleimhaut
	<i>Corynebacterium sp.</i>	Menschliche Haut
	<i>Micrococcus sp.</i>	Menschliche Haut, Luft
	<i>Bacillus sp.</i>	ubiquitär

Im Isolator werden ebenso *Staphylococcus sp.* und *Corynebacterium sp.* detektiert, also wiederum Mikroorganismen, die natürlicherweise auf der Haut/

Schleimhaut des Menschen zu finden sind. Dies ist auf den ersten Blick sehr erstaunlich, da diese Mikroorganismen in kurzer Zeit sehr effektiv durch den Einsatz von Wasserstoffperoxid im Isolator abgetötet werden sollten.

Die hier genannten Monitoringbefunde lassen sich auf Lücken bei der Reinigung und Desinfektion und im menschlichen Verhalten zurückführen und dies gilt gleichermaßen für den Reinraum und den Isolator.

Im Reinraum stellt die manuelle, nicht automatisierte Desinfektion von Materialien einen Unsicherheitsfaktor dar. Ob alle Oberflächen bei der Desinfektion zuverlässig erreicht werden, ob Verschmutzungen zuvor vollständig entfernt wurden und ob Einwirkzeiten eingehalten wurden, hängt vom Verhalten der Mitarbeiter ab. Gleiches gilt für die Reinigung der entsprechenden Reinraumzonen. Hinzu kommt das aseptische Verhalten des Mitarbeiters sowie die Beherrschung des Ein- und Ausschleuseprozesses. Der Mensch nimmt hier ganz entscheidend Einfluss auf den Hygienestatus seiner Umgebung und in der Folge damit auch auf das Ergebnis der Prüfung auf Sterilität.

Das ist beim Einsatz des Isolators grundsätzlich genauso. Dass im Hygienemonitoring trotz Einsatz eines validierten Dekontaminationszyklus Mikroorganismen nachgewiesen werden, zeigt eindeutig, dass es hier Dekontaminationslücken gibt (Tab. 3).

Tab. 3. Dekontaminationslücken.

Problem	Maßnahme
Hoher Bioload und Verschmutzungen der in den Isolator eingebrachten Materialien bieten Schutz bei der Dekontamination.	Reinigung und Desinfektion des Materials vor der Beladung des Isolators (z. B. Wischdesinfektion im Isopropanol-Tauchbad)
unzugängliche Stellen für Wasserstoffperoxid beim Dekontaminationszyklus (Aneinanderstellen von Proben, Faltenbildung)	sorgfältiges Beladen des Isolators, ausreichend Platz zwischen Materialien lassen; Einsatz von Ziehharmonika-Armstulpen
schlechte Dekontaminierbarkeit aufgrund der Materialbeschaffenheit	Autoklavierung und Verpackung in gut dekontaminierbare Umverpackung

Überall dort, wo Materialien aneinander stehen, wo also kein Freiraum vorhanden ist, kann Wasserstoffperoxid keine Abtötung von Mikroorganismen bewirken. Daher ist bei der Beladung des Isolators stets darauf zu achten, dass sich Materialien nicht berühren. Eine Faltenbildung des Systems aus Armstulpen und Isolatorhandschuhen kann ebenso zu Dekontaminationslücken führen. Durch den Einsatz von Ziehharmonika-Armstulpen kann hier Abhilfe geschaffen werden. Einige Materialien lassen sich aufgrund der Oberfläche nicht zuverlässig mit  $H_2O_2$  dekontaminieren. Werden diese Materialien dem Dekontaminationszyklus ausgesetzt, dann kann keine sterile Oberfläche garantiert werden. Hier

## 8.2 Auswahl des Sterilisationsverfahren

### 8.2.1 Allgemeines

Jede der im Folgenden beschriebenen Varianten gewährleistet ein Sterilitätsniveau von mindestens  $10^{-6}$  für das zu sterilisierende Produkt, jedoch sind unterschiedliche Aufwände im Rahmen der Validierung notwendig und die vorzuhaltenden mikrobiologischen Daten differieren in Art und Umfang (Abb. 3).

