

SWISS PHARMA

Herstellung
steriler Produkte
Qualitätsstandards
Standard Operating Procedures
ETH Zürich / Universität Basel
Wintersemester 1991/92

6-S/1992

Swiss Review for the Pharmaceutical Industry
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica
Revista suiza para la industria farmacéutica
Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie

European Harmonization Consequences for the Pharmaceutical Marketing: Child Resistant Packaging - A Problem for the Common Market?

The European Proprietary Medicines Manufacturers' Association (AESGP),
Symposium, Bonn (Germany), January 18, 1990

Proceedings published in SWISS PHARMA 3a/1990
Table of Contents

Editorial

**European Harmonization - Consequences for
the Pharmaceutical Marketing: Child Resistant
Packaging - A Problem for a Common Market?**

- H. Schmidgall, St. Gallen (CH)

Papers from Germany (in German)

**Regulationen über kindergesicherte
Verpackungen in der Bundesrepublik
Deutschland**

- G. Kreutz, Berlin (D)

**Wie werden kindergesicherte Verpackungen in
Deutschland getestet?**

- R. E. R. Gädeke, Staufen/Br. (D)

**Erfahrungen in Deutschland mit
kindergesicherten Verpackungen:
Der Standpunkt des Herstellers**

- G. K. Kaliwoda, Bad Vilbel/Dortelweil (D)

Papers from the United Kingdom (in English)

**The British System of Child Resistant
Packaging: Legislation and Standards**

- P. L. Rennison, London (GB)

**Accidental Poisoning in the United Kingdom:
A Survey**

- H. M. Wiseman, London (GB)

**How to Reach European Harmonization with
Child Resistant Packages? ISO Proposals**

- N. Smith, Manchester (GB)

**How to Reach European Harmonization with
Child Resistant Packages: Material Standards**

- C. Scaife, Humberside (GB)

**Child Resistant Packages: A European
Perspective**

- Sh. Kelly, London (GB)

Order

Please send _____ copy(ies) SWISS PHARMA 3a/90 à sFr. 50.- plus postage to:

Name _____

Company _____

Address _____

Date _____

Signature _____



Bei der Herstellung pharmazeutischer Produkte stellt die Sterilfiltration mit Membranfiltern bei gleichzeitigem Erhalt der Wirkstoffkonzentration einen zentralen Prozeßschritt dar, um die Qualität des Produktes abzusichern.

Dies ist nur ein Beispiel für Problemlösungen, die die Sartorius-Separationstechnik in Jahrzehnten zu einem kompetenten Partner der Pharmazeutischen Industrie und der Biotechnologie in Forschung, Qualitätssicherung und Produktion gemacht haben. In gleicher Weise sind wir der Medizin ein erfahrener Partner für die Blutfiltration.

Das Qualitätssicherungssystem der Sartorius AG ist focussiert auf die spezifischen Anforderungen unserer Kunden, und daher sind

WHO-Richtlinien
FDA- Guidelines
GMP-Regulations
EC- Standards
PIC- Convention

– um nur einige zu nennen – für uns nicht nur Vorschriften, sondern seit Jahren gelebte Praxis.

Sartorius liefert nicht nur Membranfilter, sondern wir erarbeiten mit Ihnen gemeinsam optimale Problemlösungen und unterstützen Sie bei der Produktvalidierung.

Seit mehreren Jahren wird unsere Produktion und Qualitätssicherung von den nationalen GMP-Behörden auditiert, und wir verfügen über GMP-Zertifikate für unsere Produkte zur Sterilfiltration. Entsprechend den Vorschriften für Lieferantenaudits werden wir ständig von Experten unserer internationalen Kunden inspiziert, und wir sind stets dankbar für Hinweise zur weiteren Verbesserung unseres Qualitätssicherungssystems.

Als besondere Bestätigung unserer Arbeit haben wir die Erteilung des DH-Zertifikate for sterile medical devices empfunden. Die Sartorius AG arbeitet nach den Prinzipien der ISO 9000–9004, und die Zertifizierung unserer Göttinger Entwicklungs-

Produktions- und Qualitätssicherung nach ISO 9001 wird 1993 abgeschlossen sein.

Wir arbeiten nach der Leitlinie:

Qualitätssicherung heißt die Erfüllung der Anforderungen, die zu dauerhaft partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit unseren Kunden führen.

Sartorius AG
Geschäftsbereich
Gleitlagertechnik
Weender Landstr. 94–108
Postfach 3243
3400 Göttingen
Telefon (0551) 308-0
Telex 96723
Telefax (0551) 308289

Das Qualitätssicherungssystem

sartorius

Preventive Medicine: The Contribution of Pharmaceuticals to Better Health

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)
15th IFPMA Assembly, London (UK), 19 - 21 September 1990

Proceedings published in SWISS PHARMA 11a/1990
Table of Contents

Opening Remarks

- P. Joly, Roussel-Uclaf (F)

Welcoming Remarks

- D. J. R. Farrant, Glaxo PLC, London
(GB)

Opening Remarks

- V. Bottomley, Department of Health,
London (GB)

Progress Report on the Activities of the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)

- Dr. R. B. Arnold, Executive Vice
President IFPMA, Geneva (CH)

Keynote Address

- Prof. G. Teeling Smith, Office of Health
Economics, London (GB)

Coronary Artery Disease

- Prof. W. B. Kannel, Boston University,
Framingham, (USA)

Hyperlipidemia - Prevention and Treatment

- Prof. P. Schwandt, Ludwig-Maximilians-
Universität, München (D)

Prevention of Ocular Diabetic Complications by Aldose Reductase Inhibitors

- P. F. Kador, National Eye Institute,
Bethesda (USA)

Women's Health

- Dr. Doreen Rothman, Department of
Health, London (GB)

Infection à VIH de la mère à l'enfant

- Prof. C. Griscelli, Hôpital Necker
Enfants-Malades, Paris (F)

Aids

- Prof. T. M. Jones, The Wellcome
Foundation Ltd., Beckenham (GB)

Maladie d'Alzheimer

- Prof. J.-L. Signoret, Clinique des Malades
du Système Nerveux, Paris (F)

Summary

- Sir Paul Girolami, Glaxo Holdings,
London (GB)

Closing Remarks

- P. Joly, Roussel-Uclaf (F)
- E. L. Step, Eli Lilly and Company,
Indianapolis, (USA)

Order

Please send _____ copy(ies)
SWISS PHARMA 11a/90 à sFr. 50.- plus postage

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
Seestrasse 5, Postfach, CH-8700 Küsnacht ZH
Tel. 01 911 00 55, Fax 01 910 95 95

Name _____

Company _____

Address _____

Date _____

Signature _____

INHALT

Impressum 4

SWISS PHARMA 6-S/1992
 Herstellung steriler Produkte
 Qualitätsstandards
 Standard Operating Procedures

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
 Departement Pharmazie

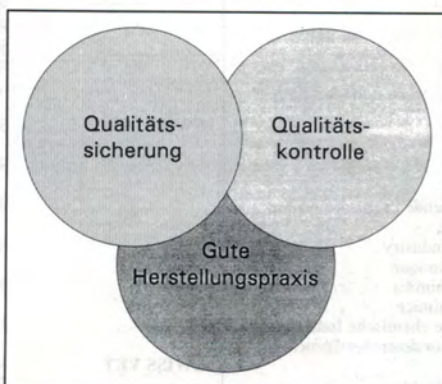
Universität Basel
 Pharmazeutische Fakultät

Leitung
 PD Dr. Hans W. Schmid

Editorial 7

Qualitätsstandards und Standard Operating Procedures für die Herstellung steriler Produkte
 – H. W. Schmid, Zürich 7

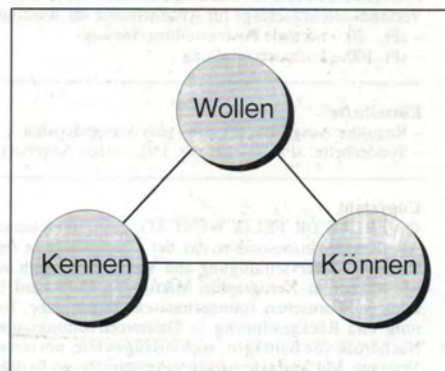
Beiträge 9



Qualitätsstandards für die Herstellung steriler Pharmazeutika
 – St. Marrer, Basel
 – J. B. Petermann, Hettlingen 9

Validierung von Reinräumen zur Produktion steriler Arzneimittel

– M. J. Kirsch, St. Gallen
 – A. W. Humm, Basel
 – W. Lanz, Stein AG
 – B. W. Baumann, Zug
 – I. Steinsträsser, Zürich 17



Personal am reinen Arbeitsplatz

– H. Moll, Ittigen
 – A. Müller-Bachmann, Speyer (D)
 – A. Schrott, Zürich
 – St. Wacker, Basel 23

Validierung steriler Herstellungsprozesse: Sterilisation, aseptische Herstellung, Dichtigkeit

– I. Steinsträsser, Zürich
 – B. W. Baumann, Zug
 – A. W. Humm, Basel
 – M. J. Kirsch, St. Gallen
 – W. Lanz, Stein AG 29

Eingangs- und Endkontrollen bei der Sterilproduktion

– C. Thomasin, Zürich
 – A.-M. Müller, Agno
 – B. Winiger, Genève 38

Swiss Review for the Pharmaceutical Industry
 Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
 Rivista svizzera per l'industria farmaceutica
 Revista suiza para la industria farmacéutica
 Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie

Verlag, Redaktion, Inseratenverwaltung

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
 Seestrasse 5
 Postfach
 CH-8700 Küsnacht ZH
 Telefon 01/911 00 55
 Telefax 01/910 95 95 *Verlag/Redaktion*
 01/910 60 80 *Inserate/Abonnemente*

Inseratarif

Zur Zeit gilt der Inseratarif vom 1. Oktober 1992

Redaktion

Dr. rer. publ. Felix Wüst
 Elisabeth Rathgeb-Parzer, lic. phil. II

Abonnemente

Jahresabonnemente für alle aufgeführten Titel je sFr. 100.- (Schweiz)
 Versandkostenzuschläge für Abonnemente ins Ausland:
 - sFr. 20.- normale Postzustellung/Seeweg
 - sFr. 100.- Luftpostzustellung

Einzelhefte

- Reguläre Ausgaben: sFr. 20.- plus Versandkosten
 - Sonderhefte: sFr. 50.- bis sFr. 150.- (nach Angebot) plus Versandkosten

Copyright

© VERLAG DR. FELIX WÜST AG, CH-8700 Küsnacht ZH
 Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, beim Verlag, Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, in allen Formen wie Mikrofilm, Xerographie, Mikrofiche, Mikrocassette, Offset usw. sowie durch Film, Funk und Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art, Einspeicherung und Rückgewinnung in Datenverarbeitungsanlagen aller Art sind verboten. Nachdruck von Beiträgen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages. Mit Verfassernamen gekennzeichnete Beiträge stehen ausserhalb der Verantwortung der Redaktion. Sie geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder.

Druck: Lang Druck AG, Sägemattstrasse 11, CH-3097 Liebfeld/Bern

Im VERLAG DR. FELIX WÜST AG erscheinen nachstehende Fachzeitschriften:

SWISS CHEM

Swiss Review for the Chemical Industry
 Revue Suisse pour l'industrie chimique
 Rivista svizzera per l'industria chimica
 Revista suiza para la industria química
 Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 90% in deutscher Sprache)

SWISS PLASTICS

Swiss Review for the Plastics Industry
 Revue suisse pour l'industrie des matières plastiques
 Rivista svizzera per l'industria delle materie plastiche
 Revista suiza para la industria de los materiales sintéticos
 Schweizerische Zeitschrift für die Kunststoffindustrie
 Offizielles Organ des Kunststoff-Verbands Schweiz (KVS)
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 90% in deutscher Sprache)

SWISS MATERIALS

Swiss Review for Materials Technology
 Revue suisse pour la technique des matériaux
 Rivista svizzera per la tecnica dei materiali
 Revista suiza para técnica del material
 Schweizerische Zeitschrift für Materialtechnik
 (Sechs Ausgaben pro Jahr; 80% in deutscher Sprache)

SWISS FOOD

Swiss Review for the Foodstuffs Industry
 Revue suisse pour l'industrie alimentaire
 Rivista svizzera per l'industria alimentare
 Revista suiza para la industria alimenticia
 Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 90% in deutscher Sprache)

SWISS BIOTECH

Swiss Review for Biotechnology
 Revue suisse de biotechnologie
 Rivista svizzera di biotecnologia
 Revista suiza de la biotecnología
 Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
 Informationsorgan des Schweizerischen Koordinationsausschusses für Biotechnologie (SKB)
 (Sechs Ausgaben pro Jahr; 50% in englischer Sprache)

SWISS CONTAMINATION CONTROL

Swiss Review for Contamination Control Technology
 Revue suisse pour la prévention de la contamination
 Rivista svizzera per il controllo della contaminazione ambientale
 Revista suiza para el control de la contaminación ambiental
 Schweizerische Zeitschrift für Reinraumtechnik
 Offizielles Organ der Schweizerischen Gesellschaft für Reinraumtechnik (SRRT)
 (Sechs Ausgaben pro Jahr; 80% in deutscher Sprache)

SWISS PHARMA

Swiss Review for the Pharmaceutical Industry
 Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
 Rivista svizzera per l'industria farmaceutica
 Revista suiza para la industria farmacéutica
 Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 80% in deutscher Sprache)

SWISS MED

Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
 Revue suisse de médecine et de technique médicale
 Rivista svizzera di medicina e tecnica medica
 Swiss Review for Medicine and Medical Technique
 Revista suiza de medicina y técnica médica
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 90% in deutscher Sprache)

SWISS DENT

Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
 Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
 Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva e terapeutica
 Swiss Review for Preventive and Therapeutic Odontology and Stomatology
 Revista suiza de odontología y estomatología preventiva y curativa
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 90% in deutscher Sprache)

SWISS VET

Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
 Revue suisse de médecine vétérinaire
 Rivista svizzera di medicina veterinaria
 Swiss Review for Veterinary Medicine
 Revista suiza de medicina veterinaria
 Mit GST-Bulletin, Offizielles Organ der Gesellschaft Schweizerischer Tierärzte (GST)
 (Zwölf Ausgaben pro Jahr; 90% in deutscher Sprache)

MAKE OR BUY?

Eine klassische betriebswirtschaftliche Frage. Gerade heute, wo wegen nationaler Vorschriften und zunehmenden Wettbewerbs flexible Produktionsmöglichkeiten gefragt sind. Deshalb lohnt es sich, unser Angebot, die Auftragsherstellung, zu nutzen. Denn die Anforderungen an eine kostengünstige und **GMP-gerechte Arzneimittelproduktion** bedeuten oft einen so hohen technologischen und finanziellen Aufwand, daß sich für viele Pharmaunternehmen die eigene Produktion nicht mehr rentiert. Für sie übernehmen wir die Auftragsherstellung in **allen Darreichungsformen**. Von der Ampulle über Dragees und Tabletten bis hin zu Salben und Gels. Nach den GMP-Richtlinien der WHO und in höchster Produktqualität. Wir liefern heute Auftragsprodukte und eigene Marken in über 50 Länder der Welt, an viele bekannte Namen der Pharmaindustrie. Unser Service umfaßt das komplette Spektrum der Arzneimittelproduktion, von der Beratung über die galenische Entwicklung bis hin zum Verpackungsdesign. Testen Sie uns – in Flexibilität, Know-how und Produktionsstandard!



Wir produzieren Arzneimittel in fast allen Darreichungsformen, z. B. Ampullen und Vials, Tabletten und Dragees, Sirupe, Tropfen, Salben und Gels.



WEIMER PHARMA GMBH · Postfach 24 54
Im Steingerüst 30 · W-7550 Rastatt 1

Tel.: 072 22/5 04-131 od. 135 · Fax: 072 22/5 24 78

DIE SCHWEIZER CHEMIE

Bildberichte, Ansprachen usw. der Generalversammlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI) von 1979 bis 1991
Mit einem Editorial von Dr. Andres F. Leuenberger (Basel), Präsident der SGCI

Aus der Amtszeit der nachstehend aufgeführten Präsidenten der SGCI:

Dr. Alfred Hartmann (Roche)
Dr. Marc Moret (Sandoz)
Dr. Albert Bodmer (Ciba-Geigy)
Dr. Andres F. Leuenberger (Roche)

Was bewegte die Schweizer Chemie in den Jahren 1979 bis 1991?

- | | |
|------|--|
| 1979 | Die Schweizer Chemie im Spannungsfeld zwischen Ökologie und Wirtschaftlichkeit |
| 1980 | Produktehaftpflicht |
| 1981 | Die Schweiz im europäischen Freihandelssystem |
| 1982 | 100 Jahre Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie (1882 - 1982) |
| 1983 | Chemische Industrie und öffentliche Meinung |
| 1984 | Umweltschutz und Energiefragen in der schweizerischen chemischen Industrie |
| 1985 | Protektionismus - behördliche Intervention im Bereich Pharmazeutika - Erosion des Patentschutzes
Der Innovationswettbewerb zwischen Europa, den USA und Japan |
| 1986 | Von der Gesetzgebung zum Vollzug: Bewährungsprobe für das Umweltschutzgesetz |
| 1987 | In der Schweiz und in Europa: Die Chemie in einem schwieriger gewordenen Umfeld |
| 1988 | Die Pharmaindustrie vor aussenwirtschaftlichen Herausforderungen |
| 1989 | Die chemische Industrie: Partner in der Umweltschutzpolitik |
| 1990 | Zur Funktion der SGCI und zum Umfeld ihres Wirkens
Folgerungen für die zukünftige Arbeit |
| 1991 | Marktkonforme Instrumente im Umweltschutz
Die neunziger Jahre - ein Jahrzehnt der wirtschaftlichen und politischen Entscheidungen für die Schweiz |

Bestellung

Senden Sie uns ___ Ex. des Sammelbandes «SGCI/SSIC»
(300 Seiten, broschiert) SWISS CHEM 1-S/92
à sFr. 150.-- plus Versandkosten

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
Seestrasse 5, Postfach, CH-8700 Küsnacht ZH
Telefon 01 911 00 55, Telefax 01 910 95 95

Vorname/Name: _____

Strasse: _____

PLZ/Ort: _____

Datum/Unterschrift: _____

Qualitätsstandards und Standard Operating Procedures für die Herstellung steriler Produkte

*PD Dr. Hans W. Schmid, Departement Pharmazie,
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH), CH-8092 Zürich*



Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des Nachdiplomseminars «Qualitätsstandards und Standard Operating Procedures für die Herstellung steriler Produkte», Wintersemester 1991/92, der ETH Zürich, Departement Pharmazie, und der Universität Basel, Pharmazeutische Fakultät.

Die Bestrebungen, die Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität von Arzneimitteln weltweit zu harmonisieren, haben den Anstoss gegeben, auch im Bereich der Ausbildung in verschiedenen Gebieten Vorschriften und Standards zu analysieren und in vergleichenden Studien zu bewerten. Die erste Fortbildungsveranstaltung, organisiert durch das Departement Pharmazie der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich und die Pharmazeutische Fakultät der Universität Basel im Wintersemester 1991/92, hat sich mit dem Thema «Qualitätsstandards und Standard Operating Procedures für die Herstellung steriler Produkte» befasst. Das Ziel des Fortbildungskurses umfasste das Aufzeichnen des techni-

schen Standes und der absehbaren Entwicklungsmöglichkeiten, das Abwägen der behördlichen Forderungen im Vergleich mit dem neuesten industriellen technischen Stand und das Ausarbeiten von Vorschlägen für entsprechende Qualitätsstandards.

Vierzehn Teilnehmerinnen und Teilnehmer haben während des Wintersemesters 1991/92 in drei streng nach den Regeln des Projektmanagements geführten Projektgruppen an verschiedenen Seminartypen Themen bearbeitet und vorgestellt, die im Sonderheft SWISS PHARMA 6-S/1992 veröffentlicht werden. Für die Beurteilung der Standards und Verfahren haben sich erfreulicherweise eine Anzahl Experten von Behörden, Industrie und Spitalapotheke zur Verfügung gestellt, die mit ihrer breiten Erfahrung und ihren fachlichen Kenntnissen zur erfolgreichen Bewältigung der Aufgabe massgeblich beigetragen haben.

Die Semesterarbeiten wurden zudem anlässlich eines Symposiums an der ETH Zürich am 9. April 1992 einem grösseren Interessentenkreis vorgestellt. Die Vorbereitung der Referate und des Symposiums sowie der Publikationen forderte die Teilnehmer in didaktischer sowie redaktioneller Hinsicht heraus, komplexe Aufgaben in übersichtlicher und gut verständlicher Form darzustellen. Mit dieser Fortbildungsveranstaltung, an der Teilnehmer aus der Industrie, von Behörden und Hochschulen mitwirkten, wurden Aufgaben und Probleme von verschiedenen Blickwinkeln angegangen und Lösungen erarbeitet, die den internationalen Anforderungen gerecht werden. Damit konnte auch ein Beitrag für die weltweiten Harmonisierungsbestrebungen geleistet werden.

PD Dr. Hans W. Schmid

Departement Pharmazie
Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich

Self Medication - The Challenge of a Changing Environment in Europe

The European Proprietary Medicines Manufacturers' Association (AESGP)

26th Annual Meeting, Brussels, Belgium, June 27 - 29, 1990

Proceedings published in SWISS PHARMA 5a/1990

Table of Contents

Welcome from the President

- Dr. H. Schmidgall, Brussels (B)/Bühler (CH)

Kurzfassung der Festansprache

- Dr. M. Bangemann, Brussels (B)

Welcome from Belgium

- W. Claes, Brussels (B)

Begrüßung durch das Europäische Parlament

- U. Schleicher, Bonn (D)

The Changing Face of Health Care

- Dr. E. Nelson, Epson (GB)

1st Session: Marketing of OTC Medicines in Europe

Chairman's Introduction

- F. Sauer, Brussels (B)

How will National Reviews Affect European Marketing Authorization?

- Prof. Ch. Caulin, F. de Cremiers, Paris (F)

Stand und Perspektiven der Selbstmedikation in der DDR

- Dr. H. Möller, Berlin (D)

Drug Authorization from a Marketing Point of View

- Dr. K. Schmidt-Menschner, Leverkusen (D)

European Licensing from the Viewpoint of a National Company - The Spanish Example

- A. Esteve, Barcelona (E)

Does "Passport to Europe" work?

- S. Kelly, London (GB)

2nd Session: The Self-Care Concept: Benefits and Needs

Self-Care and its Contribution to the Total Health Care - The Hungarian Experience

- Dr. F. Endrényi, Budapest (H)

Self-Medication in Eastern Europe

- Dr. M. Schaefer, Berlin (D)

Marketing Authorization for Vitamin and Mineral Supplements - The WHO Viewpoint

- I. Lunde, Copenhagen (DK)

The Importance of Health Care Products in the Field of Prevention

- Dr. J. Reimann, Grosshesselohe/München (D)

The Popularization of Health

- Prof. L. S. Levin, New Haven (USA)

3rd Session: Advertising - To Inform or to Communicate?

Chairman's Introduction

- N. Schmidt, Frankfurt a .M. (D)

How far can Advertising be used to inform?

Prof. H. M. Kepplinger, Mainz (D)

How much can be communicated through Advertising?

