

# Inhalt

Vorwort	.....	5
<b>1 Einleitung</b>		
Frank Stieneker	.....	12
<b>2 Contamination Control Strategy (CCS)</b>		
Martin Müllner	.....	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>		
Katja Weiß	.....	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 Pro- duktion	.....	47
3.2 Praxisbeispiel Hygienemonitoring	.....	52
<b>4 Aseptische Produktion im Isolator</b>		
Josef Ortner	.....	54
4.1 Einleitung	.....	54
4.1.1 Reinraumlösungen oder Isolorteknik	.....	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</b>	<b>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	Strömungvisualisierungen	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</b>	<b>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</b>	<b>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 Sterilisationsverfahrens	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</b>	<b>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