Grundsätzlich sind die erforderlichen mikrobiologischen Kenntnisse und damit verknüpft Aufwände umso niedriger, je höher die thermische Energie ist, die über das Sterilisationsverfahren eingetragen wird.

Der grundsätzliche Unterschied zwischen den einzelnen Ansätzen besteht im Umfang der teils temporären, teils fortlaufenden Aktivitäten, die belastbare Informationen zur mikrobiologischen Qualität des Produkts vor der Sterilisation generieren. Neben der Art und Höhe der natürlich vorkommenden Population an Mikroorganismen im Produkt (Bioburden) sind je nach Ansatz auch spezifische Kenntnisse über deren Hitzeresistenz (D-Wert, z-Wert) notwendig.

Die Auswahl des Sterilisationsprozesses entscheidet wesentlich über die Auswahl und den Umfang der Aktivitäten innerhalb der mikrobiologischen Validierung (*Microbiological Performance Qualification, MPQ*) des Sterilisationsverfahrens.

Diesbezüglich scheint die Nutzung eines Referenzverfahrens auf den ersten Blick verlockend, setzt dieses doch nur einen Bruchteil der mikrobiologischen Aufwände, wie sie im Rahmen der Entwicklung und Validierung eines alternativen Sterilisationsprozesses erforderlich sind, voraus.

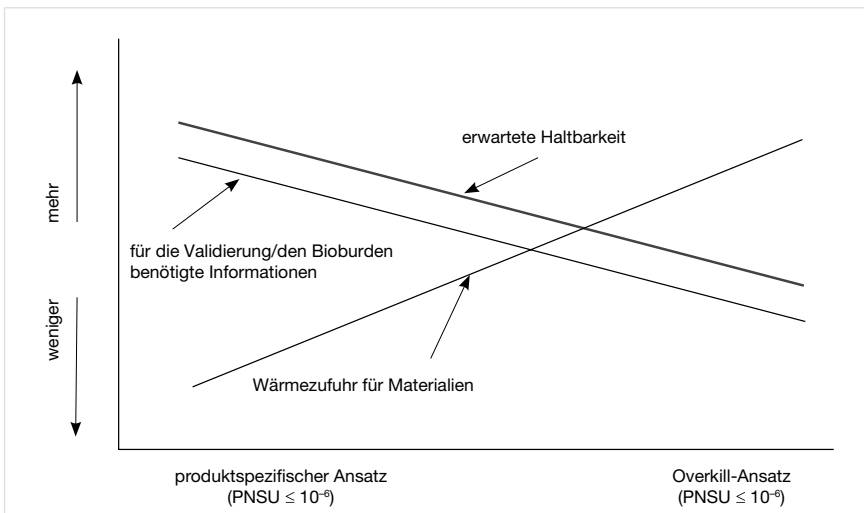


Abb. 3. Vergleich von Sterilisationsmethoden. Modifiziert nach [13].

Dennoch sind auch in diesem Fall profunde Kenntnisse der physikalischen Grundgegebenheiten des betrachteten Sterilisationsverfahrens, der Anlagenspezifika sowie der Beladungsschemata des Autoklavs und nicht zuletzt des Produkts in seinem finalen Container notwendig. Zusätzlich generiert die Anforderung, die Zieltemperaturen und Expositionszeiten in jedem Container, an jeder Position innerhalb des Autoklavs zuverlässig zu erreichen, an einigen Produkten eine deutlich höhere – ggf. zu hohe – thermische Belastung.

Dem entgegen stehen allgemein anerkannte, in den Pharmakopöen sowie internationalen Guidelines (PDA, EMA) referenzierte alternative Sterilisationsverfahren ( $F_0$ -Konzept). Dabei unterscheiden sich die Pharmakopöen in der Beschreibung der Anforderungen und des Einsatzbereichs der alternativen Sterilisationsverfahren.

