

# 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

## **5 Aseptische Produktion im Restricted Access Barrier System (RABS)**

<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 Chargenabschluss- monitoring 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 Validie- rung	.....	141
6.3.2	Spezielle Qualifizierungsanforderungen an BFS-Anla- gen	.....	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 Deutsch- land – 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 Inkulationshöhe	..... 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			