- G. Mitra, London (GB)

The Complementary Roles of Advertising and Package Information - AESGP Policy

- Dr. H. Cranz, Brussels (B)

Chairman's Summary

- N. Schmidt, Frankfurt a. M. (D)

4th Session: The Role of Advertising - Prejudice and Reality

Chairman's Introduction

- Dr. G. Livraghi, Milan (I)

Facts and Figures on OTC Advertising

- W. Quaeqhaegens, Brussels (B)

Access to all Media - A Must for OTC Medicines

- R. J. Isacson, Brussels (B)

Monitoring of OTC Advertising

- N. P. Clemencin, Gaillard (F)

Chairman's Conclusion

- Dr. G. Livraghi, Milan (I)

27^e assemblée annuelle de l'AESGP - Le Consommateur Européen et la Médication Familiale (Thème des travaux aux congrès de Cannes, France, du 2 - 4 juin 1991)

- H. Lanrezac, Paris (F)

AESGP 26th Annual Meeting: Closing Remarks

- Dr. H. Schmidgall, Brussels (B)/Bühler (CH)

Order

Please send _____ copy(ies)
SWISS PHARMA 5a/90 à sFr. 50.- plus postage

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
Seestrasse 5, Postfach, CH-8700 Küsnacht ZH
Tel. 01 911 00 55, Fax 01 910 95 95

Name _____

Company _____

Address _____

Date _____

Signature _____

Qualitätsstandards für die Herstellung steriler Pharmazeutika

Stephan Marrer*, Josef B. Petermann

Die ersten Leitfäden der Good Manufacturing Practice (GMP) stammen aus den siebziger Jahren. Seither wurden die meisten GMP-Regelungen überarbeitet und aktualisiert. Im ersten Teil dieses Beitrages werden die aktuellen EC- und PIC-GMP-Leitfäden sowie der ergänzende Leitfaden für die Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte diskutiert. Der wichtigste Unterschied zwischen dem Leitfaden der European Community (EC) und jenem der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) betrifft Regelungen bezüglich Ausbildung und Aufgaben des Personals in Schlüsselstellungen. Anschliessend wird der WHO-GMP-Leitfaden, der zur Zeit überarbeitet wird, mit den EC- und PIC-GMP-Leitfäden verglichen. Der aktualisierte WHO-GMP-Leitfaden wird sich inhaltlich an den EC- und PIC-Leitfäden orientieren. Die formale Struktur des WHO-Dokumentes wird jedoch anders aufgebaut sein. Ergänzend zu den GMP-Leitfäden wird die ISO-Normenreihe 9000 bis 9004 diskutiert. Im zweiten Teil des Artikels werden ausgewählte Aspekte von mikrobiologischen Qualitätsstandards für Wasser, Ausgangsstoffe, Inprozessmaterialien und sterile pharmazeutische Produkte behandelt.

Qualitätsstandards im Vergleich

Einleitung

Um eine fachgerechte Produktion von Pharmazeutika sicherzustellen, wurden 1969 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals Grundregeln für die sachgemässe Herstellung pharmazeutischer Produkte und die Sicherung ihrer Qualität (GMP) empfohlen [1]. In der Folge wurden von mehreren Organisationen zusätzliche, teilweise wesentlich erweiterte Grundregeln mit nationaler oder multinationaler Gültigkeit veröffentlicht.

Die meisten GMP-Leitfäden liegen heute in revidierten Fassungen vor. Während in früheren Versionen der Qualitätskon-

trolle noch eine isolierte, herausragende Bedeutung zugeschrieben wurde (Zitat: «... eine umfassende Kontrolle (ist) unerlässlich, um sicherzustellen, dass der Verbraucher Arzneimittel hoher Qualität erhält» [1]), wird seit einigen Jahren vermehrt ein integrales Qualitätssicherungsmanagement gefordert. Dieses umfasst, ergänzend zur Qualitätskontrolle, die Qualitätssicherung ebenso wie eine gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (Abb. 1). Ein vergleichbares Konzept beschreibt auch die ISO-Normenreihe 9000 bis 9004.

Die heute geltenden GMP-Leitfäden werden von der pharmazeutischen Industrie weitgehend als Qualitätsstandards für die Herstellung und Kontrolle von Arzneimitteln und deren Ausgangspro-

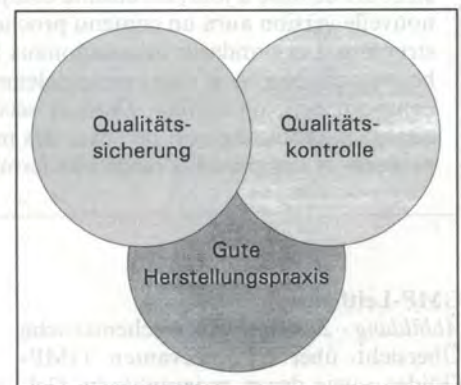


Abb. 1: GMP-Qualitätsmanagement.

dukten akzeptiert. Die GMP-Grundregeln ergänzen, vor allem im europäischen Raum, die nationalen und internationalen Arzneibücher, die detaillierte Angaben zur geforderten Qualität hauptsächlich von Ausgangsstoffen und Fertigprodukten enthalten. Die Arzneibücher der europäischen Länder verweisen nur in wenigen Fällen auf Aspekte einer guten Herstellungspraxis, so beispielsweise bei der Beschreibung der Sterilisationsmethoden. Im Gegensatz dazu kommentiert die United States Pharmacopeia (USP) auch GMP-Fragestellungen, und die GMP-Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA) wurden mit informativem Charakter in die USP integriert.

* Anschrift der Verfasser:

Dr. Stephan Marrer
F. Hoffmann-La Roche AG
Postfach
CH-4002 Basel

Dr. Josef B. Petermann
Dispersa AG
Riethofstrasse 1
CH-8442 Hettlingen

Summary

GMP regulations were rapidly promulgated in the 1970s. Since then, most of the GMP codes have been revised. In the first part of this article, the actual valid EC- / PIC-GMP guides and the supplementary guides for the manufacture of sterile medicinal products are discussed. The only major difference between the EC and the PIC code concerns regulations of the key personnel. The WHO-GMP guide, which is currently reviewed for update, is compared with the EC- / PIC-GMP code. The revised code will mainly follow the EC- / PIC-GMP guide with regard to the contents. However, the WHO document will be structured differently. In addition, the International Standard codes ISO 9000–9004, which are merely a codification of quality principles and quality management guide lines, are briefly reviewed. In the second part of this article, aspects of microbiological quality standards for water, starting materials, in-process samples and finished sterile medicinal products are commented on.

Résumé

Les réglementations GMP ont été promulguées au début des années septante, depuis lors la plupart d'entre elles ont été révisées. La première partie de cet article est consacrée à la discussion des guides GMP en vigueur pour le PIC et la CEE et des suppléments consacrés à la fabrication des produits médicaux stériles. La seule différence notable entre les guides du PIC et de la CEE concerne les qualifications des personnes responsables. Le guide GMP de l'OMS, qui est en cours de mise à jour, est ensuite comparé aux guides du PIC et de la CEE. La nouvelle version aura un contenu proche des deux autres, mais il aura une autre structure. Les standards internationaux ISO normes 9000–9004 sont également brièvement décrits. Il s'agit principalement de la codification des principes et du comportement de qualité. Dans la seconde partie de l'article, des aspects de qualité microbiologique: de l'eau, des matières premières, des échantillons «in-process» et des produits médicaux terminés sont commentés.

GMP-Leitfäden

Abbildung 2 zeigt eine schematische Übersicht über die relevanten GMP-Guides sowie deren geographische Geltungsbereiche (die regionale Anwendbarkeit wurde vereinfachend dargestellt; so ist zum Beispiel Frankreich zur Zeit noch nicht PIC-Mitglied). Einige der relevanten GMP-Leitfäden werden im folgenden vorgestellt.

EC- und PIC-GMP-Leitfäden

Unterschiede bezüglich Inhalt und Umfang von nationalen GMP-Regelungen in den Mitgliedstaaten der European Community (EC) haben die EC zur Ausarbeitung eines einheitlichen GMP-Leitfadens veranlasst [2]. Damit soll sichergestellt werden, dass in allen EC-Ländern Arzneimittel unter sachgemässen Bedingungen hergestellt werden. Der Leitfaden ist seit 1992 für die EC-Mitgliedstaaten verbindlich. Das Hauptdokument besteht aus den Kapiteln Qualitätssicherungssystem, Personal, Räumlichkeiten und Ausrüstung, Dokumentation, Produktion, Qualitätskontrolle, Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag, Beanstandungen und Produkterückruf sowie Selbstinspektion. Dieses Hauptdokument wurde bisher um neun ergänzende Leitlinien erweitert; weitere Anhänge sind zur Zeit in Vorbereitung oder geplant.

Für Hersteller von sterilen Pharmazeutika hat sowohl das Hauptdokument als auch das Supplementum «Herstellung steriler Arzneimittel» Bedeutung. Die wesentlichen Punkte des Supplementums, zum Beispiel das Konzept der Reinraumklassen, Personal oder die Qualitätskontrolle, werden in den nachfolgenden Artikeln kritisch analysiert und gewertet.

Die Erarbeitung des EC-GMP-Leitfadens erfolgte in enger Anlehnung an die früheren Richtlinien der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC). Das EC-Dokument kann deshalb als erweitertes beziehungsweise ergänztes PIC-Dokument aufgefasst werden. Da der EC-Leitfaden rasch internationale Akzeptanz erhielt, hat die PIC das Dokument fast ohne Änderungen übernommen und zeitgleich in Kraft gesetzt [3]. Eine relativ deutliche Änderung hat der PIC-Leitfaden in bezug auf die Qualifikation der sachkundigen Personen erfahren. Der EG-Leitfaden verweist auf Anforderungen und Definitionen, die in der Direktive 75/319/EEC, Artikel 22 und 23, festgelegt sind [4]. Im PIC-GMP-Leitfaden fehlt verständlicherweise das entsprechende Kapitel beziehungsweise ein Verweis auf die erwähnte Direktive.

Die Direktive 75/319/EEC definiert klare Anforderungen an die Ausbildung sachkundiger Personen. So muss die minde-

stens vier Jahre dauernde akademische Ausbildung die folgenden Fachgebiete umfassen:

- angewandte Physik;
- allgemeine anorganische Chemie;
- organische Chemie;
- analytische Chemie;
- pharmazeutische Chemie einschliesslich Analytik von Arzneistoffen;
- allgemeine und angewandte Biochemie;
- Physiologie;
- Mikrobiologie;
- Pharmakologie;
- pharmazeutische Technologie;
- Toxikologie;
- Pharmakognosie.

Ebenso wird, von gewissen Ausnahmefällen abgesehen, eine zweijährige Praxis gefordert. Aufgrund einer multidisziplinären Ausbildung erfüllen insbesondere Apotheker diese Anforderungen. Durch ergänzende Weiterbildung können sich jedoch auch Naturwissenschaftler anderer Fachrichtungen das notwendige Wissen erwerben. Obwohl der EC- und der PIC-GMP-Leitfaden inhaltlich im wesentlichen identisch ist, gilt es zu beachten, dass sich die Zielsetzung unterscheidet. Wie zuvor schon erwähnt, soll der EC-Leitfaden zur Vereinheitlichung der GMP-Regelungen in EC-Mitgliedstaaten beitragen und eine sachgemässe Herstellung von Arzneimitteln sicherstellen. Der PIC-GMP-Leitfaden findet als Standard bei der Erstellung von Inspektionsberichten einzelner Firmen bezüglich guter Herstellungspraxis Anwendung. Inspektionsprotokolle können, entsprechend dem PIC-Abkommen von 1970, von arzneimittelimportierenden PIC-Vertragsstaaten von der zuständigen Überwachungsbehörde im Ursprungsland angefordert werden. Die Inspektionen im Ursprungsland müssen anhand des Leitfadens durchgeführt werden. Der PIC-GMP-Leitfaden stellt somit sicher, dass die von den zuständigen Behörden vorzunehmenden Inspektionen in allen Vertragsstaaten nach gleichen Kriterien bewertet und beurteilt werden. Zur Zeit zählt die PIC sechzehn Mitgliedstaaten aus dem europäischen Raum. Weitere, zum Teil auch nichteuropäische Länder (Frankreich, CSFR, Holland, Türkei, Australien, Kanada und Japan) haben ihr Interesse an einem PIC-Beitritt bekundet. Die 204 im Jahre 1990 von den PIC-Vertragsstaaten eingereichten Anfragen zeigen, dass von der Möglichkeit der gegenseitigen Anerkennung von Inspektionsberichten reger Gebrauch gemacht wird. Die Schweiz hat im selben Zeitraum insgesamt neun Anfragen eingereicht, neunzehn Anfragen wurden von PIC-Vertragsstaaten an die Schweiz gerichtet.

L'industria farmaceutica ticinese Pharmaindustrie im Tessin

In Zusammenarbeit mit der **Associazione Ticinese delle Industrie Chimiche, Farmaceutiche e Cosmetiche (ATICEF)** sind die folgenden zwei **Sonderhefte SWISS PHARMA** aufgelegt worden:

Quaderno ATICEF No. 1 SWISS PHARMA 10a/1983:

Che cosa vuole l'ATICEF?
Que veut l'ATICEF?
Was will die ATICEF?
- C. Mombelli, Bioggio

L'industria farmaceutica ticinese: creativa, dinamica, rivolto verso il futuro
- D. Brazzola, Massagno

La ricerca e lo sviluppo nell'industria farmaceutica
- R. Scartazzini, Basilea

Uso e abuso dei medicinali: Riassunto della tavola rotonda
- D. Brazzola, Massagno

Quaderno ATICEF No. 2 SWISS PHARMA 1a/1984:

L'importanza economica dell'industria chimica, farmaceutica e cosmetica per il Cantone Ticino
L'importance économique de l'industrie chimique, pharmaceutique et cosmétique pour le Canton du Tessin
Die wirtschaftliche Bedeutung der chemischen, pharmazeutischen und kosmetischen Industrie für den Kanton Tessin
- R. Respini, Bellinzona

Anwendung und Dosierung von Medikamenten bei Lebererkrankungen
Uso e dosaggio dei medicinali nel caso di malattie epatiche
- J. Bircher, Berna

Sviluppi recenti nell'impiego dei corticosteroidi
- F. Frey, Berna

Miglioramento del trattamento medico e sperimentazione animale: Riassunto della tavola rotonda
- C. Mombelli, Bioggio

Anhang: Kurzporträts einiger Firmen in Kanton Tessin:

- ATICEF
- E. Centonze SA, Chiasso
- Giuliani SA, Castagnola
- IBSA Institut Biochimique SA, Lugano
- Inpharlam SA, Cadempino
- Parroco-erborista Künzle SA, Minusio
- Lagap SA, Vezia-Lugano
- Pharmaton SA, Lugano-Bioggio
- Rivopharm SA, Manno
- Unipharma SA, Barbengo

Bestellung:

___ Expl. SWISS PHARMA 10a/83

___ Expl. SWISS PHARMA 1a/84

à sFr. 50.- plus Versandkosten

Name/Vorname _____

Strasse _____

PLZ/Ort _____

Datum _____

Unterschrift _____

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
Seestrasse 5, Postfach, CH-8700 Küsnacht ZH
Telefon 01 911 00 55, Telefax 01 910 60 80, Telex 825 705 wust ch

Dialogue



...
the key to your success

you have the product
we have the packaging system

bottelpack® aseptic system

leader in blow-fill-seal technology
for user- and environmental-
friendly containers.

to start the dialogue

rommelag®

rommelag ag P.O. Box CH-5001 Aarau Switzerland
Tel. (064) 22 80 31 Telex 981 175 Telefax (064) 24 59 75

bottelpack®

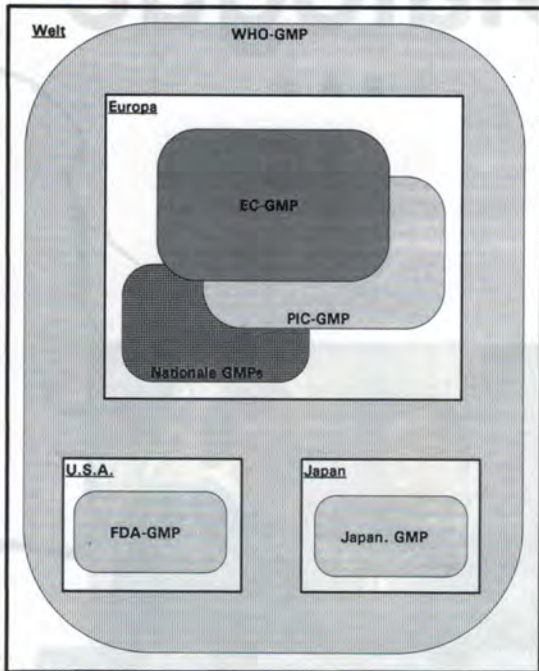


Abb. 2: Übersicht der relevanten GMP-Leitfäden.

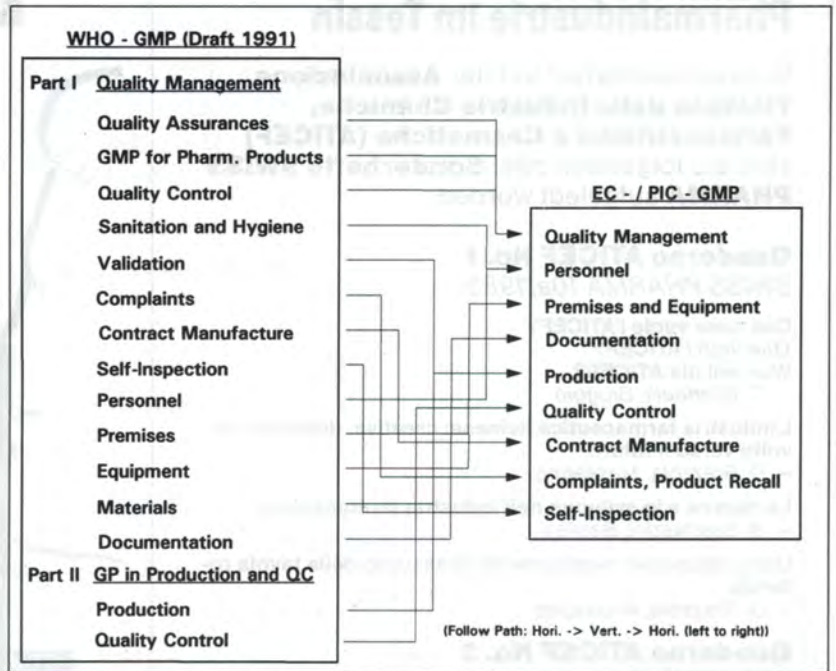


Abb. 3: Vergleich EC-GMP-Leitfaden – WHO-GMP-Leitfaden (Entwurf 1991).

WHO-GMP-Leitfaden

Der heute geltende WHO-GMP-Leitfaden stammt aus dem Jahr 1975 [5]. Aus der Sicht des heutigen GMP-Verständnisses ist der Umfang des WHO-Leitfadens als rudimentär zu bewerten. Zur Zeit befindet sich eine Neufassung in Vorbereitung. Ein aus dem Jahr 1991 stammender Entwurf enthält die Hauptkapitel Qualitätsmanagement, gute Praxis bei der Herstellung und Qualitätskontrolle sowie ergänzende Leitlinien. Wie unterscheidet sich dieser Entwurf der WHO vom EC- und PIC-Leitfaden?

Das inhaltliche Konzept des WHO-GMP-Entwurfs ist mit dem EC- und PIC-Leitfaden vergleichbar. Die Struktur des WHO-Dokumentes wird jedoch anders aufgebaut sein. Alle Kapitel des WHO-Leitfadens werden auch im EC- und PIC-Leitfaden behandelt. Die Zuordnung der Kapitel kann gemäss der in *Abbildung 3* dargestellten Grafik erfolgen. Beispielsweise sind die Kapitel «Quality Assurance», «GMP for Pharmaceutical Products» und «Quality Control» des WHO-Leitfadens im EC- und PIC-Leitfaden unter dem Titel «Qualitätsmanagement» zusammengefasst. Wie schon erwähnt, ist der Inhalt des WHO-Leitfadens in wesentlichen Teilen identisch mit demjenigen des EC- und PIC-Dokumentes. In gewissen Bereichen wurde der WHO-Leitfaden jedoch erweitert. Beispielsweise werden im Kapitel Dokumentation Anforderungen über die Beschriftung von Fertigarzneimitteln festgelegt. In der Schweiz werden diese Forderungen heute schon durch nationale Regelungen abgedeckt.

Ebenso wie der EC- und PIC-Leitfaden wird auch der WHO-Leitfaden ergänzende Bestimmungen zur Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte enthalten. Die meisten Paragraphen des WHO-Regelwerkes stimmen wörtlich mit dem EC- und PIC-Guide überein. Unterschiede bestehen bei der Einteilung der Herstellungsvorgänge von sterilen Arzneimitteln. Das WHO-Dokument beschreibt drei unterschiedliche Kategorien von Herstellungsvorgängen (*Abb. 4*). Im Gegensatz dazu werden im EC- und PIC-Leitfaden die Herstellungsvorgänge in zwei Kategorien eingeteilt. Unterschiedlich sind auch die Empfehlungen zur Lagerung von aufbereitetem Wasser. Aufbereitetes Wasser sollte zur Vermeidung von mikrobiellem Wachstum unter geeigneten Bedingungen gelagert werden. Im EC- und PIC-Dokument wird als Beispiel für geeignete Lagerungsbedingungen eine Temperatur über

70°C angegeben (unter Zirkulation). Der WHO-Leitfaden fordert hier eine Temperatur von 80°C oder nicht mehr als 4°C.

Nationale GMP-Leitfäden

In EC-Staaten wurde durch die Einführung des EC-GMP-Leitfadens eine weitgehende Harmonisierung der GMP-Regelwerke erreicht. Nationale Regelungen, wie zum Beispiel der historisch bedeutende britische GMP-Leitfaden («Orange Guide» [6]), dürften in absehbarer Zukunft durch das EC-Regelwerk abgelöst werden.

In der Schweiz ist immer noch die Herstellungsrichtlinie aus dem Jahr 1982 verbindlich [7]. Die Anforderungen dieser Richtlinie sind deutlich weniger streng als diejenigen des EC- und PIC-GMP-Leitfadens. Zur Zeit wird von der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) eine neue, zum EC-Leitfaden kompatible Herstellungsrichtlinie ausgearbeitet [8]. Falls der EWR-Vertrag von der Schweiz ratifiziert wird, müsste der GMP-Leitfaden der EC übernommen werden.

Nationale GMP-Leitfäden, die auch internationale Anerkennung fanden beziehungsweise zur Prägung des GMP-Verständnisses ausserhalb der eigenen Nation beitragen, stammen vor allem aus den USA [9] und aus Japan [10]. Der Inhalt dieser Regelwerke wird im Rahmen dieser Arbeit nicht diskutiert.