Grundsätzlich sind mittlerweile in den Regularien (Ph. Eur, USP, PDA, EMA) entsprechende Konzepte für  $F_0$ -Sterilisationsprozesse akzeptiert, länderspezifisch erfordert es aber für deren behördliche Akzeptanz, neben einem entsprechend plausiblen Validierungskonzept, auch immer detaillierte Begründungen.

Die United States Pharmacopeia (USP) [2] vermittelt eine hohe Akzeptanz für alternative Sterilisationsverfahren. In der Europäischen Pharmakopöe (EP) [3] findet sich erst mit der Ausgabe 10.0 die Grundlage für die Akzeptanz alternativer Sterilisationsprozesse und den Einsatz zusätzlicher Bewertungskriterien.

Der Kerngedanke für alle nachfolgenden Aktivitäten hinsichtlich der Frage: „Was muss alles erfüllt werden, um mit größtmöglicher Sicherheit ein steriles Produkt zu erhalten?“, gilt also der Auswahl und Festlegung des Sterilisationsprozesses. Dabei sind im Minimum folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Entspricht das ausgewählte Sterilisationsverfahren hinsichtlich der Effizienz der Keiminaktivierung den Anforderungen der gültigen Regelwerke?
- Ist eine Schädigung des Sterilisiergutes ausgeschlossen?
- Liegen ausreichende Daten zur Hitzestabilität von Produkt und Packmittel vor?
- Und nicht zuletzt: Ist das gewählte Sterilisationsverfahren robust, wirtschaftlich und umweltverträglich?

Eine große Unterstützung bei der Auswahl bietet hierbei im europäisch regulierten Bereich die EMA-Leitlinie EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374 [4], die neben einem Entscheidungsbaum zur Auswahl eines Sterilisationsverfahrens Angaben zu weiteren mikrobiologischen Qualitätsparametern, wie Höhe und Zusammensetzung des Bioburden, sowie Anforderungen an die minimal zu applizierende thermische Belastung in Form von  $F_0$ -Wert und Temperatur macht (Tab. 2).

# Sachverzeichnis

<b>A</b>	
Advanced Aseptic Technology	131, 136
aseptische Prozesssimulation (APS)	32, 99
– Eingriff	108
– Standzeit	99
aseptische Verfahren	
– Prozesssimulation	144
aseptischer Prozess	
– kritische Störungen	109
– Robustheit	106
aseptisches System	134
ATMP	220
Automatic Material Handling Systems (AMHS)	63
<b>B</b>	
Bacillus atrophaeus	145
Barriersystem	
– Definition	87
– RABS	87
Bestrahlung	
– Materialveränderung	
-- Kunststoffwerkstoff	201
– Sterilisation	200
Bestrahlungsdosis	204, 211
– Polymer	201
Betastrahlen	
– Sterilisationsverfahren	
-- Wechsel	213
– Sterilisation	200
BFS	
– Abfülldauer	144
– Ausformung	
-- Behältnis	135
– Automatisierungsgrad	139
– Befüllvorgang	135
– Cycloolefin-Polymer (COP)	137
– Ethylen-Vinylalkohol-Copolymer (EVOH)	137
– Extrusionsbedingungen	137
– Extrusionsblasen	133, 142
– Extrusionsprozess	
-- Validierung	142, 145
– Filtervalidierung	144
– Formwerkzeuge	136
– Füllhorn	136
– Füllposition	135
– geschlossener Schlauch	137
– Heißmesser	134
– Kopfbacke	135
– Kopfbereich	135
– Polyethylen	137
– Polyethylenterephthalat-Polymer (PET)	137
– Polymer	
-- Barriereigenschaften	137
-- Dampfdurchlässigkeit	137
-- Endotoxinbelastung	142
-- Granulat	133, 137, 142
-- Sauerstoffdurchlässigkeit	137
-- Schlauch	134
– Polypropylen	137
– Primärbehältnis	142
– Rotary Type	136, 142f
– Rotations-Anlage	136
– Shuttle-Type	143
-- kritische Zone	143
– stabile Prozessfenster	144
BFS-Abfüllung	
– Ampullenstreifen	150
– Augen-, Ohren-, Nasentropfen	150
– Einmal-Dosen-Ampulle	150
– Konservierungsstoffe	150
– Unit-Dose-Ampulle	150
BFS-Anlage	
– Betriebskosten	139
– Designphase	141
– Investition	139
– Kompaktheit	139
– Luftdusche, integrierte	142
– Pharma 2020	151
– Qualifizierung	141
-- spezielle Anforderungen	141
– Validierung	141