ISO-Normenreihe 9000 bis 9004

ISO 9000 bis 9004 ist eine Qualitätsnormenreihe und beschreibt die Anforderungen an ein firmeninternes Qualitätssicherungssystem. Diese Normenreihe

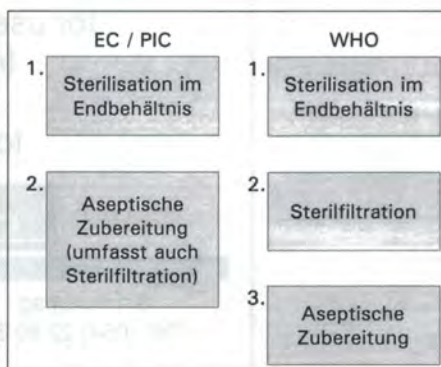


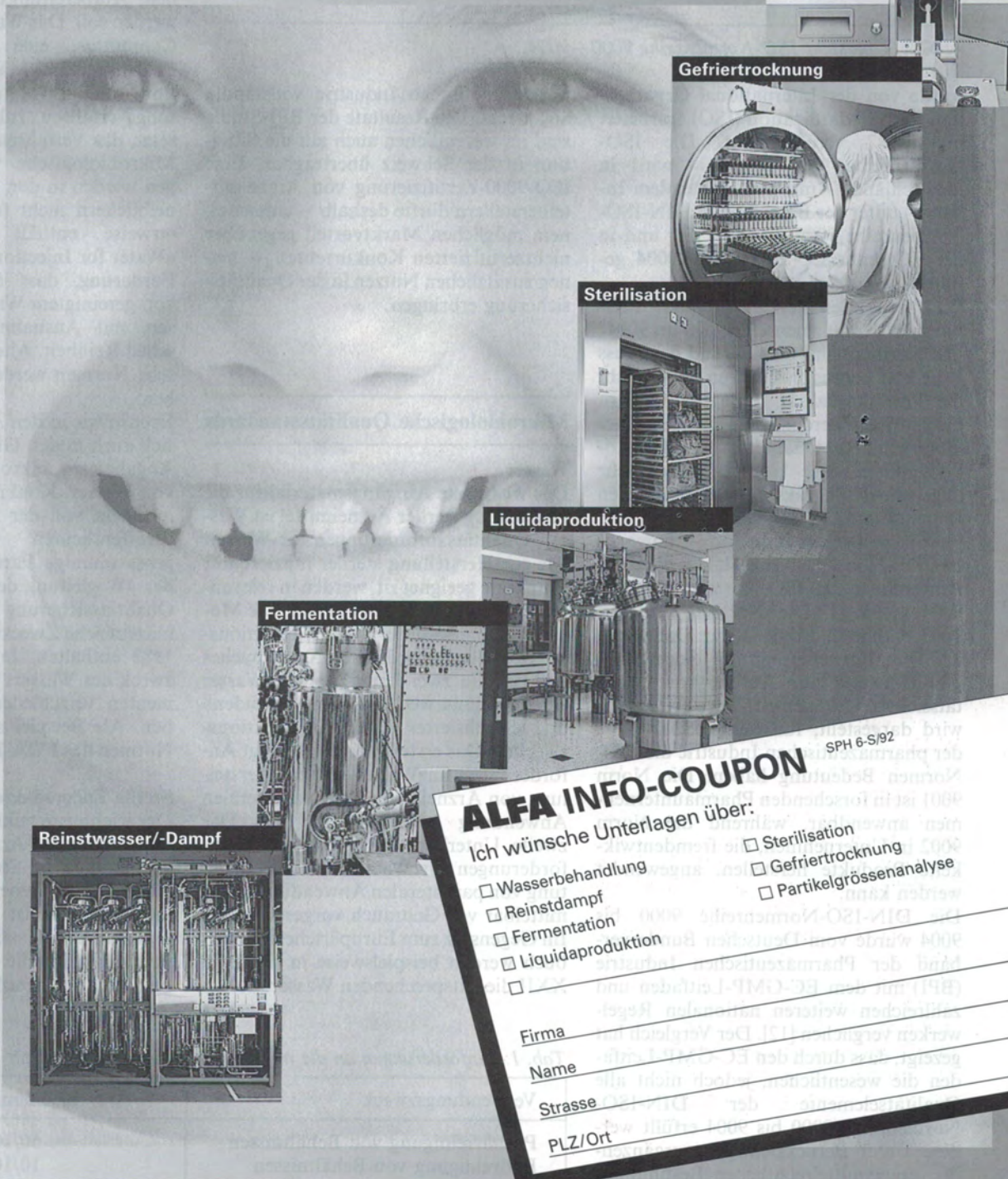
Abb. 4: Einteilung der Herstellungsvorgänge steriler pharmazeutischer Produkte.

LÜCKENLOS!

Eine fortschrittliche Pharmaproduktion fordert GMP-gerechte, wirtschaftliche und ökologische Prozesse. ALFA BIOPHARMA bietet Ihnen für jede Produktionsphase die optimalen Komponenten an. Lückenlos planen, liefern und installieren wir Ihre Anlagen; und nach Inbetriebnahme sorgt unser Kundendienst für die individuelle und zuverlässige Betreuung.

Für weitere Informationen benützen Sie bitte den Info-Coupon oder rufen Sie uns an! Telefon 061 831 66 58, Herrn J. Meier

ALFA BIOPHARMA



ALFA INFO-COUPON SPH 6-S/92

Ich wünsche Unterlagen über:

- Wasserbehandlung
- Reinstdampf
- Fermentation
- Liquidaproduktion
- Sterilisation
- Gefriertrocknung
- Partikelgrößenanalyse

Firma

Name

Strasse

PLZ/Ort

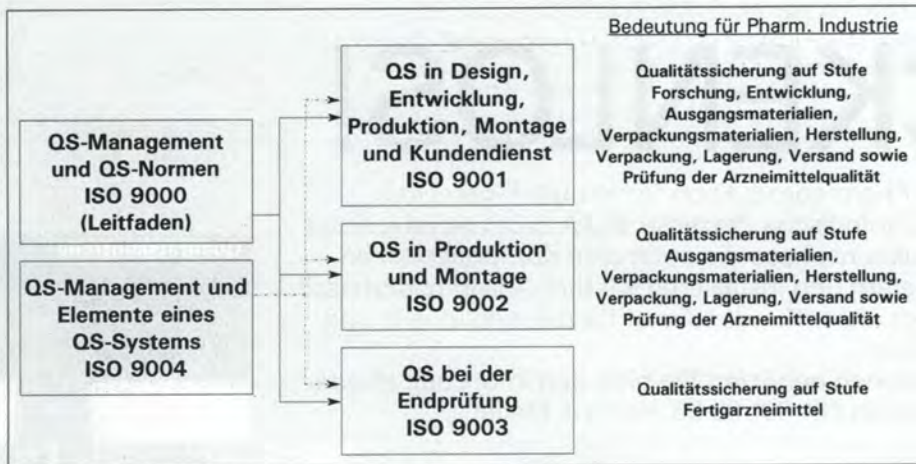


Abb. 5: Übersicht ISO-Normenreihe 9000 – 9004.

wurde von der International Organization for Standardization (ISO) erarbeitet und 1987 veröffentlicht. Die ISO-Normenreihe 9000 bis 9004 wird in Deutschland – mit gleichlautendem Inhalt – unter der Bezeichnung DIN-ISO-Normenreihe 9000 bis 9004 [11] und in der EC unter EC 29000 bis 29004 geführt.

Was enthalten die einzelnen ISO-Normen der Normenreihe 9000 bis 9004? Die Normenreihe wird – und das muss ganz klar herausgestellt werden – nicht die Produktqualität festlegen, sondern die Normen werden die Fähigkeit eines Unternehmens, Qualität zu erzeugen, dokumentieren. Die Normen haben sehr allgemeinen Charakter, sie sind in vielen Industriezweigen – nicht nur in der pharmazeutischen Industrie – anwendbar. Die Norm 9000 enthält Hinweise zur Anwendung der ISO-Normen 9001 bis 9004 (Abb. 5). Die Normen 9001 bis 9003 enthalten Modelle zur Darlegung der Qualitätssicherung, die Norm 9004 gibt Hinweise zum Aufbau von Qualitätssicherungssystemen. In Abbildung 5 wird dargestellt, für welche Sparten in der pharmazeutischen Industrie die ISO-Normen Bedeutung haben. Die Norm 9001 ist in forschenden Pharmaunternehmen anwendbar, während die Norm 9002 in Unternehmen, die fremdentwickelte Produkte herstellen, angewendet werden kann.

Die DIN-ISO-Normenreihe 9000 bis 9004 wurde vom Deutschen Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) mit dem EC-GMP-Leitfaden und zahlreichen weiteren nationalen Regelwerken verglichen [12]. Der Vergleich hat gezeigt, dass durch den EC-GMP-Leitfaden die wesentlichen, jedoch nicht alle Qualitätselemente der DIN-ISO-Normenreihe 9000 bis 9004 erfüllt werden. Unter Berücksichtigung ergänzender arzneimittelrechtlicher Bestimmungen werden jedoch die Anforderungen der Normenreihe von der deutschen

pharmazeutischen Industrie vollständig abgedeckt. Die Resultate der BPI-Studie sind im wesentlichen auch auf die Situation in der Schweiz übertragbar. Eine ISO-9000-Zertifizierung von Arzneimittelherstellern dürfte deshalb – ausser einem möglichen Marktanteil gegenüber nichtzertifizierten Konkurrenten – keinen zusätzlichen Nutzen in der Qualitätssicherung erbringen.

Mikrobiologische Qualitätsstandards

Wasser

Das wichtigste Ausgangsmaterial für die Herstellung steriler Arzneimittel ist Wasser. Qualitätsanforderungen für Wasser, das zur Herstellung steriler injizierbarer Präparate geeignet ist, werden in relevanten Arzneibüchern beschrieben. Die Monographie «Wasser für Injektionszwecke» des Europäischen Arzneibuches umfasst die zwei Unterkapitel, «Wasser für Injektionszwecke in Grossgebinden» und «Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke». Das erste Unterkapitel legt Anforderungen für Wasser, das zur Herstellung von Arzneiformen zur parenteralen Anwendung bestimmt ist, fest. Das zweite Unterkapitel regelt Qualitätsanforderungen für Wasser, das zur Bereitung von parenteralen Anwendungen unmittelbar vor Gebrauch vorgesehen ist. Im Gegensatz zum Europäischen Arzneibuch werden beispielsweise in der USP XXII die entsprechenden Wasserqualitäts-

ten in den zwei getrennten Monographien «Water for Injection» und «Sterile Water for Injection» beschrieben.

Ein Vergleich der europäischen und der amerikanischen Monographien zeigt, dass die Qualitätsanforderungen ähnlich sind. Unterschiede bestehen in bezug auf die zugelassenen Aufbereitungsverfahren. Das Europäische Arzneibuch lässt als Aufbereitungsmethode ausschliesslich die Destillation zu, während nach der USP XXII alternativ die Umkehrosmose angewendet werden kann. Zur Zeit werden in den USA Diskussionen darüber geführt, ob die Restriktion bezüglich Aufbereitungsmethoden gelockert werden soll. Das Water Quality Advisory Committee, eine Arbeitsgruppe der Pharmaceutical Manufacturers Association, schlägt vor, dass jedes Aufbereitungsverfahren zulässig ist, vorausgesetzt, das Verfahren ist validiert [13]. Mikrobiologische Qualitätsanforderungen werden in den zwei erwähnten Arzneibüchern nicht festgelegt. Interessanterweise enthält die Monographie «Water for Injection» der USP XXII die Forderung, dass die Qualitätsnormen von gereinigtem Wasser erfüllt sein müssen, mit Ausnahme der bakteriologischen Reinheit. Alternative bakteriologische Normen werden jedoch nicht gegeben.

Ebenso wie in den Arzneibüchern finden sich auch in den GMP-Richtlinien keine Angaben zur mikrobiologischen Qualität von Wasser. Konkrete Keimlimiten sind in einem von der FDA im Jahre 1976 veröffentlichten GMP-Entwurf für grossvolumige Parenteralia [14] und in der «Wegleitung der IKS betreffend die Qualitätssicherung von Wasser für pharmazeutische Zwecke» [15] aus dem Jahre 1983 enthalten. Je nach Verwendungszweck des Wassers sind in diesen Dokumenten verschiedene Normen vorgesehen. Als Beispiel sind in Tabelle 1 die Normen des FDA-Entwurfes aufgeführt.

Sterile Endprodukte

Der wichtigste mikrobiologische Prüfparameter steriler Arzneiformen ist selbstverständlich die Sterilität, das heisst die Abwesenheit lebender Mikroorganismen. Sterilität ist ein absoluter Begriff und kann mit stichprobenorientierten Prüfungen für die untersuchte Gesamtheit nicht mit absoluter Sicherheit belegt

Tab. 1: Anforderungen an die mikrobiologische Wasserqualität [14].

Verwendungszweck	Keimlimiten FDA
Primärreinigung von Behältnissen	50/100 ml
Endreinigung von Behältnissen	10/100 ml
Herstellung von Parenteralia	10/100 ml
Autoklavenkühlung	1/100 ml

werden. Aus diesem Grund hat sich in den letzten Jahren eine für die pharmazeutische Praxis besser geeignete, wahr-scheinlichkeitsbezogene Formulierung durchgesetzt.

Der EC- und PIC-GMP-Leitfaden definiert die Sterilität wie folgt: «Sterilität ist die Abwesenheit lebender Mikroorganismen. Die Bedingungen der Sterilitätsprüfung werden im Europäischen oder in einem anderen relevanten Arzneibuch beschrieben. Die Verfahren und getroffenen Massnahmen sollten derart sein, dass sich ein theoretischer Wert von höchstens einer lebenden Mikroorganismenzelle in 1×10^6 sterilisierten Einheiten des Endproduktes ergibt.»

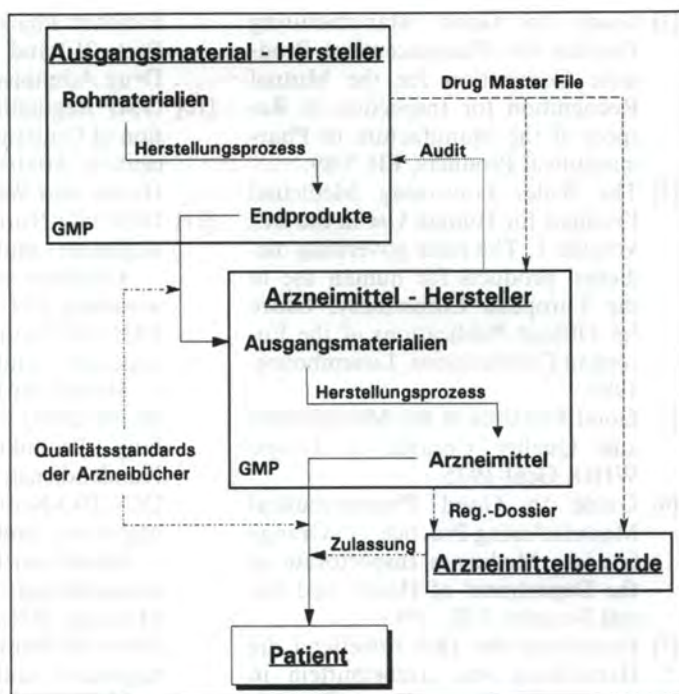
An dieser Stelle soll auf die Problematik der heute allgemein akzeptierten Definition der Sterilität hingewiesen werden. Grundsätzlich kann diese Definition als für die tägliche pharmazeutische Praxis geeignet bewertet werden. Insbesondere gilt dies, wenn bei der Herstellung steriler Arzneimittel nicht nur die Prüfung der Sterilität Anwendung findet, sondern – wie von den GMP-Guides und den Arzneibüchern gefordert – validierte Sterilisationsprozesse und angemessene Inprozesskontrollen implementiert werden.

Genügen jedoch die heute in der pharmazeutischen Industrie angewendeten Massnahmen zur Sicherstellung der Sterilität in jedem Fall, oder sollten nicht in bestimmten Fällen zusätzliche Anforderungen geltend gemacht werden?

Zur Beantwortung dieser Frage kann ein exemplarisches Beispiel zitiert werden. Im Zeitraum von 1960 bis 1985 wurde zur Therapie des hypophysären Zwergwuchses eine Patientengruppe von rund 25 000 Personen mit humanem Wachstumshormon behandelt. Siebzehn Patienten erkrankten nach der Therapie am Creutzfeldt-Jakob-Syndrom, einer Erkrankung mit meist tödlichem Verlauf und die üblicherweise nur mit einer Inzidenz von $1 : 10^6$ pro Jahr auftritt [16, 17]. Heute steht fest, dass die erhöhte Anzahl der Erkrankungen durch die Übertragung des Creutzfeldt-Jakob-Agens bei der Wachstumshormontherapie verursacht wurde. Weitere vergleichbare Fälle könnten hinzugefügt werden. Als Stichwort sei zusätzlich die Aids-Übertragung durch Blutpräparate genannt.

Das Beispiel zeigt eindrücklich, dass insbesondere bei Arzneimitteln biologischen Ursprungs, bei Vakzinen oder bei bio-beziehungweise gentechnologisch hergestellten Produkten zusätzliche, angemessene Qualitätsanforderungen – wie Abwesenheit von Viren und/oder prionenähnlichen Agentien oder keine Fremdkontamination bei viralen Impfstoffen – sinnvoll sind.

Abb. 6: *Integrale Qualitätssicherung bei der Arzneimittelherstellung.*



Ausgangsstoffe und Inprozessmaterialien

Während für einige Ausgangsstoffe in den Arzneibüchern mikrobiologische Qualitätsstandards festgelegt werden, fehlen entsprechende Regelungen für Inprozessmaterialien weitgehend. Sind festgelegte Normen in diesem Bereich überhaupt erforderlich oder wünschenswert? Während von gewissen Kreisen Keimlimiten auch für Inprozessmaterialien gefordert werden, betrachten wir diese Forderung nicht als sinnvoll. Es ist nicht die Aufgabe der Arzneibücher oder der GMP-Leitfäden, numerische Begrenzungen für während der Herstellung zulässige Keimbelastungen festzulegen. Solche Spezifikationen sind prozess- und/oder produktabhängig. Die Festlegung von Normen sollte in diesem Bereich deshalb dem Hersteller überlassen werden. Wünschenswert sind jedoch zusätzliche Ergänzungen von Arzneibuchmonographien durch mikrobielle Grenzwerte oder auch die Erarbeitung klassenorientierter Limiten für Rohmaterialien. Da Arzneimittelhersteller Ausgangsmaterialien häufig auf dem freien Markt beschaffen und nicht selbst herstellen, wären ergänzende Bestimmungen im Arzneibuch sinnvoll und würden auch die Durchsetzbarkeit von Qualitätsanforderungen begünstigen. Diese Standards sollen vor allem an den Schnittstellen des Handels die erforderliche Qualität definieren (Abb. 6). Die Arzneibücher legen Qualitätsstandards fest für Produkte, die ein Arzneimittelhersteller vom Ausgangsmaterialhersteller bezieht. Ebenso definieren die Arzneibücher die Qualität von Fertigarzneimitteln. Innerhalb des Unternehmens des Arzneimittelherstellers

stellt das Befolgen der GMP-Richtlinien beziehungsweise der ISO-Normenreihe 9000 bis 9004 sicher, dass eine angemessene Arzneimittelqualität produziert wird. Der Hersteller der Ausgangsstoffe sollte sich seinerseits an vergleichbaren Regelwerken, zum Beispiel der PIC-Richtlinie für die «Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe» [18] oder dem WHO-GMP-Entwurf «Guide for active pharmaceutical ingredients», orientieren. Selbstverständlich werden die in den Arzneibüchern festgelegten Qualitätsstandards und die Regelungen der GMP-Richtlinien durch zusätzliche Massnahmen wie Audits, durchgeführt vom Käufer eines Rohmaterials beim Rohmaterialhersteller, oder durch Drug-Master-Files ergänzt. Dieses vernetzte System einer *integralen Qualitätssicherung* garantiert somit eine kontinuierliche Qualität von den Ausgangsmaterialien über den Arzneimittelhersteller bis hin zum verbrauchsfertigen Arzneimittel.

Literatur

- [1] Good Practices in the Manufacture and Quality Control of Drugs; WHO, Genf, 1969.
- [2] The Rules Governing Medicinal Products for Human Use in the European Community; Volume 4, Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1989.

- [3] Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products; Convention for the Mutual Recognition for Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, PH 5/89.
- [4] The Rules Governing Medicinal Products for Human Use in the EC; Volume 1, The rules governing medicinal products for human use in the European Community, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1989.
- [5] Good Practices in the Manufacture and Quality Control of Drugs; WHO, Genf 1975.
- [6] Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice – «Orange Guide»; Medicines Inspectorate of the Department of Health and Social Security, UK, 1983.
- [7] Richtlinien der IKS betreffend die Herstellung von Arzneimitteln in verwendungsfertiger Form (Herstellungs-Richtlinien); Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel, Bern, 1982.
- [8] Mitteilungen der IKS, IKS Monatsbericht, September 1991, Seite 615.
- [9] Good Manufacturing Practice For Finished Pharmaceuticals; 21 CFR Parts 210 and 211, U. S. Food and Drug Administration.
- [10] GMP Regulations of Japan; Inspection of Guidance Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1991.
- [11] DIN-ISO-Norm 9000, Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung – Leitfaden zur Auswahl und Anwendung, EN 29000, 1987. DIN-ISO-Norm 9001, Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung – Modell zur Darlegung der Qualitätssicherung in Design/Entwicklung, Produktion, Montage und Kundendienst; EN 29001, 1987. DIN-ISO-Norm 9002, Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung – Modell zur Darlegung der Qualitätssicherung in Produktion und Montage; EN 29002, 1987. DIN-ISO-Norm 9003, Qualitätsmanagement und Qualitätssicherung – Modell zur Darlegung der Qualitätssicherung bei der Endprüfung; EN 29003, 1987. DIN-ISO-Norm 9004, Qualitätsmanagement und Elemente eines Qualitätssicherungssystems – Leitfaden; EN 29004, 1987.
- [12] *Auterhoff, G.:* Qualitätssicherung in der pharmazeutischen Industrie – Ein Vergleich arzneimittelrechtlicher Regelwerke mit der DIN-ISO-Normenreihe 9000–9004; Pharm. Ind. 53 (1991) 798.
- [13] Updating Requirements for Pharmaceutical Grades of Water; Pharm. Forum Nov.-Dec. (1990) 1283.
- [14] Current Good Manufacturing Practice in the Manufacture, Processing, Packing, or Holding of Large Volume Parenterals – Proposed Rules; Federal Register 41 No. 106, 1976.
- [15] Wegleitung der IKS betreffend die Qualitätssicherung von Wasser für pharmazeutische Zwecke; IKS, Bern, 1983.
- [16] *Billette de Villemeur, T., et al.:* Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone; Lancet 337 (1991) 864.
- [17] *Buchanan, C. R.:* Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jakob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United Kingdom; Br. Med. J. 335 (1991) 824.
- [18] Richtlinien für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe; PH 2/87. ■

allpack verpackt Ihre Produkte



Allpack, Industrielle Lohnverpackung AG
4132 Muttenz, Hofackerstr. 12, Tel. 061 61 28 30

▶ Beratung ▶ Gestaltung ▶ Beschaffung
▶ Ganz- oder Teilproduktion
▶ Lagerung, Distribution
▶ Sonderaufgaben

fachmännisch, zuverlässig und sicher:

allpack verpackt



Validierung von Reinräumen zur Produktion steriler Arzneimittel

M. Kirsch, A. Humm, W. Lanz, B. Baumann, I. Steinsträsser*

Das Ziel dieser Seminararbeit war es, einen Vergleich der wichtigsten Richtlinien der Good Manufacturing Practice (GMP) in bezug auf die Anforderungen der Produktionsräume bei der Herstellung von sterilen Arzneimitteln zu ziehen. Dabei sollten Schwachstellen oder übertriebene Anforderungen aufgezeigt und gegebenenfalls Vorschläge für sinnvolle Alternativen gemacht werden.

Zusammenfassung

Die Anforderungen der wichtigsten GMP-Richtlinien bezüglich der Produktion steriler Arzneimittel werden verglichen. Besonderes Gewicht wird dabei auf die aseptische Herstellung von Arzneimitteln gelegt. Bei der Klassifizierung der Reinräume nach Luftkeim- und Partikelzahlen, sowie bei den Methoden zu deren Überwachung, werden Schwachstellen aufgezeigt und Verbesserungsvorschläge gemacht.

Summary

The requirements of the most important GMP guidelines are compared with respect to the production of sterile pharmaceuticals. Special emphasis is given to the aseptic preparation of drugs. Weak points in the classification of clean-rooms according to the count of airborne germs and particles as well as in the methods regarding their monitoring are shown and proposals for improvements are made.

Résumé

Les exigences formulées dans les directives des bonnes pratiques de fabrication se rapportant à la production des médicaments stériles ont été comparées. En particulier l'importance pour la fabrication aseptique des médicaments est souligné. Dans la classification des aires contrôlées selon le nombre des germes aériens et de particules, des points faibles ont été mis en évidence. Il en est de même pour les méthodes utilisées pour ses déterminations. Des mesures en vue d'amélioration sont proposées.

* Anschrift der Verfasser:

Manfred J. Kirsch, B. Braun Medical AG, Rechenstr. 37, CH-9001 St. Gallen

Dr. Alfred W. Humm, F. Hoffmann-La Roche AG, QA, CH-4002 Basel

Werner Lanz, Ciba-Geigy AG, CH-4332 Stein (AG)

Beat W. Baumann, Metalli Apotheke, Postfach, CH-6304 Zug

Inga Steinsträsser, Departement Pharmazie, Galenische Pharmazie, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich

Reinraumkonzept

GMP-Leitfäden und GMP-Reinraumstandards

GMP-Leitfäden und -Entwürfe

Folgende gültige GMP-Leitfäden beziehungsweise -Entwürfe waren bei der Bearbeitung dieser Seminararbeit verfügbar:

Europäische Gemeinschaft (EG):

- EG-Leitfaden einer Guten Herstellpraxis für Arzneimittel, 1/1989 [1];
- Ergänzende Leitlinien: Herstellung steriler Arzneimittel, 1/1989 [1].