BFS-Produktion		Druckkaskadenkonzept	24
- Ansatzgröße	139	Dry Fog	66
- Contract Manufacturing	151	<b>E</b>	
BFS-Prozess	133	Elektronenbeschleuniger	204
- Intervention	144	- Sicherheitsstandards	214
- Validierung	143	Elektronenbestrahlung	201, 203f, 211, 215
BFS-Technologie		- Sterilisation	200f
- Hansen	133	Endotoxin	18, 44
- Vorteile	139	Environmental Monitoring	
Bio-Dekontamination	64, 78		15f, 21, 23, 25f, 30ff
bioburden	206	Equipment	15, 21
- average level	201	- CIP/SIP	30
- overall average	208	Ethylenoxid	
Biofilm	45	- Begasung	200
Bioindikator	198, 203	Ethylenoxidgas (EtO)	202
Blow-Fill-Seal-Technologie	28, 30, 131, 133	EtO-Sterilisation	203
Bulklösung	44	EU-GMP-Leitfaden	
<b>C</b>		- Annex 1	14
Computational Fluid Dynamics (CFD)	134	Exotoxin	18
Contamination Control Strategy (CCS)		<b>F</b>	
	14, 42, 96	Filter Fan Unit (FFU)	89
- Aufbau	21	- Dichtigkeit	92
- Erstellung	19	- Funktionalität	92
-- Risikobewertung	20	- Luftgeschwindigkeit	92
- ganzheitlicher Ansatz	16	First-Air-Prinzip	94, 105
- Kontrollelemente	22	FMEA	28
C <sub>pk</sub> -Wert	144	Form-Fill-Seal	28, 30
<b>D</b>		Formwerkzeug	134
Dekontamination		Freigabe	
- biologische	64, 78	- dosimetrische	201
- Wasserstoffperoxid-	67	<b>G</b>	
Dekontaminationslücke	165	Gammabestrahlung	201, 203f, 211, 254
Dekontaminationsverfahren		- Anlage	204f
- Gas		- Sicherheitsstandards	214
-- Vergleich	64	- Sterilisation	200
Dekontaminationszyklus		Gasdekontaminationsverfahren	
- H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -	68	- Vergleich	64
Desinfektion		genetisches Material	220
- RABS-Innenraum	89	<b>H</b>	
Desinfektionsschritt		H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -Dekontaminationszyklus	68
- vorbereitender	164	HACCP	
Dose Mapping	209	- Analyse	34
Dosimeter	216	- Entscheidungsbaum	36
Dosimetrische Validierung	209	Handschuheingriff	
Druckdifferenz		- Positionierung	105
- RABS			
-- Überströmprinzip	89		