Pharmaceutical Inspection Convention (PIC):

- Leitfaden einer Guten Herstellpraxis für pharmazeutische Produkte, 9/1989 [2];
- Ergänzende Leitlinien: Herstellung steriler pharmazeutischer Produkte, 9/1989 [2].

World Health Organization (WHO):

- Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products, Draft, 2/1991 [3];
- Supplementary Guidelines: Sterile Pharmaceutical Products, Draft, 2/1991 [3].

United States of America (USA):

- Current Good Manufacturing Practice, Food and Drug Administration (FDA), 4/1990 [4];
- FDA-Guideline on Sterile Products Produced by Aseptic Processing, 6/1987 [5].

United Kingdom (UK):

- Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice, 1983, [6] «Orange Guide».

Tab. 1: Vergleich der Reinheitsklassen A, 1/A, Critical Area und 100.

GMP-Richtlinie	Klasse	Maximale Anzahl KBE/m ³	Maximale Anzahl Partikel/m ³		Luftgeschwindigkeit (m/s)
			≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	
PIC, EG, WHO-Draft	A	weniger als 1	keine	3500	vertikal 0,3 horizontal 0,45
Orange Guide 1983	1/A	weniger als 1	0	3000	vertikal 0,3 horizontal 0,45
FDA	Critical Area	3,5	keine Angabe entfällt	3500	0,45 ± 0,1
US Fed. Std. 209 D	100	—	entfällt	3500	—

Tab. 2: Vergleich der Reinheitsklassen B, 1/B und 100.

GMP-Richtlinie	Klasse	Maximale Anzahl KBE/m ³	Maximale Anzahl Partikel/m ³		Luftwechsel/Std.
			≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	
PIC, EG, WHO-Draft	B	5	keine	3500	> 20
Orange Guide 1983	1/B	5	0	3000	> 20
FDA	nicht definiert	—	—	—	—
US Fed. Std. 209 D	100	—	entfällt	3500	—

Tab. 3: Vergleich der Reinheitsklassen C, 2 und 10 000.

GMP-Richtlinie	Klasse	Maximale Anzahl KBE/m ³	Maximale Anzahl Partikel/m ³		Luftwechsel/Std.
			≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	
PIC, EG, WHO-Draft	C	100	2000	350 000	> 20
Orange Guide 1983	2	100	2000	300 000	> 20
FDA	nicht definiert	—	—	—	—
US Fed. Std. 209 D	10 000	—	2500	350 000	—

Tab. 4: Vergleich der Reinheitsklassen D, 3, Controlled Area und 100 000.

GMP-Richtlinie	Klasse	Maximale Anzahl KBE/m ³	Maximale Anzahl Partikel/m ³		Luftwechsel/Std.
			≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	
PIC, EG, WHO-Draft	D	500	20 000	3 500 000	> 20
Orange Guide 1983	3	500	20 000	3 500 000	> 20
FDA	Controlled Area	88	keine Angabe	3 500 000	> 20
US Fed. Std. 209 D	100 000	—	25 000	3 500 000	—

GMP-Reinraumstandards

Das erste Mal wurden 1977 in der zweiten Auflage des Orange Guides konkret zwei Reinheitsklassen für die Herstellung steriler Produkte angegeben.

Im Jahr 1981 veröffentlichte die Pharmazeutische Inspektions-Konvention (PIC) ihre Richtlinie für die Herstellung von Sterilprodukten [7], in der vier Reinheitsklassen definiert wurden. Dieses System der Klassifizierung der Luftqualität für die Herstellräume ist vom Orange Guide 1983 [6] und von den EG/PIC-Richtlinien 1989 [1,2] in nur leicht abgewandelter Form übernommen worden.

Der WHO-GMP-Entwurf vom Februar 1991 [3] übernimmt die vier definierten Reinheitsklassen A, B, C und D des EG- und PIC-Leitfadens [1, 2] in unveränderter Form, jedoch sind einige sonstige Anforderungen verschieden, die zum Teil eine Überarbeitung gewisser Schwachstellen des EG/PIC-Guides darstellen.

Damit zeigen bereits drei wesentliche GMP-Leitfäden – EG [1], PIC [2] und die WHO mit ihrem Entwurf [3] – eine wesentliche Harmonisierung der Anforderungen für die Herstellung von Sterilprodukten, die es ermöglicht, Handelshemmnisse abzubauen.

Die bisher noch nicht angesprochene GMP-Leitlinie der FDA [4] enthält praktisch keine detaillierten Angaben für die Produktionsräume zur Herstellung von Sterilprodukten. Jedoch enthält die «FDA-Richtlinie für mittels aseptischer Verfahren hergestellter Arzneimittel» von 1987 [5] einige detaillierte Anforderungen und anwendbare Prinzipien, sie stellt aber keine rechtliche Vorschrift dar.

Vergleich der Reinheitsklassen der wichtigsten GMP-Leitfäden

Gegenüberstellung

Die in den verschiedenen GMP-Richtlinien definierten Reinnräume für die Herstellung steriler Pharmazeutika mit einem ähnlichen Reinheitsgrad werden im folgenden tabellarisch gegenübergestellt (Tab. 1–4). Die Anforderungen der EG [1], PIC [2] und WHO [3] sind in einer Kategorie zusammengefasst und werden mit denen des Orange Guides von 1983 [6] und denen der FDA-Richtlinie [5] verglichen.

Der US Federal Standard 209 D [8] definiert ebenfalls ähnliche Reinnräume und ist deshalb zur Orientierung ebenso aufgeführt.

Tabelle 1 zeigt für die Reinnräume mit dem höchsten Reinheitsgrad folgende Unterschiede: Die Klasse A des EG/PIC-Guides [1, 2] und der «kritische Bereich» der FDA [5] unterscheiden sich im wesentlichen in der Angabe der maximal erlaubten Zahl an lebensfähigen Mikroorganismen pro Kubikmeter (weniger

als 1 KBE/m³ beziehungsweise maximal 3,5 KBE/m³). Die FDA [5] fordert eine laminare Strömungsgeschwindigkeit der Luft von generell 0,45 m/s ($\pm 20\%$), während der EG/PIC-Guide [1, 2] auch 0,3 m/s bei einer vertikalen Strömungsrichtung akzeptiert. Praktisch identisch sind die Forderungen der Partikelgrenzwerte, die an die Klasse 100 des US Federal Standards [8] angelehnt sind.

Die nächste abgestufte Reinheitsklasse im EG/PIC-Guide [1, 2] ist die Klasse B (Tabelle 2). Diese Klasse soll mit einem mehr als zwanzigfachen Luftwechsel pro Stunde belüftet werden, aber ähnliche Grenzwerte erreichen wie die zuvor gezeigte Klasse A. Die FDA [3] definiert keine dem EG/PIC-Guide entsprechende Klasse B.

Die Partikelgrenzwerte der Klasse C des EC/PIC-Guides (Tab. 3) entsprechen im Bereich von 0,5 μm bis 5 μm in etwa der Klasse 10 000 des US Federal Standards [8]. Die FDA [5] definiert keine entsprechende Reinraumklasse.

Tabelle 4 zeigt die Reinraumklassen mit dem niedrigsten Reinheitsgrad für die Herstellung steriler Pharmazeutika im Vergleich. Die Grenzwerte für maximal zulässige Partikelzahlen im Bereich $\geq 0,5 \mu\text{m}$ sind im EG/PIC-Guide (Klasse D) [1, 2] und der FDA-Richtlinie (Controlled Area) [5] identisch und entsprechen der Klasse 100 000 des US Federal Standards [8]. Keine Angaben macht die FDA [5] zu den Partikeln $\geq 5 \mu\text{m}$. Mit maximal 88 KBE/m³ fordert die FDA [5] eine wesentlich höhere mikrobiologische Qualität der Luft als der EC/PIC-Guide [1, 2] mit maximal 500 KBE/m³, wobei die FDA-Grenzwerte zusätzlich generell während des Arbeitszustandes gelten. Damit ergeben sich bei genauerer Betrachtung völlig verschiedene Anforderungen dieser Reinheitsklasse zwischen der FDA-Richtlinie und dem EG/PIC-Guide.

Bedingungen für die Einhaltung der angegebenen Grenzwerte für Partikel und Mikroorganismen der Reinheitsklassen

Die im EG/PIC-Guide [1, 2] und ebenso im WHO-Entwurf [3] etwas unglücklich gewählten Formulierungen führen in Fachkreisen immer wieder zu Diskussionen, ob nun bemannt oder unbemannt gemessen werden soll. Zur Beantwortung der Frage ist es notwendig zu wissen, ob es sich bei der betreffenden Zone um einen «Arbeitsplatzbereich», der das Produkt unmittelbar umgibt, oder um einen «Hintergrundbereich» handelt.

Der «Arbeitsplatzbereich» soll grundsätzlich während der Aktivitätsperiode gemessen werden, während der «Hintergrundbereich» ohne Personal nach einer kurzen «Clean-up»-Phase überprüft wer-

den soll. Wie lange allerdings eine kurze «Clean-up»-Phase ist, wird nicht definiert. Die geeignete Interpretation der Begriffe «Arbeitsplatzbereich» und «Hintergrundbereich» bereitet zudem bei den verschiedenen geschlossenen und automatisierten Produktionsverfahren gewisse Schwierigkeiten.

Die Klasse A kann gemäss den GMP-Richtlinien als «Arbeitsplatzbereich» betrachtet werden. Daher sollten die angegebenen Grenzwerte für Partikel und Mikroorganismen während der Aktivitätsperiode, unmittelbar in der das Produkt umgebenden Zone, eingehalten werden. Es wird zugestanden, dass die Einhaltung der Partikelgrenzwerte am Abfüllort während des Abfüllvorganges nicht immer nachgewiesen werden kann, da sich dabei Partikel vom Produkt selbst bilden können [1, 2, 3].

Die Reinheitsklasse B wird im EC/PIC-Guide [1, 2] als umhüllende Zone zur Klasse A bei der aseptischen Herstellung angegeben und kann daher als «Hintergrundbereich» betrachtet werden. Im Orange Guide von 1983 [6] wurde noch konkret angegeben, dass die umhüllende Klasse B zur Klasse A unbemannt gemessen werden soll. Ebenso ist ein Reinraum der Klasse C als «Hintergrundbereich» zu betrachten, wenn dieser als umhüllende Zone zur Klasse A bei der Abfüllung von endsterilisierten Produkten vorgesehen ist, und demnach gelten die Anforderungen wiederum für den unbemannten Zustand. Weiterhin kann aber mit «Hintergrundbereich» auch die letzte Ecke in einem Reinraum verstanden werden.

Kritische Betrachtung der Anforderungen

Die definierten Reinheitsklassen A und B der EG, PIC und WHO [1, 2, 3] mit identischen Partikelzahlen und mit sehr dicht beisammen liegenden Luftkeimzahlen lassen den Wunsch nach einer besseren Differenzierung der Klasse B offen [9].

Die geforderte Überwachung des Hintergrundbereiches ohne Personal lässt keinen Rückschluss auf die Produktionsbedingungen zu, da diese im wesentlichen durch das Personal und die laufenden Maschinen beeinflusst werden und ist daher nicht sinnvoll, wie auch von anderen Autoren schon angemerkt wurde [10].

Die Forderungen der GMP-Richtlinien [1, 2, 3, 6] nach definierten Grenzwerten für Partikel und Mikroorganismen für Hintergrundbereiche beziehungsweise umhüllende Zonen können unseres Erachtens auch entfallen. Wesentlich für die Produktqualität ist die Einhaltung der geforderten Grenzwerte unter den schlimmstmöglichen Betriebsbedingungen in der das offene Produkt unmittel-

bar umgebenden Zone. Jedoch sollte der Hersteller von Sterilprodukten die Grenzwerte seiner Hintergrundbereiche und umhüllenden Zonen, wenn diese nicht hermetisch zum Arbeitsbereich abgeschlossen sind, definieren und diese ebenso unter Betriebsbedingungen überwachen. Messungen im Ruhezustand des Betriebes können lediglich zur Qualifizierung der Produktionsräume und der Lüftungsanlagen dienen.

Sämtliche Forderungen von definierten Luftwechseln pro Stunde, von vorgeschriebenen Luftfiltertypen und von genau definierten Überdrücken gegenüber angrenzenden Zonen gehören unseres Erachtens nicht in die GMP-Richtlinien. Detaillierte technische Anforderungen können sonst neue verfahrenstechnische Lösungswege bei der Umsetzung in die Praxis verhindern, obwohl ihre Tauglichkeit durch Validierungen bewiesen werden kann. Entscheidend ist, dass die geforderten Reinheitsgrade unter Produktionsbedingungen erreicht werden.

Innerhalb des Reinraumes ist es möglich, nur die Produktzone durch einen Laminar-Flow-Bereich der Klasse A zu schützen, wobei die Umgebung lediglich der Klasse C entspricht. Dies sollte in den Richtlinien entsprechend zum Ausdruck kommen.

Nach wie vor bleibt der Wunsch nach einer grenzüberschreitenden Harmonisierung der Reinheitsanforderungen an die Herstellräume und gleichen Vorschriften von EG, PIC, FDA, Japan und der WHO offen.

Zukünftige Reinheitsklassen

Das Comité Européen de Normalisation (CEN) hat die Herausgabe einer neuen Norm zur Definition von neuen Luftreinheitsklassen angekündigt. Ebenso werden die Anforderungen des US Federal Standards komplett neu überarbeitet und auf eine metrische Basis umgestellt. Die Festlegung der Luftreinheitsklassen beider Normen soll identisch sein. Einzelheiten über den Stand der Arbeiten wurden bisher noch nicht veröffentlicht, werden aber im Laufe des Jahres 1992 für beide Werke erwartet [11]. Diese neuen Reinheitsklassen könnten sich auch in zukünftigen GMP-Richtlinien wiederfinden.

Langfristig sind jedoch auch eigene pharmazeutische Reinraumstandards denkbar, da in der Pharmaindustrie vor allem die Luftkeimzahlen relevant sind, während zum Beispiel in der Elektronikindustrie die Partikelkonzentration im Bereich von 0,5 μm entscheidend für die Qualität der Produkte ist.

Die in den europäischen GMP-Richtlinien quantifizierten Luftreinheitsanforderungen haben seit ihrer Veröffentlichung massive Kritik erfahren. Vor allem

ist hier eine Arbeitsgruppe aus der pharmazeutischen Industrie unter J. Lingnau zu nennen [10], die einen Änderungsvorschlag eingereicht hat.

Überwachung der Reinräume

Bei der aseptischen Abfüllung sind besonders hohe Anforderungen an die Umgebungsbedingungen zu stellen. Besonders Keime und Fremdpartikel gefährden die Qualität eines parenteral zu applizierenden Arzneimittels. Die berücksichtigten GMP-Richtlinien fordern deshalb alle mehr oder weniger detailliert die Überwachung dieser kritischen Parameter. Um möglichst qualitätsrelevante Aussagen machen zu können, sollten Limiten in den GMP-Guidelines für Betriebsbedingungen gelten und dies sollte darin auch klar zum Ausdruck kommen.

Luftkeimzahl

Eine der Hauptkontaminationsquellen bei der aseptischen Abfüllung ist die *Umgebungsluft*. Luftkeime stammen vor allem vom Personal. Daher sollte die Anwesenheit von Personal in Reinräumen vermieden oder zumindest in der Anzahl begrenzt werden.

EG, PIC und WHO [1, 2, 3] fordern eine häufige und regelmässige Bestimmung der Luftkeimzahl für die aseptische Produktion. Die FDA fordert eine mindestens tägliche Bestimmung im kritischen Bereich [5]. Wie in der FDA-Richtlinie empfohlen, sollte das Auslegen von Nährboden-Sedimentationsplatten an kritischen Stellen vom Hersteller zusätzlich vorgenommen werden, da hier eine Aussage über die Sedimentation keimtragender Partikel über einen längeren Zeitraum gemacht werden kann. Allerdings ist ein Rückschluss auf den Keimgehalt der Luft nicht möglich, da kein definiertes Luftvolumen gemessen wird und die Sedimentation von der Grösse der keimtragenden Partikel abhängt [13].

Luftpartikel

Partikel $> 7 \mu\text{m}$ in Parenteralia bergen die Gefahr der Verstopfung von Kapillargefässen [14]. Daher kann die Überwachung der *Partikelgrenzwerte der Raumluft* als der zweitwichtigste Parameter bei der Reinraumluftüberwachung angesehen werden.

Partikelzahlen im Grössenbereich zwischen $0,5 \mu\text{m}$ und $5,0 \mu\text{m}$ spielen für die Beeinträchtigung der pharmazeutischen Qualität durch die Luft eine eher untergeordnete Rolle. Die Messung dieser Partikelklasse dient jedoch der Überwachung der physikalischen Leistung des Reinraumes [14]. Für die Klasse A ist die Erfassung von Partikeln $> 5 \mu\text{m}$ aus statistischen Gründen nicht sinnvoll.

Die Forderung «keine» für die Klasse A der EC, PIC und WHO sollte daher durch «nicht anwendbar» ersetzt werden. Die Partikel im Bereich $> 5 \mu\text{m}$ dürften jedoch keine Rolle spielen, wenn die Anforderungen bei den Partikeln $< 5 \mu\text{m}$ eingehalten werden.

Um vom Abfüllvorgang herrührende Partikel nicht mitzuerfassen, fordert die FDA für den «kritischen Bereich» die Messung im Abstand von maximal 1 ft über dem offenen Produkt [5]. Bei Pulverabfüllungen kann es jedoch vorkommen, dass wegen der Produktpartikel ein grösserer Abstand eingehalten werden muss.

Luftströmung

Für die Klasse A beziehungsweise den «kritischen Bereich» wird die Einhaltung von minimalen Luftströmungsgeschwindigkeiten gefordert. Für die Klassen B, C und D beziehungsweise den «kontrollierten Bereich» fordern die entsprechenden Richtlinien einen Luftaustausch von mehr als zwanzigfach pro Stunde.

Die regelmässige Überwachung der Strömungsgeschwindigkeiten dient dazu, das ordnungsgemässe Funktionieren der Laminar-Flow-Einheit nachzuweisen. Eine vierteljährliche Überwachung dieser Parameter kann als sinnvoll angegeben werden.

Überdruck gegenüber der Umgebung

Um das Eindringen von unkontrollierter Luft aus den angrenzenden Bereichen auszuschliessen, fordern die Richtlinien einen Überdruck gegenüber der Umgebung, wobei die FDA eine minimale Druckdifferenz von umgerechnet 12,7 Pa nennt. Die EG-Richtlinien fordern einen nicht weiter spezifizierten Überdruck gegenüber angrenzenden Bereichen. Die Aufrechterhaltung dieses Überdrucks sollte ständig überwacht und ein Warnsystem eingerichtet werden, das einen Zusammenbruch des Überdrucks meldet.

Druckdifferenz und Filterintegritätstest bei HEPA-Filtern

Die Messung der Druckdifferenz vor und hinter dem HEPA-Filter unter Betriebsbedingungen gibt Hinweise auf dessen Funktionstüchtigkeit (grobe Leckagen beziehungsweise Verstopfung). Diese Differenz eignet sich ebenfalls dazu, ein Warnsystem einzurichten.

Die FDA-Richtlinie [5] verlangt, dass die HEPA-Filter nach der Neuinstallation und dann zweimal jährlich mit einem Challengegetest auf Funktionstüchtigkeit geprüft werden. Hierbei wird ein Test-aerosol aufgebracht und die Rückhalterate des Filters bestimmt. Als Beispiel für eine akzeptable Methode wird der DOP (*Diocetylphthalat*)-Belastungstest genannt. Der DOP-Test ist jedoch problematisch

bezüglich der Kontamination mit dem toxischen DOP und sollte nicht mehr angewandt werden. Als alternative Methode eignet sich *DEHS (Diethylhexylsebacat)* [19]. Der Challengegetest nach der Neuinstallation von Filtern ist sinnvoll, um versteckte Lecks, insbesondere im Dichtungsbereich, aufzudecken.

Keimzahl bei kritischen Oberflächen

Geräteoberflächen, Wände, Fussböden sowie in Produktnähe gelangende Oberflächen von Personen (Hände, Sterilkleidung im Bereich von Armen und Bauch) sollten einer regelmässigen Keimzahlbestimmung unterzogen werden. Besonders kritische Flächen sollten dabei wöchentlich überprüft werden.

Die Überwachung der Keimzahl von Oberflächen gibt Auskunft über die Wirksamkeit von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren und über die Hygienesziplin des Personals [15]. Als Methoden bieten sich Abklatschtests, Wischtests oder Spültests mit Nährmedien an.

Die Richtlinien geben keine Limiten hierfür an, jedoch sind Erfahrungswerte publiziert, deren Einhaltung anwendungsspezifisch zu überwachen ist [12, 16]. Die Festlegung von betriebsspezifischen Alarm- und Aktionslimiten ist eine sinnvolle Massnahme, die jeder Hersteller bedenken sollte.

Produktionsstufen in den verschiedenen Reinraumklassen

Die GMP-Richtlinien ordnen die Produktionsstufen für die Herstellung von Sterilpräparaten bestimmten Reinraumklassen zu.

Tabelle 5 zeigt die Reinraumanforderungen im Vergleich. Einige GMP-Richtlinien unterscheiden bei der Zuordnung der Reinraumklassen für gewisse Herstellschritte zwischen «offenen» und «geschlossenen Herstellverfahren». Die Angabe «geschlossenes Verfahren» in *Tabelle 5* bedeutet, dass zusätzliche Vorkehrungen getroffen sind, die die Kontamination minimieren, wie zum Beispiel durch die Verwendung geschlossener Gefässe [1, 2, 3].

Genau genommen sind hier teilweise geschlossene Herstellverfahren gemeint. Bei geschlossenen Herstellverfahren, die hermetisch gegenüber ihrer Umgebung abgeschlossen sind, wird keine definierte Reinraumklasse als Hintergrund mehr benötigt, so zum Beispiel für moderne Aufbereitungsanlagen für destilliertes Wasser. Die neue Isolortechnik, zum Beispiel für aseptische Abfüllanlagen, muss den Beweis noch erbringen, dass für diese Technik keine umhüllende definierte Reinraumklasse mehr erforderlich ist.

Tab. 5: Reinraumanforderungen für die Herstellung von Sterilpräparaten (A, B, C und D = Reinheitsklassen [EG, PIC, WHO], A' = Critical Area [FDA], D' = Controlled Area [FDA], () = Hintergrundbereich, umhüllende Zone, – = keine Angaben).

Herstellungsschritte	Aseptische Herstellung ohne Sterilfiltration				Aseptische Herstellung mit Sterilfiltration				Im Endbehältnis sterilisierte Produkte			
	EG-GMP PIC-GMP	WHO-GMP Entwurf	FDA- Richtlinie	Vorschlag Industrie [10]	EG-GMP PIC-GMP	WHO-GMP Entwurf	FDA- Richtlinie	Vorschlag Industrie [10]	EG-GMP PIC-GMP	WHO-GMP Entwurf	FDA- Richtlinie	Vorschlag Industrie [10]
1. Handhabung des Ausgangsmaterials	A (B)	A od. B (B od. C)	A' (D')	A (C)	C	–	D'	D	–	–	–	D
– Offenes Verfahren	–	–	–	–	–	C	–	–	–	–	–	–
– Geschlossenes Verfahren	–	–	–	–	–	D	–	–	–	–	–	–
2. Lösungsherstellung	A (B)	A od. B (B od. C)	A' (D')	A (C)	C	–	D'	–	–	–	–	D
– Offenes Verfahren	–	–	–	–	–	C	–	C	C (mit Filtration)	C (mit Filtration)	–	–
– Geschlossenes Verfahren	–	–	–	–	–	D	–	D	D (mit Filtration)	D (mit Filtration)	–	–
3. Zubereitung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen	–	A od. B (B od. C)	A' (D')	–	–	–	–	–	C	–	–	D
– Offenes Verfahren	A (B) (ohne Filtration)	–	–	–	–	–	–	–	–	C	–	–
– Geschlossenes Verfahren	–	–	–	–	–	–	–	–	–	D	–	–
4. Abfüllung	A (B)	A od. B (B od. C)	A' (D')	A (C)	A (B)	A od. B (B od. C)	A' (D')	A (C)	–	–	–	–
– Large/Small Volume Parenterals	–	–	–	–	–	–	–	–	A (C)	A (C)	–	A (C)
– Salben, Cremes, Suspensionen, Emulsionen	–	–	–	–	–	–	–	–	C	C	–	C
– Andere Präparate	–	–	–	–	–	–	–	–	–	C	–	–

Aseptische Herstellung ohne Sterilfiltration

Die EG-/PIC-Richtlinien fordern generell für alle Prozessschritte der aseptischen Herstellung ohne Sterilfiltration die Reinraumklasse A in einem Raum der Reinraumklasse B [1, 2].

Der WHO-Entwurf [3] lässt dem Hersteller mehr Spielraum und empfiehlt generell die Durchführung aseptischer Herstellprozesse wahlweise in der Reinraumklasse A oder B mit einem B- oder C-Hintergrund. Hierzu ist anzumerken, dass die wirklich kritischen Schritte grundsätzlich besser in der technisch bestmöglichen Zone, dem Laminar-Flow, durchzuführen sind. Die WHO [3] sichert sich jedoch noch ab, indem angegeben wird, dass die Auswahl der Reinraumklasse auf der Basis von Validierungen, zum Beispiel Nährbouillonabfüllungen, zu erfolgen hat.

Die FDA [5] fordert, dass Tätigkeiten an sterilisierten Materialien und Produkten, die der Umgebung ausgesetzt sind, im «kritischen Bereich» durchgeführt werden. Als Hintergrund kann der «kontrollierte Bereich» verstanden werden.

Aseptische Herstellung mit Sterilfiltration

Der EG-/PIC-Guide [1, 2] fordert für die Handhabung der Ausgangsmaterialien und für die Lösungsherstellung bis zur Sterilfiltration generell die Klasse C. Die Arbeitsgruppe aus der Pharmaindustrie [10] und der WHO-Entwurf [3] unterscheiden zwischen «offenen» und «geschlossenen Herstellverfahren». Da die Kontaminationsgefahr durch die Sedimentation der Luftkeime bei «geschlossenen» Verfahren gering ist, wird abweichend vom EG-/PIC-Guide auch die Klasse D bis zur Sterilfiltration zugelassen.

Gemäss FDA [5] soll die Vorbereitung von unsterilisierten Produkten, Inprozessmaterialien, Behältern, Ausgangsmaterialien und Verschlüssen im «kontrollierten Bereich» durchgeführt werden. Für die Abfüllung gelten dann dieselben Unterschiede unter den einzelnen GMP-Richtlinien wie für die aseptische Herstellung ohne Sterilfiltration.

Im Endbehältnis sterilisierte Produkte

Die FDA legt in ihren Richtlinien [4] für diese Art der Herstellung keine definierten Reinraumanforderungen fest. Im EG-/PIC-Guide [1, 2] sind die Herstellungsschritte sehr genau den Reinraumklassen A bis D zugeordnet. Die Frage, wo die Ausgangsmaterialien gehandhabt werden sollen, wird nicht beantwortet. Für die Lösungsherstellung wird die Klasse C gefordert, wobei bei Verwendung eines «geschlossenen Systems» auch die Klasse D erlaubt ist.

Der WHO-Entwurf [3] möchte zusätzlich bei der Zubereitung von sterilen Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen ebenso noch berücksichtigen, ob es sich um ein «offenes» oder «geschlossenes Verfahren» handelt.

Der Änderungsvorschlag aus der pharmazeutischen Industrie [10] befürwortet generell die Ausführung aller Herstellungsschritte bis zur Abfüllung in der Klasse D, mit der Begründung, dass heute üblicherweise mit «geschlossenen Systemen» gearbeitet wird.

Für die Abfüllung der verschiedenen Arzneiformen mit Endsterilisation bestehen keine unterschiedlichen Reinraumforderungen. So sollen zum Beispiel grossvolumige und kleinvolumige Parenteralia unter Laminar-Flow mit einem Hintergrund der Klasse C abgefüllt werden.

Kontaminationsgefahr und Reinraumklasse

Die Kontaminationsgefahr von Sterilprodukten durch die Umgebungsluft während der Produktion ist direkt proportional der Expositionsfläche (Behälteröffnung), der Expositionszeit und der Luftkeimkonzentration. Whyte leitet für die Anzahl der sedimentierenden Keime folgende Beziehung ab [14]:

$$\text{Anzahl sedimentierender Luftkeime} = V_s \cdot C \cdot A \cdot t$$

- V_s = Sedimentationsgeschwindigkeit (cm/s)
 $V_s = 0,46$ cm/s für Partikel mit 12 µm Durchmesser
 C = Luftkeimkonzentration (KBE/cm³)
 A = Expositionsfläche (cm²)
 t = Expositionszeit (s)

Für Luftkeime, die in Reinräumen im wesentlichen vom Personal stammen und an Hautpartikel gebunden vorkommen, ist ein mittlerer Durchmesser von 12 µm ermittelt worden [17]. Damit kann die Sedimentationsgeschwindigkeit in der oben genannten Formel als eine konstante Grösse betrachtet werden. Unter Laminar-Flow-Systemen müssen noch andere Parameter wie die Strömungsrichtung und die Strömungsgeschwindigkeit berücksichtigt werden. Die Formeln dazu sind in der Literatur beschrieben [12, 17, 18].

Berechnungen zeigen, dass die theoretische Kontaminationsgefahr während eines aseptischen Abfüllvorgangs bei grossvolumigen Glasflaschen wesentlich höher ist als bei Ampullen, die nur we-

nige Sekunden geöffnet der Umgebung ausgesetzt sind [12, 17, 18].

Aus dem für ein steriles Produkt gewählten Herstellungsverfahren ergeben sich während der Herstellung verschiedene Keimreduktionsraten. Diese können bei den Ausgangsmaterialien, bei den Zwischenprodukten oder bei den abgefüllten Produkten wirksam werden und legen damit direkt die maximal zulässige «Bioburden» oder Keimzahllimiten fest.

Das Ziel ist immer ein steriles Endprodukt mit einem hohen Sterilitätslevel. Unter der Voraussetzung, dass validierte Reinräume mit vor allem konstanten mikrobiologischen Bedingungen vorhanden sind, können die Expositionszeit und die Expositionsfläche bei der Auswahl der erforderlichen Reinraumklasse über die Berechnung der theoretischen Keimzahlbelastung des Produktes aus der Umgebungsluft mitberücksichtigt werden.

Die in der FDA-Richtlinie [5] bei der aseptischen Herstellung geforderte Nährmedienabfüllung ist auf jeden Fall noch zusätzlich zur Bestätigung des richtig gewählten Reinraumkonzeptes geeignet.

Literatur

- [1] EEC Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products/Supplementary Guidelines, Manufacture of Sterile Medicinal Products (Jan. 1989); Commission of the European Communities, Directorate – General for Internal Market and Industrial Affairs, Brussels
- [2] Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products/Supplementary Guidelines, Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products; Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products, Document PH 5/89 (September 1989)
- [3] Draft Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products; World Health Organization, Pharm/90 129 Rev. 3, February 1991
- [4] Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals; Code of Federal Regulations 21, Part. 211; Office of the Federal Register National Archives and Records Administration Washington (1990)
- [5] Guidelines on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing; Center for Drugs and Biologics and Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration; June 1987

- [6] Sharp, J. R. (Hrsg.): Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice 1983, Her Majesty's Stationery Office, London (1983)
- [7] Pharmaceutical Inspection Convention (PIC): Guidelines for the Manufacture of Sterile Products; Document PH 1/81, May 1981
- [8] US Federal Standard 209 D; Clean Room and Work Station Requirements, Controlled Environment (1988)
- [9] Schicht, H. H.: Contamination Control Standards and Recommended Practices for Pharmaceutical Production in Europe; SWISS PHARMA 11 (1989) Nr. 11, 15–23
- [10] Lingnau, J., Auterhoff, G., Gail, L., Haberger, K., Hempel, H.-E., Krüger, D., Seyfarth, H., Sirch, E.: EEC-Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products/Supplementary Guidelines/Manufacture of Sterile Medicinal Products; Air Classification System, Pharm. Ind. 51, Nr. 12, 1380–1384 (1989)
- [11] Schicht, H.: Aktuelles aus der Internationalen Richtlinienarbeit – Bericht von der Herbsttagung 1991 der schottischen Gesellschaft für Reinraumtechnik; SWISS CONTAMINATION CONTROL 5 (1992) Nr. 1, 7–10
- [12] Seyfarth, H.: Validierung der aseptischen Abfüllung von sterilen Arzneimitteln – Teil I: Nährmedienabfüllung; Pharm. Ind. 49, Nr. 11, 1176–1183 (1987)
- [13] Hecker, W., Meier, R.: Überwachung der Luftkeimzahl im Rahmen der Mikrobiologischen Qualitätssicherung von Arzneimitteln; Pharm. Ind. 53, Nr. 10, 938–347 (1991)
- [14] Whyte, W., et al.: Suggested Modifications to the Clean Room Air Standards of the EC Guide to GMP; Pharmaceutical Technology International, 17–20 (Jan./Feb. 1992)
- [15] Committee on Microbial Purity, Validation and Environmental Monitoring of Aseptic Processing; Journal of Parenteral Science and Technology 44, 272–277 (1990)
- [16] Dominguez, M. L., Pascual, P.: Applying EEC and PIC GMP's for Clean Room Environment Design /International Congress, «Advanced Technologies for Manufacturing of Aseptic and Terminally Sterilized Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals»; Basel, Switzerland, February, 1992
- [17] Whyte, W.: Settling and Impaction of Particles into Containers in Manufacturing Pharmacies; Journal of Parenteral Science and Technology, 35, 255–261 (1981)
- [18] Whyte, W.: Sterility Assurance and Models for Assessing Airbase Bacterial Contamination; Journal of Parenteral Science and Technology, 188–197 (1986)
- [19] Blattner, J.: Prüf- und Abnahmetests bei Sicherheitswerkbanken und Laminar-Flow-Boxen; Pharm. Ind. 53, Nr. 4, 397–400 (1991) ■

Analysen, Gehalts- und Spurenbestimmungen, Ausarbeitung von Prüfungsvorschriften, Qualitäts- und Materialkontrollen, Untersuchungen unbekannter Verbindungen, Entwicklungsaufgaben, Expertisen usw., übernimmt als Dienstleistung:

Chemolab AG

Chemisch-analytisches Laboratorium
 Hauserstrasse 53, CH-5200 Windisch

Telefon 056/41 77 88

Telefax 056/42 41 21

Behördlich anerkannt

Personal am reinen Arbeitsplatz

Heinz Moll, Annabelle Müller-Bachmann, Albert Schrutt, Stephan Wacker*

«Der Aufbau und die Erhaltung eines zufriedenstellenden Qualitätssicherungssystems und die einwandfreie Herstellung von Arzneimitteln hängen wesentlich vom Personal ab.» Dieser Grundsatz aus dem «Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel» [1] der Kommission der EG ist der Wegweiser für die folgenden Ausführungen. Dabei sollen in kurzer Form die wichtigsten Forderungen der heute gültigen Richtlinien für eine Good Manufacturing Practice (GMP) hinsichtlich der Auswahl, Ausbildung, Überwachung und Bekleidung des Personals geschildert werden. Für einzelne Bereiche werden Stellen genannt, die präzisionsbedürftig sind; entsprechende Ergänzungsvorschläge werden gemacht. Ganz allgemein kann gesagt werden, dass der EG-Leitfaden [1] und die Richtlinien der PIC [2] über weite Strecken deckungsgleich sind. Neben diesen beiden Regelwerken wurden auch die Richtlinien des Verbandes Deutscher Ingenieure (VDI) [3, 4] berücksichtigt. Sie gehen in ihren Anforderungen weiter, nicht zuletzt auch deshalb, weil sie auch für den Bereich Elektronik (Halbleiterindustrie) Geltung haben, wo unter Umständen absolute Partikelfreiheit gefordert wird (zum Beispiel bei der Chipherstellung).

Auswahl

Das Personal soll unter Beachtung folgender grundsätzlicher Forderungen ausgewählt werden [1, 2, 3]:

- Es soll sich um *qualifiziertes Personal* mit *praktischer Erfahrung* handeln.
- Die Grundsätze der GMP sollen bekannt sein.
- Es muss die Fähigkeit zum richtigen Verhalten im Reinraum haben.
- Es darf keine ansteckende Krankheit und keine offenen Wunden an unbedeckten Körperstellen aufweisen.

Zur *Qualifikation* des Personals gehört, dass vorerst, entsprechend den wahrzunehmenden Aufgaben und Funktionen, die Anforderungen an die Funktionsträger klar definiert werden. Bei neuem Personal ist die noch nicht erreichte Qualifikation durch eine intensive

Betreuung und Überwachung durch den Vorgesetzten zu kompensieren [5].

Qualifikation setzt *Motivation* und *Fähigkeiten* voraus. Die Trias von «Wollen», «Kennen» und «Können» ist ein Versuch, den Zusammenhang zwischen Motivation und Ausbildung darzustellen (Abb. 1) [5]. Wo ein Wille ist, ist in der Regel auch die Motivation vorhanden, das Know-how (Kennen und Können) zu erlernen; angewandtes Know-how schafft Erfolgserlebnisse, die ihrerseits motivierend wirken.

Gemäss den VDI-Richtlinien [3] hat es sich bewährt, in Räumen der Reinheitsklassen kleiner als 3 nach VDI 2083 [4] nur Mitarbeiter zu beschäftigen, die bereit sind, auf Kosmetika, alkoholische Getränke, vor allem aber (während der Anwesenheit auf dem Werksgelände, mit einem Vorlauf von 2 Stunden im Privat-

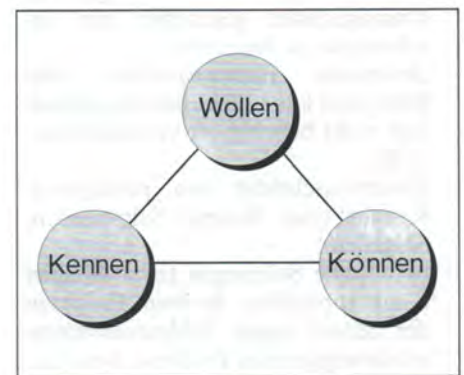


Abb. 1: Motivation und Ausbildung (nach [5]).

bereich) auf Nikotingenuss zu verzichten. Es dürfte aber nicht allzu einfach sein, solche Auflagen durchzusetzen. Wie sieht es aus bezüglich des *medizinischen Aspektes* der Auswahl von Reinraumpersonal?

«Jeder Mitarbeiter sollte bei der Einstellung ärztlich untersucht werden.» [1] Diese Forderung stellen die EG-Richtlinien [1], ohne dazu nähere Angaben zu machen. Die VDI-Richtlinien [3] jedoch nennen unter anderem folgende Punkte, die sich auf die Reinraumeignung des Personals einschränkend auswirken können:

* Anschrift der Verfasser:

Dr. pharm. Heinz Moll, Armeeapotheke, Worbentalstr. 36, CH-3063 Ittigen

Annabelle Müller-Bachmann, Closweg 7, D-6720 Speyer

Albert Schrutt, Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich, Physikalische Pharmazie, Clausiusstr. 25, CH-8092 Zürich

Dr. sc. nat. Stephan Wacker, Sandoz Pharma AG, Abteilung PPS/FLF, Postfach, CH-4002 Basel

- eingeschränkte Beweglichkeit und extremes Übergewicht (als Konsequenz davon könnte es zum Beispiel Schwierigkeiten im Zusammenhang mit der Bekleidung geben, unter anderem beim Anziehen in der Reinraumschleuse);
- Hauterkrankungen wie Psoriasis, Neurodermitis (diese sind verbunden mit erhöhter Partikelabgabe);
- Erkrankungen des Haarbodens und der Haare (haben pathologischen Haarausfall und/oder übermäßige Schuppenbildung zur Folge);
- Lungen- und Bronchialerkrankungen (bewirken übermäßige Benützung von Taschentüchern und Tröpfchenemission);
- allergische Rhinitis/Konjunktivitis (in diesem Fall steht der Notwendigkeit, einen Mundschutz zu tragen, die Unmöglichkeit gegenüber, ein Taschentuch zu benutzen);
- chronische Harnwegsinfekte (der Reinraum kann nicht beliebig schnell und nicht beliebig oft verlassen werden);
- Dauerausscheider von pathogenen Keimen (zum Beispiel Salmonellen, Shigellen);
- psychische Störungen (zum Beispiel Klaustrophobien, die beim Passieren der relativ engen Schleusensysteme erfahrungsgemäss Probleme bereiten) und zerebrale Anfallsleiden.

An dieser Stelle sei noch folgender Satz aus dem EG-Leitfaden [1] erwähnt, der fordert: «Die individuellen Verantwortungsbereiche sollten von jedem einzelnen klar verstanden und aufgezeichnet sein.»

Hier sollte man sich bewusst sein, dass das «Verstehen eines Verantwortungsbereichs» eine gewisse *charakterliche Eignung* voraussetzt. Auch eventuelle sprachliche und kulturelle Hindernisse sollten in diesem Zusammenhang beachtet werden.

Ausbildung

Da sterile Produkte mit besonderer Sorgfalt und Aufmerksamkeit hergestellt werden müssen, um mikrobielle und partikuläre Verunreinigungen zu vermeiden, spielt die Sachkenntnis, die Ausbildung und das Verhalten des hierbei eingesetzten Personals eine entscheidende Rolle [6].

Die Aufgaben der Aus- und Weiterbildung von in reinen Räumen beschäftigten Personen bestehen demnach in der *Motivation* und der *Vermittlung der erforderlichen Sachkenntnis* [3].

Von den Richtlinien werden zu diesem Thema mehrere grundsätzliche Forderungen genannt [1, 2, 3]:

Zusammenfassung

Es werden in kurzer Form die wichtigsten Forderungen der heute gültigen Richtlinien für eine Good Manufacturing Practice (GMP) in bezug auf die Auswahl, Ausbildung, Überwachung und Bekleidung des Reinraumpersonals erläutert. Dabei stellt sich heraus, dass der «EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel» und die Richtlinien der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) praktisch deckungsgleich sind. Weiter gehen die Richtlinien des Verbandes Deutscher Ingenieure (VDI), die jedoch auch für die Reinraumproduktion der Elektronikindustrie Geltung haben.

Reinraumpersonal soll neben einer entsprechenden Qualifikation auch praktische Erfahrung haben. Bei der Auswahl sollen neben der charakterlichen Eignung auch medizinische Aspekte berücksichtigt werden. Das Ausbildungsprogramm soll Einführungs- und Weiterbildungskurse mit jeweiliger Erfolgskontrolle enthalten. Im Rahmen der Personalüberwachung sollen die Qualität der Ausbildung, der Gesundheitszustand und das Verhalten beim Einschleusen und am Arbeitsplatz beachtet werden. Jede Person, die die Herstellungsbereiche betritt, sollte eine den jeweils auszuführenden Arbeiten angepasste Schutzkleidung tragen. Dem materiellen und ergonomischen Aspekt sowie der Aufbereitung der Arbeitskleider soll dabei gebührend Beachtung geschenkt werden.

Summary

The most important requirements of the actual valid guidelines for a Good Manufacturing Practice (GMP) concerning selection, instruction, control and clothing of clean room personnel are presented in a short way. The comparison between the GMP-regulations of the EEC and the Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) showed that their content is practically the same. More stronger are the guidelines of the Verband Deutscher Ingenieure (VDI), which yet are also valid in the clean-room production of the electronic industry.

Beside a corresponding qualification, clean room personnel should also have practical experience. The selection has to have a regard not only to a suitable character but also to medical aspects. The instruction program should contain an introduction and a development part with occasional success control. In the frame of personnel control, the quality of the instruction, the state of health and the behaviour by entering the clean-room area and at the working place should be observed. Each person which is entering the production area should wear a protection clothing corresponding to the works carried out occasionally. In context with this, due respect should be given to the material and ergonomic aspect as well as to the preparation of the working clothes.

Résumé

Cet article présente les plus importantes exigences actuelles, des directives de Good Manufacturing Practice (GMP) concernant le choix, la formation, le contrôle et l'habillement des personnes travaillant dans des zones à atmosphère contrôlée. Il apparaît que le «guide pour une bonne pratique dans la fabrication des médicaments» de la CEE et les directives de la Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) sont, du point de vue des exigences, pratiquement identiques. Les directives du Verband Deutscher Ingenieure (VDI), qui sont définies aussi pour le domaine de l'électronique, sont, elles, plus exigeantes. Les personnes travaillant dans des locaux à atmosphère contrôlée devraient avoir, en plus de la qualification correspondante, une expérience pratique. Lors du choix des personnes concernées, en plus des qualités de caractère, certains aspects médicaux doivent également être pris en compte. Le programme de formation doit être composé de cours d'introduction et d'une formation continue, chaque cours devant comprendre un contrôle de l'acquisition. Dans le cadre du contrôle du personnel, les points suivants doivent être observés; la qualité de la formation, l'état de santé, ainsi que le comportement au poste de travail et lors des changements de zone. Chaque personne qui pénètre dans une zone de fabrication doit revêtir la tenue de protection correspondant au travail qui s'y déroule. Il faut être suffisamment attentif aux matériaux et à la préparation des vêtements de travail, ainsi qu'aux aspects ergonomiques.

- *Einführungskurs* (auch für technisches, Wartungs- und Reinigungspersonal) mit Grundunterweisung in GMP, sowohl praktisch als auch theoretisch; Vermittlung der Grundregeln des reinen Arbeitens;
- Schulung in Hygiene und Mikrobiologie;
- Schulung entsprechend den jeweils zugewiesenen Aufgaben; Einüben von Arbeitstechniken (Aus der Sicht der Food and Drug Administration [FDA] sollten die diesbezüglichen Standard Operating Procedures [SOP] ein Ausbildungsprogramm mit Bezug auf die spezifische Funktion

- des Mitarbeiters beinhalten. Die Ausbildung soll die neuesten und für die Funktion des Mitarbeiters wichtigsten Arbeitsanweisungen vermitteln [7]);
- spezielle Ausbildung für das Reinraumpersonal;
- *fortlaufende Unterweisung* und Bewertung der Umsetzung in die Praxis;
- periodische *Weiterbildungskurse* mit ausgewählten Themen (zum Beispiel Fallstudien, Gruppendiskussionen, verbunden mit Demonstrationen und praktischen Übungen);
- *Erfolgskontrollen* durch theoretische und praktische Lernzielkontrolle und Beobachtung der Verhaltensweise.

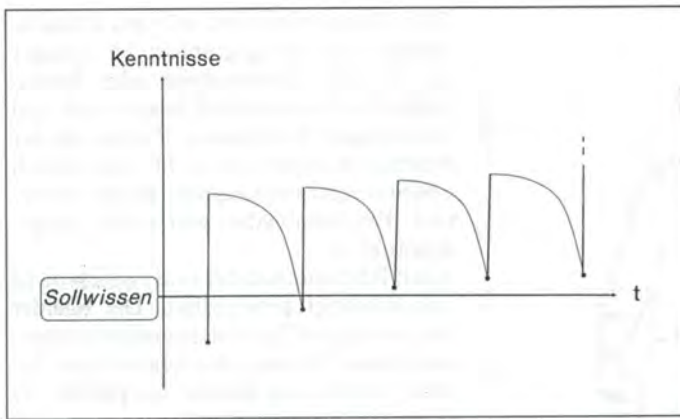


Abb. 2: Verlauf der Wissenskurve und Phasen der Ausbildung.

Die Abbildung 2 versucht, den Verlauf der «Wissenskurve» vom Einführungskurs über die fortlaufende Unterweisung zu den Weiterbildungskursen graphisch darzustellen. Der Kenntnisstand mit dem Niveau des Sollwissens ist dabei gegen die Zeitachse aufgetragen. Nach dem Einführungskurs steigt der Wissensstand relativ steil an; er wird mit hoher Wahrscheinlichkeit nach einiger Zeit wieder abfallen, sollte jedoch dabei nicht unter das Sollniveau sinken. Mit jedem Weiterbildungskurs wird sich der Kenntnisstand kontinuierlich anheben.