HEPA-Filter	24f, 87	<b>M</b>	
– Wartung/Instandhaltung	25	Manufacturing Execution System (MES)	79
Hygienemonitoring		Mastersolution	
– mikrobiologisches	158	– biologische	198
<b>I</b>		– physikalische	199
In-vitro-Transfektion	220	Media Fill	31, 51
Infusionslösungen	149	Medizinprodukt	205, 214
Isolator	54, 160	– Sterilisationsverfahren	203
– Alarmmanagement	83	– Sterilität	200
– Designanforderungen	75	– Validierung	
– Desinfektion	26	– anwendungstechnische	211
– Entscheidungskriterien	218	Mikrobiologische Validierung	206
– Kontaminationsrisiken	24	– Methode $VD_{max}^{25}$	207f
– Qualifizierung	26	– Methode Verfahren 1	207f
– Reinigung	26, 73	– Methode Verfahren 2	208
– Routinebetrieb	82	– Verfahrensübersicht	209
– Sterilisation	26	Mikroorganismen	
– Steriltest-	58	– Bestrahlung	200
– Vorteile	161	Mock-up	62
– Wartung und Instandhaltung	26	Monitoring	
– Zytostatika	58	– Environmental Monitoring	31f
Isolatorprüfung	161f	– Isolatoranlage	78
<b>K</b>		– mikrobiologisches	96, 109, 159f, 162, 164
Kobaltisotop $^{60}Co$	205	mRNA	220
Kontamination	17f, 28	<b>N</b>	
– extrinsisch/intrinsisch	18	Nebelgenerator	
– inhärent	18	– Strömungsvisualisierung	94
– Kreuz-	18	<b>P</b>	
– Risikominimierung	14	Partikel	97
Kontaminationskontrolle	14, 23	Partikelmonitoring	31
– BFS	143	Partikelzähler	98
Kontaminationskontrollstrategie	17	pDNA	220
Kontaminationsrisiko	14, 21, 27, 29	Personal	21, 27f
– 6M-Faktoren	34	– Kontaminationskontrolle	15
– Personal	23	– maximale Personenanzahl	25
Kreuzkontamination	18, 105	– Personalfluss	28
Kunststoffwerkstoff		– Personalqualifikation	28
– Bestrahlung		– Umkleidekonzept	28
– Materialveränderung	201	Polymer	
<b>L</b>		– Bestrahlungsdosis	201
Laminar-Flow-Einheit	89	Prion	18
Lastenheft	219	Process Challenging Devices (PCD)	203
Lipid Nano Particles (LNP)	220	Produktionsanlage	
Luftströmung		– Qualifizierung	26
– unidirektionale	24, 89, 94, 104	– Reinigung, Desinfektion, Sterilisation	26
– Turbulenzen	94	– Wartung und Instandhaltung	26
Luftströmungssimulation	134	Produktionsprozess	15, 21, 29
Luftversorgung	24	– CCS	29

- Produktionsschritte und Kontrollen	29	-- mikrobiologisches	96
- Sterilisation, Lyophilisation und Depyrogenisierung	29	Referenzzyklus	199
- SUS	29	Reinraum	159
Produktqualität	212	- Entscheidungskriterien	218
Propionibacterium acnes	166	- Kontaminationsrisiko	24
Prozesslandkarte	218	- Vorteile	161
Prozesssimulation		Reinraumklassen	51
- aseptische Verfahren	144	- Strömungsmodelle	73
Prozessvalidierung		Reinraumklasse A	
- BFS	144	- Partikelanforderungen	
PUPSIT	30	-- Einhaltung	97
Pyrogen	17, 18	- RABS	101
<b>Q</b>		Reinraumklasse B	
Qualifizierung	80	- Partikelanforderungen	
- BFS-Anlage	141	-- Einhaltung	97
-- spezielle Anforderungen	141	Reinraumprüfung	161f
- RABS	91	Restricted Access Barrier System (siehe RABS)	52, 57, 87
- Versorgungsmedien	27	Revalidierung	212
- Zweit-	212	- Medizinprodukt	212
Qualitätskontrolle	16, 19, 21f, 32f	Risikoanalyse	218
- Ausgangsmaterialien	33	Risikobewertung	33
- Freigabeprüfungen	33	Rohdaten	
- Inprozesskontrollen	33	- Strömungsvisualisierung	95
Qualitätssystem		Röntgenstrahlung	
- pharmazeutisches	23	- Sterilisation	200
Quality by Design (QbD)	62	<b>S</b>	
Quality Risk Management (QRM)	14, 143	SAL (Sterility Assurance Level)	143, 163, 200, 204
<b>R</b>		Shuttle Type	
RABS	52, 57, 87	- BFS Shuttle Type	134
- Design	103	Single-Use-Komponenten	134
- Design-Einbauten	104	Single-Use-System	15
- Desinfektion	26, 100	Sorptionsverhalten	
- Entscheidungskriterien	218	- H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	69
- geschlossener		Standzeit	
-- Intervention	91	- APS	99
- Kontaminationsrisiken	24	statistische Methoden	144
- Kontaminationsschutz		sterile Produkte	212
-- Innenraum	89	Sterilfiltration	28, 30
- kritische Störung	101	- BFS	144
- offener		Sterilherstellung	55
-- Kontaminationsrisiko	91	Sterilisation	
- Planung	103	- Betastrahlen	200
- Qualifizierung	26, 91	- chemisches Verfahren	200
- Reinigung	26, 100	- chemische	
- Reinraumklasse A	101	-- Ethylenoxidgas	202
- Sterilisation	26	- Dienstleister	200, 212, 214
- Typen	89		
- Überströmprinzip	87		
- Umgebungsmonitoring	102		