Als Konsequenz der Forderungen bezüglich der Ausbildung ergibt sich folgender Vorschlag:

- Schaffung einer fachspezifischen Ausbildung als Lehre mit Abschluss zum Beispiel unter dem Titel «Sterilproduktion Pharma». Dies bedingt die Ausarbeitung von einheitlichen Lehrplänen.
- Oder: Schaffung eines Qualifikationsausweises «Reinraumpersonal», der unter ganz bestimmten Bedingungen erworben werden kann. Kriterien dafür könnten zum Beispiel die Dauer einer schon absolvierten Tätigkeit in der Sterilproduktion (bestätigt durch Zeugnis) oder auch das erfolgreiche Bestehen von Weiterbildungskursen sein.
- Die Einrichtung von «Quality circles», wie sie auch in den VDI-Richtlinien [3] als sinnvolle Ergänzung zu den Schulungsmassnahmen genannt werden.

Eventuelle sprachliche Hindernisse, die schon weiter oben erwähnt wurden, sollten im Rahmen der Ausbildung soweit als möglich abgebaut werden können.

Überwachung

Es geht darum,

- die Qualität der Ausbildung,
- den Gesundheitszustand und
- das Verhalten beim Einschleusen und am Arbeitsplatz zu überwachen [3].

Die Richtlinien [1, 2, 3] fordern in diesem Zusammenhang:

- die Überprüfung von Wissen, Erfahrung, Kenntnis von Vorschriften (zum Beispiel durch Lösung zielorientierter Aufgaben, wiederholte Fragebogenaktionen oder auch Wettbewerbe);
- regelmässige Gesundheitskontrollen;
- das Personal anzuweisen, Änderungen des Gesundheitszustandes, die von Bedeutung sein könnten, zu melden (der Wert dieser Meldepflicht ist nach Auffassung der Autoren gegenüber den regelmässigen Gesundheitskontrollen höher einzustufen);
- Inspektionen und Kontrollen möglichst von aussen (bezogen auf die Reinräume);
- detaillierte Hygieneprogramme;
- das Verbot von Essen, Trinken, Kauen oder Rauchen sowie ein Aufbewahrungsverbot für Speisen, Getränke, Tabakerzeugnisse oder Medikamente für den persönlichen Gebrauch in den Produktions- und Lagerbereichen;
- Beschränkung des Personalverkehrs auf ein Minimum;
- Vermeidung von schnellen, hektischen Bewegungen, die einen starken Strömungsimpuls verursachen können (die Partikel- und Keimabgabe hängt sehr stark von der Tätigkeit und der Art der Bewegung ab);
- Vermeidung des direkten Kontaktes zwischen den Händen eines Beschäftigten und dem offenen Produkt oder mit irgendeinem Ausrüstungsteil, das mit dem Produkt in Berührung kommt (gerade in diesem Zusammen-

hang ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Arbeitsabläufe richtig strukturiert und validiert sind);

- Sprechen, Husten und Niesen nie in Richtung des kritischen Arbeitsbereiches;
- die Beachtung von persönlicher Hygiene und Sauberkeit: Das Personal soll angehalten werden, die Handwaschgelegenheiten zu benutzen.

Um die Anwendung und Beachtung der Regeln der guten Herstellungspraxis zu überwachen und um Vorschläge für notwendige Korrekturmassnahmen zu machen, sollten auch Selbstinspektionen durchgeführt werden [1].

In Anlehnung an die VDI-Richtlinien [3] ist im Sinne einer Erfolgskontrolle die Überwachung des Keimgehalts der Hände durch Nährbodenabklatsche zu empfehlen:

- *nackte Hand*: etwa zweimal pro Jahr. Der «Ausbildungseffekt» im Sinne einer Motivation für die Beachtung der persönlichen Hygiene steht hier im Vordergrund.
- *behandschuhte Hand*: höhere Frequenz, da dies von grösserer Bedeutung für den Prozess der Sterilabfüllung ist.

Ob man den Abklatschtest der behandschuhten Hand als eigentliche Inprozesskontrolle verstehen will, bleibe dahingestellt, da es sich dabei um keinen permanenten Soll-Ist-Vergleich handelt, der sofortige Korrekturmöglichkeiten zulässt. Auf jeden Fall besteht durchaus die Möglichkeit, dass eine bestimmte Charge aufgrund eines positiven Resultates im Abklatschtest nicht freigegeben wird.

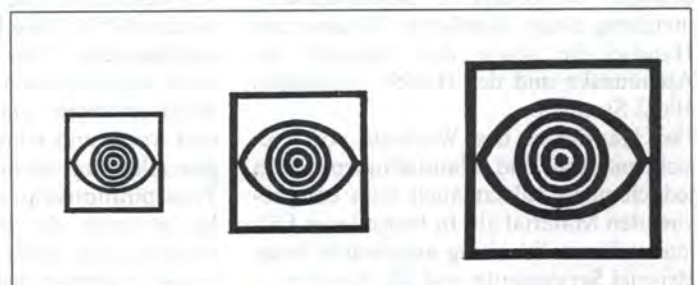
Letztlich ist jedoch zu beachten, dass eine sehr weit gehende Überwachung auch verunsichern kann. Sie soll auf keinen Fall so weit gehen, dass der Arbeitsfluss ständig gestört wird (Abb. 3).

Bekleidung

Kleider machen Leute . . . Dieser Spruch hat auch im Reinraum seine Gültigkeit, wenn auch in einem ganz bestimmten Sinn.

Zu den Anforderungen an die Bekleidung machen die Richtlinien relativ präzise Angaben. Das oberste Prinzip lautet:

Abb. 3: Eine zu weit gehende Überwachung kann störend wirken.



«Jede Person, die die Herstellungsbereiche betritt, sollte eine den jeweils auszuführenden Arbeiten angepasste Schutzkleidung tragen.»

Zusätzlich wird in den ergänzenden Leitlinien für die Herstellung steriler Arzneimittel [8] gefordert: «Strassenbekleidung sollte nicht in reine Bereiche gebracht werden. Personal, das die Umkleiräume betritt, sollte bereits die Standard-schutzkleidung des Betriebes tragen.»

Mit dem nächsten Zitat treffen wir auf einen typischen SOP-Bereich: «Umkleiden und Waschen sollten nach schriftlichen Verfahren erfolgen.»

Es genügt also zum Beispiel nicht, das Anlegen der Kleidung im Rahmen der Ausbildung zu demonstrieren; das genaue Vorgehen muss *schriftlich* formuliert sein.

Im Zusammenhang damit steht auch die nächste Forderung: «In den reinen Bereichen sollten Armbanduhren und Schmuck nicht getragen werden. Partikelabgebende Kosmetika sollten nicht verwendet werden.»

Die Kleidung und deren Qualität müssen einerseits an die Arbeitsgänge und den Arbeitsplatz angepasst sein und so getragen werden, dass das Produkt vor Verunreinigungen geschützt wird, andererseits aber auch die Aufgabe erfüllen, den arbeitenden Menschen zu bedecken und ihn vor Umwelteinflüssen zu schützen [1, 2, 3]. Aus *ergonomischen* Gründen besteht darüber hinaus die Forderung nach Behaglichkeit beim Tragen der Arbeitskleidung [3].

Die ergänzenden Leitlinien der EG [8] umschreiben die für die Reinheitsklassen B, C und D erforderliche Kleidung ziemlich weitgehend. An der gleichen Stelle werden weitere Massnahmen verlangt, die zum Teil auch in anderen Richtlinien Erwähnung finden:

- für jede Arbeitsperiode oder unter bestimmten Bedingungen («wenn die Ergebnisse der Umgebungskontrollen dies rechtfertigen») mindestens einmal pro Tag sterilisierte Schutzkleidung für die Mitarbeiter in einem Raum der Reinheitsklasse B;
- regelmässige Desinfektion der Handschuhe;
- Wechsel der Gesichtsmasken und Handschuhe mindestens zu jeder Arbeitsperiode.

Seyfarth [9] fordert in diesem Zusammenhang einen stündlichen Wechsel der Handschuhe sowie den Wechsel der Atemmaske und der Haube mindestens alle 2 Stunden.

Die Häufigkeit des Wechsels von Gesichtsmasken und Handschuhen hängt jedoch nicht zuletzt auch vom entsprechenden Material ab. In besonderen Fällen ist Einmalkleidung angebracht (zum Beispiel Serviceleute und Mechaniker).

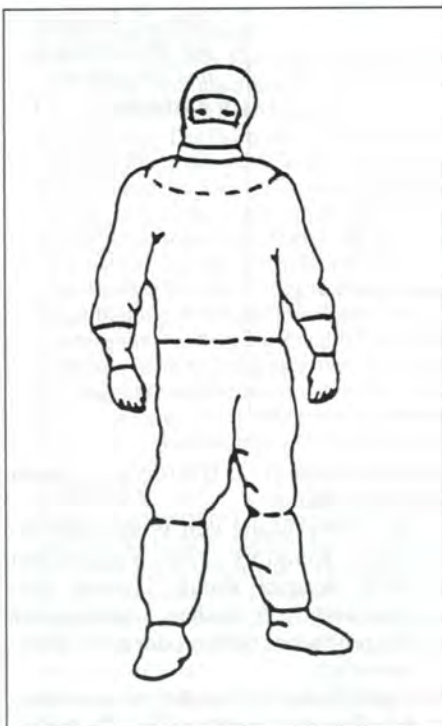


Abb. 4: Reinraumbekleidung; aseptische Herstellung/Abfüllung (nach [3]).

Wie sehen die Forderungen bezüglich der *Aufbereitung der Arbeitskleidung* aus?

«Reinraumbekleidung sollte so gewaschen oder gereinigt werden, dass sie keine Partikel aufnimmt, die später wieder abgegeben werden können. Für diese Kleidung sind separate Wasch- und Reinigungsmöglichkeiten wünschenswert.» ... «Wasch- und Reinigungsvorgänge sollten nach schriftlich festgelegten Verfahren (SOP!) erfolgen.» [8]

Auf den möglichen Ablauf eines Aufbereitungsverfahrens für Reinraumarbeitskleidung soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden; entsprechende detaillierte Angaben findet man unter anderem bei Hecker [10].

Was den *materiellen Aspekt* der Arbeitskleidung betrifft, werden von den Richtlinien mit Ausnahme der schon erwähnten indirekten Anforderungen (zum Beispiel Behaglichkeit beim Tragen) keine konkreten Angaben gemacht. Die VDI-Richtlinien [3] empfehlen jedoch als Standard ein Baumwolle-Polyester-Mischgewebe (im Verhältnis 35:65) beziehungsweise in partikelsensiblen Bereichen monofile Kunstfaserstoffe. Hecker [10] beschreibt ausführlich die Vor- und Nachteile von Misch- und reinen Kunststoffgeweben: Das *Mischgewebe* zeigt beim Autoklavieren keine physikalischen Veränderungen. Das Material ist leicht und weich und relativ angenehm zu tragen; allerdings bewirkt es einen grösseren Transpirationsstau als reine Baumwolle. Es ist unter der Bedingung reinraumtauglich, dass nicht Partikel- und Faserfreiheit gefordert werden.

Reine Kunstfasern sind sehr gut autoklavierbar. Der Tragekomfort ist weniger gut als bei Mischgewebe oder Baumwolle; die Gewebe sind relativ steif und begünstigen Wärmestau. Zudem ist der Anschaffungspreis hoch. Sie sind jedoch optimal reinraumtauglich, da die Faser- und Partikelabgabe sehr stark eingeschränkt ist.

Auch Reinraumkleider sind zeitlich nicht unbeschränkt verwendbar: Die Kleider sind visuell auf Verschleisserscheinungen, wie dünne Stellen oder beschädigte Fasern, Nähte und Säume, zu prüfen. Es kann sich als vorteilhaft erweisen, über die Aufbereitungszyklen Buch zu führen [11]. Für die Verwendungsdauer sollten Limiten festgelegt werden.

Für die Prüfung der verwendeten Materialien auf *Faserabgabe* kann auf den *Kugelschlagtest* nach Schrank [12] verwiesen werden. Mit Hilfe dieses Tests konnte zum Beispiel Hecker [10] nachweisen, dass ein reines Kunstfasergewebe aus endlosen aromatischen Polyamidfasern zehnmal weniger Fasern abgibt als das oben definierte Mischgewebe.

Aus welchen Teilen setzt sich nun die *Standardausrüstung für Personen im Reinraum* zusammen? Sie kann wie folgt beschrieben werden (Abb. 4):

- Vollschutzhaube (gegebenenfalls mit zusätzlichem Mundschutz, auch wenn die Mundpartie bereits durch die Vollschutzhaube abgedeckt ist);
- Overall beziehungsweise zweiteilige Kombination (der Overall bietet den Vorteil des besseren Verschliessens, ist jedoch umständlicher anzuziehen [10]);
- desinfizierbare Arbeitsschuhe (gegebenenfalls Überschuhe, vor allem in der aseptischen Herstellung/Abfüllung);
- Handschuhe (gegebenenfalls Stulpen, nämlich dort, wo zwischen Handschuh und Ärmel unbedeckte Körperpartien bestehen).

Ausblick

Altorfer [13] hat in zwei Sätzen zusammengefasst, was als Fazit aus dieser kurzen Übersicht über die heute gültigen Richtlinien zum Thema «Personal am reinen Arbeitsplatz» gesagt werden kann: «Zweifelsohne ist der Produktionsfaktor Mensch reinraumtechnologisch nicht optimal konzipiert. Trotzdem kann auf die Vielseitigkeit der menschlichen Arbeitskraft auch in Zukunft nicht verzichtet werden.»

Abgestimmte und ausgewogene Massnahmen, gepaart mit sorgfältigem Vorgehen in allen Bereichen, tragen dazu bei, die Qualitätsziele zu erreichen.

Literatur

- [1] EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel; Kommission der Europäischen Gemeinschaften; Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, Luxemburg (1990)
- [2] Richtlinien betreffend die Herstellung von sterilen Produkten; Anhang zu den Grundregeln für die sachgemässe Herstellung pharmazeutischer Produkte (PH 5/89); Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products; September 1989
- [3] Richtlinienwerk 2083 des Verbandes Deutscher Ingenieure (VDI); Reinraumtechnik; Gründruck (Entwurf) Blatt 6: «Personal am Reinen Arbeitsplatz»; Beuth Verlag GmbH; Berlin, September 1991
- [4] Richtlinienwerk 2083 des Verbandes Deutscher Ingenieure (VDI); Reinraumtechnik; Gründruck (Entwurf) Blatt 1: «Grundlagen, Definitionen und Reinheitsklassen der Luft»; Beuth Verlag GmbH; Berlin, März 1991
- [5] Baer, K.; Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Qualitätsförderung, Kurs A 3.1, «Qualitätssicherung» (1991)
- [6] Informationsbroschüre «GMP-Kurs für Mitarbeiter der Herstellung steriler Arzneimittel», CONCEPT Heidelberg (1992)
- [7] Barthel, T.; Pharm. Ind. 54, 56 (1992)
- [8] Ergänzende Leitlinien, 1. Herstellung steriler Arzneimittel, EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für Arzneimittel; Kommission der Europäischen Gemeinschaften; Amt für amtliche Veröffentlichungen der Europäischen Gemeinschaften, Luxemburg (1990)
- [9] Seyfarth, H.; Pharm. Ind. 53, 579 (1991)
- [10] Hecker, W.: Reinheitsanforderungen an Arbeitskleider – Beispiel Pharmaproduktion; SWISS PHARMA 10 (1988) Nr. 11, 19–23
- [11] Hecker, W.; APV-Seminar, Köln (September 1989)
- [12] Schrank, J.; Chem. Rundschau 26, 1 (1973)
- [13] Altorfer, A.: Personal im Reinen Raum der pharmazeutischen Produktion; SWISS PHARMA 5 (1983) Nr. 12, 17–24

Quality of Drugs in the Year 2000

Symposium, October 25, 1991
Swiss Federal Institute of Technology Zurich (ETH)
Proceedings published in SWISS PHARMA 12a/1991

Pharmaceutical Quality Assurance:

A Challenge of the Future

-H. W. Schmid, Zurich (CH)

Quality Guidance in Preclinical and Clinical Studies

-R. Bass, Berlin (D)

Future Standards for Manufacturing Authorization and Inspection of Manufacturers in the European Community

-Ph. Meyer, Brussels (B)

Quality Standards for Pharmaceutical Development and Production

-R. S. Heir, Basle (CH)

Legal Requirements and Issues with Regard to the Completion of the EC and Prospectives for the Year 2000

-B. Sträter, Aachen (D)

Order: Please send _____ copy(ies)
SWISS PHARMA 12a/91 at sFr. 50.- plus postage

Name _____

Company _____

Address _____

Date/Signature _____

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, Seestrasse 5, Postfach,
CH-8700 Küsnacht ZH, Tel. 01 911 00 55 Fax 01 910 95 95



Nun entscheiden Sie sich mal!

z.B. bei Reinraumprodukten

Manchmal nicht leicht.
Denn richtig entscheiden können Sie nur, wenn Sie zuvor unterschieden haben.

Die Qualität, den Service und den Preis.

Wir stellen uns jedem Vergleich, auch dem preislichen.

Einweg-Mundschutz



reinraumgerecht
verarbeitet

Einweg-Hauben



komfortabel

Einweg-Handschuhe Fingerlinge



allergiehemmend



auch artistisch

Fordern Sie uns zur Entscheidung



dartex gmbh
Draisstraße 23
D-7553 Muggensturm
Tel. 0 72 22/5 20 52-54
Fax 0 72 22/8 14 19

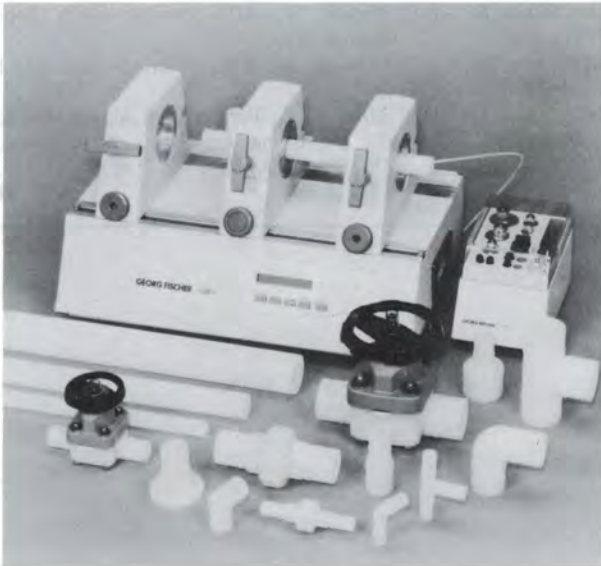
Reinraum

- Oberbekleidung
- Zwischenbekleidung
- Schuhe
- Socken
- Handschuhe
- Staubbindematten
- Helm
- usw.

SYGEF® HP WNF...

...speziell

für Reinstwasser



... die wulst- und nuttfreie Schweiss-technologie für Polyvinylidenfluorid (PVDF) Rohrleitungssysteme. Überall wo höchste Anforderungen an Reinheit und Hygiene gestellt werden bietet SYGEF HP WNF die optimale Lösung.

Georg Fischer
Rohrleitungssysteme AG
CH-8201 Schaffhausen/Schweiz
Telefon 053/81 32 39
Fax 053/24 79 46

GEORG FISCHER +GF+

Fr 2187/1

Reinraumtechnik – Wirtschaftliche Aspekte

In der Schriftenreihe der Schweizerischen Gesellschaft für Reinraumtechnik (SRRT) sind als Band VIII die Vorträge der Fachtagung vom 23. Mai 1986 in Zürich zum Thema «Wirtschaftliche Aspekte in der Reinraumtechnik» aufgelegt worden.

Herausgeber: H. Schwarz und H. H. Schicht
(59 Seiten, 21 × 29.7cm, brosch., sFr. 100.– plus Versandkosten)

Inhaltsübersicht

Wirtschaftliche Aspekte in der Reinraumtechnik (Editorial)
- H. Schwarz, Schlieren (CH); H. H. Schicht, Zumikon ZH (CH)

Fünfzehn Jahre Schweizerische Gesellschaft für Reinraumtechnik (SRRT)
- H. Schwarz, Schlieren (CH)

Mikroelektronik – Beispiel einer Hochtechnologieindustrie: Ihre Bedeutung in der Wirtschaft der Industriestaaten heute und morgen
- H. Rüegg, Zürich (CH)

Die Reinraumtechnik als Produktionsfaktor der Spitzentechnologien
- H. H. Schicht, Zürich (CH)

Die volkswirtschaftliche Bedeutung der Reinraumtechnik
- P. Oertli-Cajacob, Zürich (CH)

Fertigung elektronischer Bauteile unter Reinraumbedingungen: Heutige Möglichkeiten und Gefahren bei Anfall von Aluminiumspänen
- K. Steffen, Grünberg (D); W. Schmutzler, Frankfurt/Main (D)

Der Einfluss der Reinraumtechnik auf Erfolg und Wirtschaftlichkeit von Produktionsaufgaben in der Pharmaindustrie
- K. Stemmer, Basel (CH)

Mikroelektronik und Reinraumtechnik
- H. Ryssel, Erlangen (D)

Die Kosten von Reinraumanlagen und ihre wirtschaftliche Optimierung
- T. Rákóczy, Köln (D)

Die Auswahl von ULPA-Filtern für die ULSI-Technik im Spannungsfeld von Qualitätserfüllung und Investitions- und Betriebskosten
- W. Ziemer, Butzbach (D)

Reinraumanlagen und ihr wirtschaftlicher Betrieb im Gesamtzusammenhang der Kostenstruktur reiner Fertigungen
- L. Gail, Frankfurt/Main (D)

Bestellung :

- Exemplare "Reinraumtechnik VIII", Schriftenreihe der SRRT, Vorträge vom 23.5.1986, à sFr. 100.– plus Versandkosten
- Orientieren Sie uns über den Inhalt der Bände I - VIII der Schriftenreihe der SRRT
- Wir abonnieren SWISS CONTAMINATION CONTROL
 - sFr. 100.– (Schweiz)
 - sFr. 100.– plus sFr. 20.– Porto (Ausland/Europa)
 - sFr. 100.– plus sFr. 100.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

Name/Vorname _____

Strasse _____

PLZ/Ort _____

Datum/Unterschrift _____

Verlag Dr. Felix Wüst AG · Postfach · CH-8700 Küsnacht ZH ·
Tel. 01 911 00 55 · Fax 01 910 95 95

Validierung steriler Herstellungsprozesse

Sterilisation, aseptische Herstellung, Dichtigkeit

I. Steinsträsser, B. Baumann, A. Humm, M. Kirsch, W. Lanz*

Die bestehenden Qualitätsstandards von EG, PIC, WHO (Entwurf) und FDA für die Herstellung von Arzneimitteln werden in diesem Beitrag im Hinblick auf die Validierung der Herstellungsprozesse bei der Sterilproduktion verglichen. Anhand ausgewählter Herstellungsprozesse (Sterilisation, aseptische Herstellung und Sterilfiltration, Dichtigkeit von Behältnissen) werden Vorgehensweisen und Probleme bei der Validierung erläutert. Als Schwerpunkt wird die Validierung der aseptischen Herstellung behandelt, da dieser Herstellungsprozess in Zukunft bei der Produktion von Arzneimitteln mit Peptiden und Proteinen an Bedeutung gewinnen wird.

Abstract

The actual quality standards of EC, PIC, WHO (draft) and FDA for the production of pharmaceutical products are compared with regard to the process validation of sterile products. The special procedures and problems concerning the validation of some selected processes (sterilization, aseptic processing and sterilfiltration, closure integrity) are elucidated. Special emphasis is laid on the validation of aseptic filling for sterile products. The importance of this process will grow with the production of an increasing number of peptide and protein drugs.

Résumé

Dans le présent article, les standards de qualité de la CEE, du PIC, de l'OMS (projet) et de la FDA, concernant la validation des procédés de fabrication des produits stériles, sont comparés. Les problèmes et procédures particulières à la validation de certains procédés (stérilisation, procédure et stérilisation aseptique, hermétisme des fermetures) sont décrits. Un accent particulier est mis sur la validation des procédés de fabrications aseptiques, car ce type de procédés va prendre de plus en plus d'importance, parallèlement à l'augmentation du nombre d'agents thérapeutiques d'origine protéique ou peptidique.

* Anschrift der Verfasser:

Inga Steinsträsser, Departement Pharmazie, Galenische Pharmazie, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich

Beat W. Baumann, Metalli Apotheke, Postfach, CH-6304 Zug

Dr. Alfred W. Humm, F. Hoffmann-La Roche AG, QA, CH-4002 Basel

Manfred J. Kirsch, B. Braun Medical AG, Rechenstr. 37, CH-9001 St. Gallen

Werner Lanz, Ciba-Geigy AG, CH-4332 Stein AG

Einführung

In den grundlegenden Anforderungen der Leitfäden einer guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practices [GMP]) für Arzneimittel von der Europäischen Gemeinschaft (EG) [1], der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) [2] und der World Health Organization (WHO), (Entwurf) [3], wird verlangt, dass kritische Herstellungsschritte und wesentliche Prozessänderungen validiert sind. Für Sterilprodukte hat die Validierung eine besondere Bedeutung, da mit Partikeln, Pyrogenen oder Keimen kontaminierte Produkte grosse Risiken für die Patienten bergen. Hinzu kommt, dass die Prüfung auf Sterilität nicht ausreichend belegen kann, dass jede Einheit einer Charge steril ist. Aus diesen Überlegungen heraus entstand die Forderung nach reproduzierbaren, abgesicherten, kontrollierten und dokumentierten Herstellungsvorgängen.

Im Nachdiplomseminar «Qualitätsstandards und Standard Operating Procedures für die Herstellung steriler Produkte» sollte eine momentane Bestandaufnahme der derzeit gültigen Qualitätsstandards vorgenommen und mit Hilfe der neuesten diskutierten Richtlinie – des WHO-Entwurfs von 1991 – die Entwicklung der Standards im Bereich der Sterilproduktion verfolgt und aufgezeichnet werden. Aufgrund der zahlreichen, komplexen Herstellungsprozesse, die im Rahmen der Sterilproduktion durchgeführt werden, wurden hier nur einige Prozesse subjektiv herausgegriffen und näher beleuchtet.

Validierung in den GMP-Leitfäden

Die Definition der Validierung ist zum Beispiel unter den Begriffsbestimmungen der EG-Richtlinie [1] zu finden: «Beweisführung in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Guten Herstellungspraxis, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen.»

In den GMP-Leitfäden von EG [1], PIC [2] und WHO [3] wird im Kapitel Validierung der besondere Stellenwert der Validierung betont. Es wird gefordert, dass die Validierungsstudien nach festgelegten Verfahren durchgeführt werden und dass die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dokumentiert werden. Revalidierungen sollen in regelmässigen Abständen und nach wesentlichen Änderungen im Herstellungsprozess erfolgen. Die Food and Drug Administration (FDA) legt Wert darauf, dass schriftliche Arbeitsanweisungen (Standard Operating Procedures [SOP]) zur Durchführung der Validierung vorliegen [4]. Darüber hinaus stellt die FDA an die Validierung von Herstellungsprozessen in der Entwicklung (zum Beispiel Produktion von Mustern für die klinische Prüfung) die gleichen Anforderungen wie bei der Produktion von Handelsware.

Im WHO-Entwurf [3] wurde das Kapitel Validierung ergänzt. Es wird dort gefordert, dass der Validierung von Herstellungs-, Test- und Reinigungsvorgängen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden soll. Dazu sollten *kritische* Prozesse validiert sein, entweder prospektiv oder retrospektiv.

Validierung bei der Herstellung steriler Arzneiformen

Zur Klärung der Frage, welche Prozesse bei der Herstellung steriler Pharmazeutika als kritisch zu betrachten sind, wurde die ergänzende Richtlinie «Sterile pharmazeutische Produkte» des WHO-Entwurfs [3] herangezogen. Dort werden die Sterilprodukte in drei Kategorien eingeteilt:

- a) Produkte, die im Endgefäss sterilisiert werden können;
- b) Produkte, die sterilfiltriert und aseptisch abgefüllt werden;
- c) Produkte, die weder im Endgefäss sterilisiert noch sterilfiltriert werden können und die somit aseptisch hergestellt werden müssen.

Die kritischen Herstellungsprozesse sind die Prozesse, die zur Sterilität des Produktes führen. So sind die Sterilisation des Endproduktes und die Sterilfiltration kritische Prozesse. Hinzu kommt die aseptische Abfüllung bei sterilfiltrierten Produkten. Das dichte Verschliessen der Behältnisse muss für alle drei Kategorien

erfüllt sein, es werden jedoch besondere Anforderungen an Produkte gestellt, die im Endgefäss sterilisiert werden, da dort erhebliche Druckänderungen während des Sterilisationsprozesses auftreten. Bei aseptisch hergestellten Produkten ist der gesamte Prozess als kritisch zu betrachten – besonders dann, wenn das Produkt keine Konservierungsstoffe enthält oder sogar Nährbodeneigenschaften zeigt.

Im folgenden Teil wird auf die Validierung der kritischen Herstellungsprozesse Sterilisation, aseptische Herstellung und dichtes Verschliessen der Behältnisse eingegangen.

Ausgewählte Herstellungsprozesse

Sterilisation

In den GMP-Leitfäden von EG [1], PIC [2], WHO [3] und FDA [5] wird gefordert, dass alle Sterilisationsverfahren validiert sein sollen. Sie empfehlen den bevorzugten Einsatz von Hitzesterilisation und darunter den der Pharmakopöe-Verfahren. Bei den Pharmakopöe-Verfahren handelt es sich um Standardverfahren mit einem hohen Sicherheitszuschlag («Overkill»-Verfahren). Weiterhin muss die Eignung des gewählten Verfahrens für das Produkt gezeigt werden. Nach der Validierung, die mit Hilfe physikalischer und auch mikrobiologischer Verfahren durchgeführt wurde, muss mindestens jährlich gezeigt werden, dass die gewünschten Sterilisationsbedingungen in allen Teilen der Ladung erfüllt sind. Die Kontaminationswahrscheinlichkeit (Sterility Assurance Level [SAL]) muss für endsterilisierte Produkte kleiner als 10^{-6} sein [6]. Im Gegensatz zu den Standardverfahren, für deren Validierung es ausreicht nachzuweisen, dass die vorgeschriebene Temperatur über den bestimmten Zeitraum eingehalten wird, muss die Wirksamkeit des Verfahrens für Alternativverfahren (zum Beispiel niedrigere Temperatur oder kürzere Zeit) nachgewiesen werden. Dabei spielt die Ausgangskeimzahl (Bioburden) unter Umständen eine wichtige Rolle, so dass dieser Keimgehalt kontrolliert werden soll. Falls ein Standardverfahren für nichtwässrige Lösungen (zum Beispiel Propylenglykol) eingesetzt werden soll, müssen zur Validierung Abtötungskurven mit Standardkeimen und -sporen aufgenommen werden, da der Sterilisationserfolg im nichtwässrigen Milieu deutlich kleiner ist als in wässriger Lösung.

Hitzesterilisation





Nach den GMP-Richtlinien müssen von jedem Sterilisationsprozess Zeit-Temperatur-Diagramme aufgezeichnet werden. Sie werden der Chargendokumentation

beigefügt. Die Temperaturmessung erfolgt am Sterilisator-Kaltpunkt, der im Rahmen der Validierung ermittelt wurde. Auch Beladungsmuster beziehungsweise Beladungsdichte können einen Einfluss auf die Hitzedurchdringung und -verteilung haben und sollten daher für die Validierung beachtet werden.

– *Feuchte Hitze*: Die Sterilisation mit feuchter Hitze eignet sich besonders für wässrige Produkte, wird aber auch für Verpackungsmaterialien (zum Beispiel Gummistopfen) eingesetzt. Zur Kontrolle des Prozesses müssen bei jeder Charge Druck- und Temperaturaufzeichnungen vorgenommen werden. Auf die Dampfqualität ist besonderer Wert zu legen. Noch genauere Anforderungen enthalten die nie offiziell in Kraft getretenen «Proposed GMP for large volume parenterals» der FDA von 1976. Dort wird ein Äquivalenzwert $F_0 \geq 8$ min gefordert. Dieser Äquivalenzwert sagt aus, dass der kälteste Punkt der Ladung während eines bestimmten Zeitintervalls einer Abtötungstemperatur ausgesetzt sein muss, so dass der Sterilisationseffekt dem von 8 min bei einer Temperatur von 121°C entspricht. Weiterhin werden Hitzeverteilungsstudien gefordert, die mit mindestens zehn Thermoelementen durchgeführt werden müssen. Dazu sollen auch Hitzepenetrationstudien in mindestens zehn Behältnissen mit Hilfe von biologischen Indikatoren und Thermoelementen, die in das Produkt eintauchen, durchgeführt werden. In der USP XXII [7] wird ein F_0 -Wert von 12 min als akzeptabel angesehen, der acht Dezimalreduktionswerten ($D_{121} \cdot = 1,5$ min) von *Bacillus stearothermophilus* entspricht. Erst ein Sterilisationsverfahren mit der Hitzebelastung, die 12 D entspricht, wird als «Overkill»-Verfahren angesehen. Genaue Anweisungen zur Qualifikation von Dampfsterilisatoren findet man in der Normenreihe DIN 58950, Teil 1, Dampfsterilisatoren, und weiterführende Erklärungen dazu bei Lingnau [8]. Vorschriften oder Anregungen zur Durchführung der Validierung von Dampfsterilisationsprozessen enthalten das Deutsche Arzneibuch [6], eine technische Monographie der Parenteral Drug Association (PDA) [9], eine Publikation von Akers und Anderson [10] und die USP XXII [7]. Insgesamt kann festgestellt werden, dass die Literatur mehr Informationen über die Dampfsterilisation als über irgendeinen anderen Prozess auf dem Gebiet der Sterilproduktion enthält.

– *Trockene Hitze*: Für die Sterilisation von öligen Produkten und Glasgefässen wird überwiegend die trockene Hitze angewendet. Die GMP-Richtlinien fordern, dass im Sterilisator Überdruck und ausreichende Luftzirkulation herrschen, so dass der Eintritt unsteriler Luft verhin-

WEICHGELATINE-KAPSELN

-  in Lohnherstellung:
voller Service vom Rohstoff bis
zum vertriebsfertigen Produkt
-  zuverlässige Produktion
nach GMP-Richtlinien
-  Dosiergenauigkeit $\pm 1\%$ durch
vollautomatisches Stanzverfahren
-  chargenspezifisches Zertifikat
für jede einzelne Charge



A.R.C.O.-CHEMIE

GmbH · chem.-pharm. Fabrik
Wetterstraße 35-37 · D-5804 Herdecke
Tel. 02330-2083 · Telex 8239418 zarcd
Fax 02330-4392

Nutzen Sie unsere mehr
als 25jährige Erfahrung.
Wir unterbreiten
Ihnen gerne ein unver-
bindliches Angebot.

KLIMA + STERILRÄUME

Sterilräume, Trennwände
Klimaräume, Bruträume
Kühl- und Tiefkühlanlagen

Senden Sie mir bitte Ihre Dokumentation

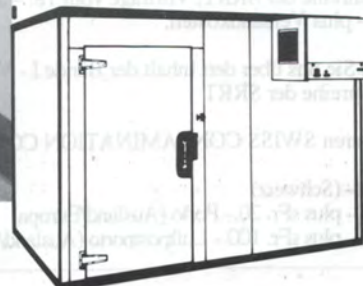
Name

Adresse

ROSENMUND AG, 4410 Liestal

ROSENMUND AG

4410 Liestal Gestadeckplatz 6 Telefon 061/925 11 11 Telefax 061/921 99 40



Technik und Anwendung der Reinraumtechnik

In der Schriftenreihe der Schweizerischen Gesellschaft für Reinraumtechnik (SRRT) sind als Band I die Vorträge des Internationalen Symposiums für Reinraumtechnik vom 18. bis 20. Oktober 1972 zum Thema Technik und Anwendung aufgelegt worden
Herausgeber: W. H. Weihe und H. U. Wanner (175 Seiten, 17 × 24 cm, sFr. 100.- plus Versandkosten)

Erster Teil: Technik

Luftführung

- Die Luftführung in Operationsräumen (P. A. Bossers)
- Expériences faites dans une salle d'opération équipée d'un diffuseur de plafond (G. Ducel, M. Rubin)
- Air velocity studies to determine the actual clean operating area (J. B. Hart, M. A. Ritter, M. L. V. French)
- The prevention of airborne infection during surgery (F. H. Howorth)
- Strömungsverhältnisse in einer Laminarstrom-Operationskabine (R. Meierhans)
- Der Einfluss von Wärmequellen auf die Strömung im Reinraum mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung (B. Regenscheid)
- Die Strömungsverhältnisse im Wundbereich bei simulierten Operationen in Operationssälen mit vertikaler Kolbenströmung (H. H. Schicht)
- Air velocity and directional requirements for laminar-flow operating theatres (W. Whyte, B.H. Shaw)

Filterprüfung

- Das Verhalten verschiedener Bakterien- und Pilzarten auf Hepa-Filtern (K. Botzenhart, H. Rüden)
- Filter in der Medizintechnik (W. Eckstein)
- Filterprüfung mit Partikelzählern (P. Haller)
- Evaluation of high efficiency spun glass filter media with dioctyl phthalate (J. R. Songer, J. F. Sullivan, R. G. Mathis, D. T. Braymen and J. W. Monroe)
- Neue Erkenntnisse über die Bewertung von Schwebstofffiltern für Reinraumanlagen (H. H. Stiehl, G. Steinbrecher and H. Bella)
- Besonderheiten bei der Abscheidung von Keimen in Schwebstofffiltern (C.E. van der Smissen)

Keim- und Partikelmessung

- The role of the IIMC particle measurement computer in contamination control (J. F. C. Brown)
- Méthode sensible de dosage d'aerosols de sulfure de zinc pour les études de contamination (J. Charuau et J. Dupoux)
- A new approach for microbiological sampling in the comparison of a clean room versus a conventional room during actual surgery (M. L. V. French, M. A. Ritter and J. B. Hart)
- La mesure de la contamination des liquides ultrapropres (J. C. Guichard et M. Lamauve)
- Neuere Methode zur Sichtbarmachung feiner Staubpartikeln (P. M. Hoch)
- Luftkeimanalyse in klimatisierten Operationsräumen (E. Kranz)
- Partikelzählungen in Reinraum-Operationssälen (M. E. Müller, P. Engelhardt und R. Ganz)
- Photoelectric effect in aerosols (D. T. Pierce and H. C. Siegmann)
- Untersuchungen mit polydisperssem NaCl-Aerosol und Scintillations-teilchenzähler in einem Cross-Flow-Operationssaal (W. Sattel)
- A note on the use of nuclepore filters in air contamination measurement (K. R. Spurny, J. P. Lodge Jr., E. R. Ackermann and D. C. Sheesley)

Bestellung :

Exemplare "Technik und Anwendung der Reinraumtechnik", Band I der Schriftenreihe der SRRT, Vorträge vom 18. - 20. Okt. 1972, à sFr. 100.- plus Versandkosten.

Orientieren Sie uns über den Inhalt der Bände I - VIII der Schriftenreihe der SRRT

Wir abonnieren SWISS CONTAMINATION CONTROL

- sFr. 100.- (Schweiz)
- sFr. 100.- plus sFr. 20.- Porto (Ausland/Europa)
- sFr. 100.- plus sFr. 100.- Luftpostporto (Ausland/Übersee)

-A simplified nomograph system for estimation of risk in the microbiological laboratory (W. Vogel and M. Chatigny)

-Bestimmungen des Keim- und Partikelgehaltes in der Luft von Laminarräumen (H. U. Wanner, H. R. Russenberger und F. Klotz)

Zweiter Teil: Anwendung

Chirurgie und andere medizinische Fachgebiete

- A new mobile clean room for use in hospital patient rooms (R. C. Browning)
- Sterile Pflege in der Pädiatrie (U. Döhmann, W. H. Hitzig und H. J. Plüss)
- Germ-free environmental rooms for leukemia cancer research (K. Kereluk)
- Offene Wundbehandlung unter den Bedingungen des Laminar-Flow-Systems (G. Kramer)
- Application of special clean air systems in surgical, medical, microbiological and pharmaceutical facilities (A. G. Nesher)
- Le confinement intégral au service de la médecine et de la chirurgie (B. Saint Martin)
- Erfahrungen mit einer ultrasterilen Operationsboxe (O. Stein und H. G. Willert)
- Die Bekleidung des Operationsteams in einer sterilen Operationsboxe (B. G. Weber, G. Stühmer, R. Meierhans)

Biologische Forschung

- Expérimentation animale et problèmes de contamination (M. Azria)
- An automated rotary isolator for experimental fowls (B. J. Egan)
- Biomedical applications of "laminar" airflow (G. J. McGarrity and L. L. Coriell)
- Konvektiver Wärmeverlust von Versuchstieren im horizontalen Laminar-Flow (W. H. Weihe)

Technik und Pharmazie

- Technische Gestaltung der Maschinen für den Einsatz von Laminar-Flow (K. R. Albrecht)
- Choix et entretien des tenues spéciales destinées au personnel travaillant en salles propres et en salles propres et stériles (J. C. Behar)
- Contamination control in the photographic industry (W. S. Berg)
- Purification de gaz neutre en haute pureté (J. Cadrot)
- Le confinement intégral dans l'industrie ou l'isotechnie (J. P. Cazalis)
- Control of contamination in the mariner Venus/Mercury 1973 spacecraft (S. R. Colson)
- Ultrareine Sterilisierverfahren für die pharmazeutische Fertigung nach dem Laminar-Flow-Prinzip (H. P. Hortig)
- Die Bedeutung der Reinraumtechnik für die Pharmaproduktion und Qualitätssicherung (D. Krüger)
- Thermoradiation sterilization (H. D. Sivinski)
- Autorenverzeichnis

Name/Vorname _____

Strasse _____

PLZ/Ort _____

Datum/Unterschrift _____

Verlag Dr. Felix Wüst AG · Postfach · CH-8700 Küsnacht ZH ·
Tel. 01 911 00 55 · Fax 01 910 95 95

dert wird. Soll das Sterilisationsverfahren mit trockener Hitze zur Entpyrogenisierung von Glasgefäßen genutzt werden, sind nach den GMPs von EG [1], PIC [2] und WHO [3] für die Validierung gegebenenfalls auch Belastungstests mit Pyrogenen notwendig. Dagegen werden in der FDA-Richtlinie [5] ausdrücklich Endotoxinbelastungstests verlangt. Es ist nachzuweisen, dass das Verfahren eine Verringerung des Endotoxingehaltes um drei Zehnerpotenzen garantiert. Bei der Durchführung eines solchen Belastungstests ist es wichtig, darauf zu achten, dass die eingesetzten Testendotoxine nicht leichter von der Behältnisoberfläche zu entfernen sind als die normalerweise vorkommenden Endotoxine. Deshalb sollte eine definierte wässrige Endotoxintestlösung (500 bis 50 000 Endotoxineinheiten) in das Behältnis gebracht und vor der Sterilisation getrocknet oder lyophilisiert werden. Nach dem Sterilisationsprozess wird das restliche Endotoxin wieder in Wasser gelöst und der Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL)-Test mit dieser Lösung durchgeführt. Das Ziel ist eine Reduktion des eingebrachten Test-Endotoxingehaltes um mindestens drei Zehnerpotenzen an der kältesten Stelle des Sterilisators. Analoges gilt für Behältnisse, die in Durchlaufsterilisatoren behandelt werden [10].

Strahlensterilisation

Die Sterilisation mit γ -Strahlen eignet sich besonders für hitzeempfindliche Materialien und wird heute überwiegend für die Sterilisation von Kunststoffen eingesetzt.

In den GMP-Leitfäden wird grundsätzlich die Möglichkeit einer Strahlensterilisation von Materialien oder Produkten offengelassen, falls experimentell nachgewiesen werden kann, dass diese nicht nachteilig beeinflusst werden. Allerdings verbietet zum Beispiel das deutsche Arzneimittelgesetz den Einsatz der Strahlensterilisation für die Herstellung von Arzneimitteln, wobei immerhin Ausnahmen möglich sind, die in der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) geregelt werden.

In den Anforderungen an die Strahlensterilisation decken sich die Richtlinien von EG [1], PIC [2] und WHO [3]. Neben dem Nachweis der Strahlungsunempfindlichkeit des Produkts wird verlangt, dass die vom Produkt empfangene Strahlendosis mit Dosimetern gemessen werden muss. Der zusätzliche Einsatz von Bioindikatoren ist fakultativ. Für einen Sterilisationsvorgang sollten die nötige Strahlendosis und der vorbestimmte Zeitraum, in dem diese verabreicht wird, eingehalten werden. Neben der Festlegung der Strahlendosis und der Be-

strahlungszeit muss im Rahmen der Validierung sichergestellt werden, dass die Auswirkungen von unterschiedlichen Beladungsmustern und -dichten berücksichtigt werden.

Die γ -Sterilisation ist heute die Methode der Wahl für «medical devices». Die Validierung eines solchen Prozesses ist ausführlich beschrieben [11, 12]. Häufig wird eine Richtdosis von 25 kGy genannt. Natürlich können bei gering kontaminierten Produkten auch niedrigere Strahlendosen zum Ziel ($SAL = 10^{-6}$) führen, jedoch muss hier die Wirksamkeit wieder besonders deutlich aufgezeigt werden.

An sich scheint das Verfahren auch besonders für feste Produkte (zum Beispiel Hilfsstoffe) in der Pharmaproduktion geeignet zu sein, doch offenbar ist der Beweis der Strahlungsunempfindlichkeit der Produkte nach genauen Analysen der möglichen Radiolyseprodukte nicht problemlos zu erbringen, so dass zum Beispiel Hitzesterilisationsverfahren weiter bevorzugt werden.

Sterilisation von Behältnissen und Verschlüssen

Abschliessend sollte noch die Eignung der hier vorgestellten Sterilisationsverfahren für Behältnisse und Verschlüsse zusammengefasst werden.

Für Glasgefäße (Ampullen, Infusionsflaschen) ist besonders der Einsatz der trockenen Hitze zu empfehlen, da somit auch eine Entpyrogenisierung erreicht werden kann. Für Kunststoffbehältnisse werden vor allem die Strahlensterilisation, aber auch die Sterilisation mit feuchter Hitze und eventuell noch die Ethylenoxidbegasung eingesetzt. Bei den Verschlüssen (besonders Gummistopfen aus Chlorbutyl oder Butylkautschuk für Vials) sind besonders sorgfältige Aufbereitungs- und Reinigungsschritte notwendig, da zum Beispiel extrahierbare Substanzen wie Vulkanisierhilfsstoffe eliminiert werden müssen. In besonders schonenden Reinigungsverfahren soll eine Partikelbildung durch Reibung während des Waschprozesses vermieden werden. Durch Teflonisieren können die adsorptiven Eigenschaften des Stopfenmaterials ausgeschaltet werden. Das bevorzugte Sterilisationsverfahren ist die schonende Sterilisation mit feuchter Hitze [3].

Aseptische Herstellung

Nicht im Endbehältnis sterilisierbare und nicht sterilfiltrierbare Arzneimittel müssen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Dazu sind sterile Ausgangsprodukte, sterile Produktionsanlagen und sterile Behältnisse und Verschlüsse notwendig. Das Mischen der Komponenten und die Abfüllung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.



SCHLIESSEN

Originalitätsverschlüsse mit und ohne Kindersicherung für vollkommene Dichtigkeit...

...ein kleiner Teil der Heinlein-Kollektion



heinlein
plastik-technik

Industriestraße 7
D-8800 Ansbach/Eyb
Tel. (09 81) 9 50 20
Fax (09 81) 95 02 50
Telex 6 1 754 plavo d

Validierung

Validierung und periodische Revalidierung bei **aseptischen** Herstellungs- und Abfüllvorgängen, aber auch bei der **Hitze-, Strahlen-, Dampf- oder Gassterilisation** sind Forderungen aller Pharma-Normen (PIC; GMP-EG; GMP-FDA usw.).

Validierung wird aber auch gefordert bei der mikrobiologischen **Prüfung** von konservierten Produkten oder Produkten, die Antibiotika enthalten.