- Elektronenstrahlen	200f	<b>V</b>	
- Ethylenoxid-Begasung	200	Validierung	80, 98, 201, 214
- Gammastrahlen	200f	- anwendungstechnische	211
- Röntgenstrahlung	200	- BFS-Anlage	141
- Strahlen-	200	- BFS-Prozesse	143
- terminale		- BFS-Extrusionsprozess	145
-- Bestrahlung	200	- dosimetrische	209
- Validierungsprozess	201	- Filter-	
Sterilisationsmethode		-- BFS	143
- Auswahl	203	- mikrobiologische	206
Sterilisationsprozess	200, 203, 212	- Revalidierung	212
Sterilisationsverfahren	200, 214	- Schritte	212
- Auswahl	174	- Strahlensterilisation	205
- Medizinprodukt	212	- Transport-	212
- Wechsel	212	- Verfahrens-	212, 214
Sterilität	199	- Verpackung	212
Sterility Assurance Level (SAL)		Validierungsprozess	
	145, 163, 200, 204	- Strahlensterilisation	205
Steriltestisolator	58	Vektor	
Strahlenenergie	211	- viraler	220
Strahlensterilisation	201f, 214	Verfahren	
- Validierung	205	- chemisches	
Strömungsgeschwindigkeit		-- Sterilisation	200
- Messung	93	Verfahren $VD_{max}^{15}$	207
Strömungsmodelle		Verfahren $VD_{max}^{SD}$	207
- Reinraumklassen	73	Verfahrensvalidierung	212, 214
Strömungsvisualisierung	92, 94	Verifikationsdosis	206
- Nebelgenerator	94	Verpackungvalidierung	212
- Rohdaten	95	Versorgungsmedien	21, 27
<b>T</b>		- Kontaminationskontrolle	15
Takt-Anlagen		- Qualifizierung	27
- BFS	134	- Monitoringprogramm	27
terminal sterilisierte Produkte	149	- Wartung und Instandhaltung	27
Testergebnis		<b>W</b>	
- falsch negativ	157	Wasser für Injektionszwecke (WFI)	44
- falsch positiv	158, 163	Wasserstoffperoxid	65
Transportvalidierung	212	<b>Z</b>	
Turbulenzen		Zonenkonzept	
- Luftströmung		- Kontaminationsrisiken	24
-- unidirektionale	94	Zweitqualifizierung	212
<b>U</b>		- Ausfallrisiko	212
Überströmprinzip		- Lieferkette	212
- Druckdifferenz	89	- Medizinprodukt	212
- RABS	87	Zyklusentwicklung	71
Umgebungsmonitoring		Zytostatikaisolator	58
- mikrobiologisches	96		
- RABS	102		
URS	141, 219		