Validiert sein müssen aber auch alle mikrobiologischen oder chemisch-physikalischen **Gehaltsbestimmungen** an Arzneimitteln und Pharma-Produkten.

Ob "bioburden", Sporenbelastung, D- oder F-Wert, Keimpassagen, Umgebungskontrollen, Keimidentifizierung, Sterilitäts- oder Pyrogenteste, Validierungsberichte oder Gutachten: Wir haben die **Prüfungsmöglichkeiten**, das **Fachwissen** und die nötige **Erfahrung**.

Fragen Sie uns an, wir beraten Sie gerne: Chemie: Dr. Schmid, Mikrobiologie: Dr. Ehrhart.

Wir senden Ihnen auch gerne unser neues **Leistungs- und Preisverzeichnis**.

Übrigens: natürlich sind wir IKS-zertifiziert.

CONFARMA AG

CH-4142 Münchenstein · Emil Frey Strasse 39
Tel.: 061 / 331 33 88 Fax 061 / 331 33 81

Reinraumtechnik – Problemstellung in Spitälern und Untersuchungslaboratorien

In der Schriftenreihe der Schweizerischen Gesellschaft für Reinraumtechnik (SRRT) sind als Band II die Vorträge der Fachtagung vom 26. April 1974 in Zürich zum Thema «Problemstellungen in Spitälern und Untersuchungslaboratorien» aufgelegt worden.

Herausgeber: W. H. Weihe und H. U. Wanner
(32 Seiten, 17 × 24 cm, brosch., sFr. 50.– plus Versandkosten)

Inhaltsübersicht

Anforderungen des Chirurgen an den konventionellen Operationsaal
- *H. Schwarz, Zürich (CH)*

Kritische Betrachtung zum Betrieb einer OP-Klimaanlage nach dem Prinzip des «Horizontal Laminar Flow»
- *R. Meierhans, Fällanden (CH), E. G. Hipp, München (D)*

Keimgehalt der Raumluft in Abhängigkeit des Luftwechsels
- *H. J. Russenberger, Zürich (CH)*

Lufttechnische Anlagen im mikrobiologischen Labor
- *W. Bringold, Wettingen (CH)*

Massnahmen zur Reinhaltung des Wassers von Luftwäschern
- *H. U. Wanner, Zürich (CH)*

Druckabfall feuchter Schwebstoff-Filter
- *W. M. Hofmann, Winterthur (CH)*

Luftdesinfektion
- *H. Hurni, Sisseln (CH)*

Die Wirkung von Luftreinigungsapparaten auf die Qualität der Raumluft
- *F. Klotz, Zürich (CH)*

24-Stunden-Messungen des Ausfalls von Teilchen und kolonienbildenden Einheiten in Tierlaboratorien als Grundlage einer Phasenkarte
- *W. H. Weihe, Zürich (CH)*

Orientierung über die Vorbereitung der Richtlinien «Bau, Betrieb und Überwachung von Klimaanlagen in Spitälern»
- *H. Rieschel, Aarau (CH)*



Bestellung :

— Exemplare "Reinraumtechnik II", Schriftenreihe der SRRT, Vorträge vom 26.4.1974, à sFr. 50.- plus Versandkosten.

Orientieren Sie uns über den Inhalt der Bände I - VIII der Schriftenreihe der SRRT

Wir abonnieren SWISS CONTAMINATION CONTROL

sFr. 100.– (Schweiz)

sFr. 100.– plus sFr. 20.– Porto (Ausland/Europa)

sFr. 100.– plus sFr. 100.– Luftpostporto (Ausland/Übersee)

Name/Vorname _____

Strasse _____

PLZ/Ort _____

Datum/Unterschrift _____

Verlag Dr. Felix Wüst AG · Postfach · CH-8700 Küsnacht ZH ·
Tel. 01 911 00 55 · Fax 01 910 95 95

Die Bereitstellung *steriler Ausgangsstoffe* kann sehr problematisch sein und erfordert ganz individuelle Sterilisationsprozesse. Eine häufig angewendete Methode ist die *Sterilfiltration* von gelösten Substanzen und eventuell eine nachfolgende Trocknung. Moderne technische Entwicklungen machen eine Reinigung und sogar *Sterilisation von Produktionsanlagen* mit dem CIP/SIP-Prinzip (Cleaning in Place/Sterilizing in Place) möglich. Die vollständig montierten und geschlossenen Anlagen werden in mehreren Zyklen gereinigt und abschliessend mit Dampf sterilisiert.

Im folgenden Teil soll nun näher auf die Validierung der aseptischen Herstellung/Abfüllung einschliesslich der Sterilfiltration eingegangen werden: Die Validierung des aseptischen Herstellungsprozesses ist schwierig, da der komplexe Prozess von vielen Faktoren beeinflusst werden kann. Laut Seyfarth und Barnickel [14] ist eine retrospektive Validierung kaum möglich, denn Kontaminationen sind eher zufällig und nicht vorhersehbar, so dass Inprozesskontrollen nicht herangezogen werden können. Auch die Ergebnisse der Endproduktkontrolle – Prüfung auf Sterilität – liefern eine statistisch nicht ausreichende Aussage über die gesamte Charge. Obwohl heute mit Hilfe von Monitoringsystemen (permanente Partikelzählung) sowie Auslegeplatten oder Samplern eine laufende Kontrolle des Prozesses stattfinden kann, gibt eine prospektive Validierung des Prozesses ein grösseres Mass an Sicherheit. Als prospektive Validierungsmöglichkeit bietet sich hier – anstelle des Produkts – die Abfüllung eines sterilen Nährmediums an, das einem breiten Keimspektrum Wachstum ermöglicht. Auf diese Möglichkeit gehen auch die GMP-Leitfäden ein.

Im EG-Leitfaden [1] wird der Einsatz von Nährmedienabfüllungen zur Validierung des aseptischen Verfahrens praktisch vorgeschrieben, während diese Validierungsmethode im WHO-Entwurf [3] und in der FDA-Richtlinie [5] als wertvoller Teil einer Gesamtvalidierung des aseptischen Prozesses beziehungsweise als eine annehmbare, akzeptierte Methode zur Validierung angesehen wird. Somit wird eine prospektive Validierung mittels Nährmedienabfüllung nahegelegt beziehungsweise vorgeschrieben. Weiter wird gefordert, diese Validierung in regelmässigen Abständen zu wiederholen. Die WHO-Richtlinie [3] gibt ausdrücklich Mindestanforderungen für die Nährmedienabfüllungen an: Es müssen mindestens 3000 Einheiten abgefüllt werden. Das Ziel sollte dabei sein, keine kontaminierte Einheit zu erhalten. Ein Kontaminationsgrad von $> 0,1\%$ gilt nicht als akzeptabel. Dazu wird darauf hingewie-

sen, dass diese Nährmedienabfüllungen den zu validierenden Prozess so gut wie möglich simulieren sollen, also unter realistischen Bedingungen durchgeführt werden sollen. Das Nährmedium soll einem breiten Keimspektrum Wachstum ermöglichen.

In der FDA-Richtlinie [5] werden darüber hinaus mindestens drei Abfüllungen für die Erstvalidierung und zwei Abfüllungen jährlich für die Revalidierung gefordert. Ausserdem werden Anlässe für ausserordentliche Revalidierungen aufgeführt. Es wird darauf hingewiesen, dass die Nährmedienabfüllungen unter realistischen oder vorzugsweise unter schlimmstmöglichen Bedingungen durchzuführen sind und dass das gesamte Personal mindestens einmal jährlich beteiligt sein soll.

In der Literatur [15, 16, 17] werden die realistischen Bedingungen, unter denen die Testabfüllungen stattfinden sollen, genau definiert. Die Nährmedienabfüllungen sollen unabhängig von Produktionsabfüllungen vorgenommen werden. Dabei sollen die Produktionsanlagen genauso wie für eine Produktionscharge eingerichtet werden, da die Einrichtung sicher einen kritischen Schritt für den Gesamtprozess darstellt. Ausserdem sollte jede Person und jede Schicht mindestens einmal jährlich beteiligt werden. Pausen sollten während der Produktionschargen eingelegt werden. Wichtig ist, dass Abfüllvolumen und Abfüllgeschwindigkeit wie bei der Produktionscharge gewählt werden. Zur Anzahl der Behältnisse wird vorgeschlagen, dass eine Testabfüllung in etwa den gleichen Umfang haben sollte wie eine Produktionscharge. Bei den heutigen Chargengrössen von beispielsweise Ampullen kann dieser Vorschlag sicher nicht in die Praxis umgesetzt werden, da die Prüfung der Behältnisse auf Keimwachstum nach einer Bebrütungsdauer von rund vierzehn Tagen visuell erfolgen muss. Deshalb sollte der Umfang einer Testabfüllung durch eine Zeitspanne festgelegt werden, zum Beispiel die Anzahl der abgefüllten Behältnisse während einer Stunde einer normalen Abfüllung. Während dem oberen Limit der abzufüllenden Behältniszahl nur praktische Grenzen (Kapazität der Inkubatoren, visuelle Kontrolle) gesetzt sind, ist das untere Limit aus statistischen Gründen bei 3000 Einheiten festzusetzen. Mit der Beurteilung von 3000 Einheiten kann bei einem akzeptierten Kontaminationsgrad von $0,1\%$ mit 95% iger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass eine Kontamination entdeckt wird. Als Berechnungsgrundlage dient die bei Seyfarth [15] zitierte Formel

$$P = 1 - (1 - X)^N$$

wobei P für die Wahrscheinlichkeit (%), X für die akzeptierte Kontaminationsrate (%) und N für die Gesamtzahl der abgefüllten Behältnisse steht.

Für die aseptische Abfüllung wird ein Sterilitätssicherheitslevel von 10^{-3} gefordert [3, 5], da dieser noch unter realistischen Bedingungen experimentell mit Hilfe statistischer Auswertungen abgesichert werden kann. Würde ein Sterilitätssicherheitslevel von 10^{-4} gefordert, so müssten bereits 30 000 Einheiten beurteilt werden, um mit 95% iger Wahrscheinlichkeit eine kontaminierte Einheit zu finden. Der akzeptierte Kontaminationsgrad von $0,1\%$ bedeutet nicht, dass eine unsterile Einheit von 1000 Einheiten auf dem Markt akzeptiert wird!

Aus diesen Gründen wird empfohlen, bei einer Nährmedienabfüllung aus statistischen Gründen mindestens 3000 Behältnisse abzufüllen. Für die realistische Simulation eines aseptischen Prozesses sollte auch dem zeitlichen Umfang einer Chargenherstellung Rechnung getragen werden. Das Ziel sollte sein, keine kontaminierte Einheit bei der Nährmedienabfüllung zu erhalten.

Während für die Validierung der Abfüllung einer sterilen Flüssigkeit direkt ein flüssiges steriles Nährmedium verwendet wird und damit der ursprüngliche Abfüllungsprozess beibehalten werden kann, ist bei der Abfüllung von Pulvern ein zusätzlicher Auflösungsschritt notwendig [18]. Das Arzneimittelpulver kann durch sterile Placebopulver, wie zum Beispiel Lactose, Mannitol, oder durch sterile Trockennährböden ersetzt werden. Für die Beurteilung einer möglichen Kontamination muss dieses Pulver entweder mit sterilem flüssigem Nährmedium oder mit sterilem Wasser aufgelöst werden. Die Zugabe der Flüssigkeit kann während des Abfüllprozesses («on line») oder vor beziehungsweise nach dem Abfüllen des Pulvers («off line») erfolgen [18, 19]. Das Kontaminationsrisiko steigt durch diesen zusätzlichen Schritt, der im Originalprozess nicht vorkommt. Deshalb wird in der Literatur angeregt, einen höheren Wert als Sterilitätssicherheitslevel als bei der Abfüllung steriler Flüssigkeiten zu akzeptieren, zum Beispiel $0,3\%$ [14]. Es ist auch möglich, in einem zusätzlichen Versuch das Kontaminationsrisiko zu ermitteln, das allein auf der Flüssigkeitszugabe beruht (zum Beispiel 1 Kontamination bei der Füllung von 3000 Einheiten), und dieses von dem Ergebnis der Pulver/Nährbouillon-Testabfüllung zu subtrahieren. Unter diesen Voraussetzungen kann der Sterilitätssicherheitslevel von $0,1\%$ beibehalten werden.

Sterilfiltration

Die Sterilfiltration stellt ein Verfahren der aseptischen Herstellung mit grösserer

Sicherheit dar, da nach dem Zusammenbringen der Komponenten eine Keimentfernung durch Filtration erfolgt. Weiterhin kritisch bleibt die Abfüllung des Produkts. Bei der Definition eines Sterilfilters unterscheiden sich die EG-, PIC- und WHO-Richtlinien [1, 2, 3] deutlich von der FDA-Richtlinie [5]. EG, PIC und WHO definieren ein Filter zur Sterilfiltration als ein «steriles Filter mit einer nominellen Porengrösse von 0,22 µm (oder weniger) oder ein anderes Filter mit mindestens gleichen Rückhalteigenschaften für Mikroorganismen», während die FDA verlangt, dass die Filtration einer Suspension von *Pseudomonas diminuta* (10^7 Keime pro cm^2 Filteroberfläche) durch ein Sterilfilter ein steriles Filtrat ergibt. In der FDA-Richtlinie wird also mehr Gewicht auf das zu erreichende Ziel gelegt als auf die Beschaffenheit des Filters, obwohl auch als Beispiel ein Filter mit einem Porendurchmesser von 0,22 µm genannt wird.

Bei den EG-, PIC- und WHO-Richtlinien wird darauf hingewiesen, dass die Filter keine Fasern abgeben dürfen und dass das Produkt weder durch Adsorption von Inhaltsstoffen noch durch die Abgabe von Substanzen nachteilig beeinflusst werden darf. Falls ein Filter länger als einen Arbeitstag eingesetzt werden soll, muss die weitere Verwendung validiert werden. Alle Richtlinien fordern, dass mindestens nach der Produktion ein Test auf Unversehrtheit des Filters erfolgen muss, zum Beispiel mit Hilfe des Blasendrucktests («Bubble Point Test») oder des Diffusionstests. In der FDA-Richtlinie [5] wird ausführlich auf die Validierung des Filtrationsprozesses eingegangen. Die Validierung sollte mikrobiologische Tests unter Simulierung von «schlimmstmöglichen» Herstellungsbedingungen beinhalten. Da die Grösse der Mikroorganismen eine wichtige Rolle spielt, werden bevorzugt kleine Bakterien eingesetzt, wie beispielsweise *Pseudomonas diminuta* mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,3 µm. Falls übergrosse Poren in einem Filter mit 0,22 µm grossen Poren vorhanden sind, könnten die kleinen Bakterien diese Poren passieren. Darüber hinaus ist die Bakterienzahl pro Filteroberfläche massgebend. Laut Reti [20] liegt die maximale Belastungskonzentration bei 10^8 bis 10^9 Keimen pro cm^2 Filterfläche, da die Filter bei höheren Konzentrationen verstopfen. Akers und Anderson [10] begründen die Durchführung des Belastungstests mit 10^7 Keimen pro cm^2 damit, dass auf diese Weise eine überdimensionierte Pore auf jeden Fall belastet wird, obwohl – grob betrachtet – mit 10^7 Keimen pro cm^2 nicht unbedingt gewährleistet ist, dass jede einzelne Pore (etwa 10^8 Poren pro cm^2 Filter) belastet wird. Da aber das

Durchflussvolumen pro Zeit von der vierten Potenz des Porendurchmessers abhängt, wird eine entsprechend grössere Fraktion des Produkts durch die überdimensionierten Poren strömen. Deshalb ist die Wahrscheinlichkeit sehr gross, dass Bakterien diese grossen Poren passieren und der Belastungstest positiv ausfällt. In der FDA-Richtlinie [5] wird ausdrücklich der Nachweis gefordert, dass identische Filter, die in der Produktion verwendet werden, genauso arbeiten, wie die ordnungsgemäss validierten Filter. Dazu sollen Daten zur Filterleistung mit Testdaten zur Unversehrtheit des Filters korreliert werden. Da vom Filteranwender (= Arzneimittelhersteller) nicht verlangt werden kann, diese aufwendigen Tests selbst durchzuführen, erfolgt die Qualifizierung der Filtermaterialien durch den Filterhersteller. Er garantiert die technischen Spezifikationen wie zum Beispiel Porenweite, Durchflussrate und dokumentiert die Sterilisierbarkeit der Filter bei 121°C, die toxikologische Unbedenklichkeit und Pyrogenfreiheit. Weiter dokumentiert er, dass Partikelabgabe an das Filtrat nicht stattfindet und dass keine extrahierbaren Substanzen auftreten. Ausserdem muss gezeigt werden, dass die Filter wirksam sind, also einen Belastungstest mit Bakteriensuspension bestanden haben. Der Filterhersteller dokumentiert auch, dass eine Korrelation zwischen dem destruktiven bakteriellen Belastungstest und nichtdestruktiven physikalischen Integritätstest, die später beim Filteranwender durchgeführt werden, besteht [21, 22].

Die Validierung des eigentlichen Filtrationsprozesses erfolgt durch den Arzneimittelhersteller. Seine Aufgabe besteht darin, im Rahmen der Validierung besondere Herstellungsaspekte und die Biobelastung des zu filtrierenden Produkts zu simulieren. So sind pH-Wert und Viskosität des Produkts, Durchflussgeschwindigkeit, Druck und Temperatur und die Kompatibilität des Produkts mit dem Filter zu beachten. Da die logarithmischen Reduktionswerte (Log Reduction Value [LRV]) der heutigen Sterilfilter im Bereich von 9 liegen, spielt die bakterielle Ausgangsbelastung des zu filtrierenden Produkts eine wichtige Rolle. Diese Biobelastung sollte möglichst niedrig gehalten und häufig kontrolliert werden. Für die Kontrolle des Filtrationsprozesses müssen physikalische Integritätstests mindestens nach (besser auch vor) der Produktfiltration durchgeführt werden. In der Dokumentation des Filterherstellers sollte eine Korrelation zwischen dem verwendeten Integritätstest und dem bakteriellen Belastungstest beschrieben sein. Die Ergebnisse des Integritätstests sollten aufgezeichnet werden und einen Teil der Chargendokumentation bilden.

Im allgemeinen werden zwei Verfahren für den Integritätstest angewendet: der *Blasendrucktest* (*Bubble Point Test*) und der *Diffusionstest*. Mit dem Blasendrucktest kann die grösste Pore des Systems bestimmt werden, während der Diffusionstest Aufschluss über die Porengröszenverteilung gibt. Der Diffusionstest kann als Druckhaltetest durchgeführt werden, wobei 60% des Blasendruckes angelegt werden und der Druckabfall über einen bestimmten Zeitraum gemessen wird. Eine andere Variante des Diffusionstests ist der *Vorwärtsflusstest* (*Forward Flow Test*). Nach Anlegen von 80% des Blasendruckes wird diffundiertes Gas direkt volumetrisch bestimmt [21]. Reti [20] weist deutlich darauf hin, dass der Diffusionstest bei einem Druck knapp unter dem Blasendruck durchgeführt werden soll, denn bei niedrigerem Druck kann nicht zwischen Filtern mit 1,2 µm und 0,22 µm grossen Poren unterschieden werden.

Mit Hilfe eines solchen Integritätstests kann auf einen ordnungsgemässen Filtrationsprozess geschlossen werden.

Dichtigkeit der Behältnisse

Für die Aufrechterhaltung der Sterilität eines Produkts während der Lagerung sind dichte Behältnisse unbedingt notwendig. Deshalb sollen nach den EG-, PIC- und WHO-Richtlinien Gefässe nach validierten Methoden verschlossen werden. Die Methoden zur Dichtigkeitsprüfung sind abhängig von der Art des Behältnisses und des Verschlusses, wobei es wegen der Vielfalt der Verschlusssysteme praktisch keine standardisierten Methoden zur Dichtigkeitsprüfung gibt. Routineprüfungen beruhen auf physikalischen Tests, während in der Entwicklungs- beziehungsweise Validierungsphase auch mikrobiologische Tests eingesetzt werden. Ziel wird es sein, eine Beziehung zwischen physikalischen Testgrössen und Ergebnissen aus mikrobiologischen Tests herzustellen.

Als Routineprüfungen gelten zum Beispiel Färbebadertests mit oder ohne Druckdifferenzen, pneumatische Drucktests für flexible oder halbstarre Behältnisse oder die Prüfung von Behältnissen im Hochspannungsfeld. Überwiegend im Rahmen von Entwicklung und Validierung werden zum Beispiel maximale Druckbelastungen von Verschlüssen von Kunststoffverpackungen, Drehmomentwerte bei Schraubverschlüssen und die Aufrechterhaltung eines Vakuums gemessen. Als wichtige Ergänzung zu den physikalischen Tests werden im Rahmen der Entwicklung auch mikrobiologische Verfahren eingesetzt. Mit Nährmedien gefüllte Behältnisse werden nach dem Verschliessen sterilisiert und anschliessend in Bakteriensuspensionen eingetaucht oder mit

Bakterien aerosolen belastet. Die Behältnisse werden danach aussen gereinigt und nach einigen Tagen Inkubation auf Bakterienwachstum geprüft. Ein wichtiger Test für die Entwicklung, mit dem sowohl die Dichtigkeit der Behältnisse als auch die notwendige Versandverpackung überprüft werden kann, ist der *Versandsimulationstest*. Die Behältnisse werden wie für eine reguläre Lieferung verpackt und an verschiedene Versandorte geschickt. Anschliessend kann die Dichtigkeit wiederum mit den oben genannten Methoden überprüft werden. Genaue Bedingungen und Versuchsanordnungen für die erwähnten Tests werden zum Beispiel bei Korczynski [23] und Levine [24] erläutert.

Schlussfolgerungen

Das Feld der Validierung von Herstellungsprozessen für sterile Arzneiformen umfasst eine Fülle von Richtlinien, Methoden und technischen Hintergründen – ganz abgesehen von der praktischen Durchführung. In dieser Literaturarbeit konnten deshalb nur einige Teilgebiete genauer studiert werden. Weitere wichtige Prozesse, wie zum Beispiel die Reinigung von Prozessanlagen, wurden gar nicht erläutert. In diesem Rahmen zeichnen sich dennoch folgende Schlussfolgerungen ab: Gut beschrieben und weitgehend mittels physikalischer Methoden durchführbar ist die Validierung von *Hitzesterilisationsverfahren*, der *Strahlensterilisation* und der *Sterilfiltration*. Als technisch schwieriger scheint die Validierung der *Dichtigkeit der Behältnisse* zu gelten. Problematisch in bezug auf den Umfang, die zu setzenden Limits und die Aussage ist die Validierung von *aseptischen Prozessen mit Hilfe von Nährmedienabfüllungen*. Doch genau dieser Prozess hat eine besondere Bedeutung, da immer mehr Zubereitungen von biologischen Produkten, wie Peptiden und Proteinen, auf den Markt kommen, die nur durch aseptische Prozesse steril hergestellt werden können.

Literatur

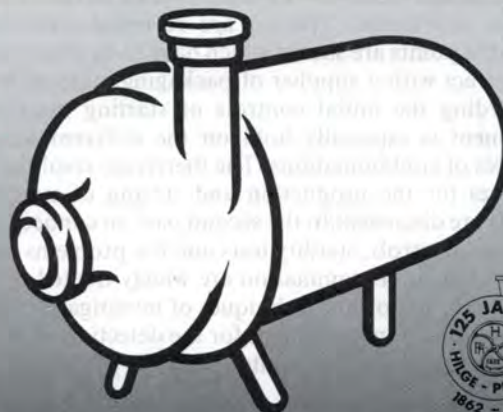
- [1] Europäische Gemeinschaft (EG): EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, 1989; Pharm. Ind. 1990, 52, 853–874
- [2] Pharmazeutische Inspektions-Convention (PIC): Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für pharmazeutische Produkte; PIC-Dokument PH 5/89, 1989
- [3] World Health Organization (WHO): Good manufacturing practices for pharmaceutical products; Draft 1991
- [4] Barthel, T.: GMP aus Sicht der FDA; Pharm. Ind. 1991, 53, 1051–1052
- [5] Food and Drug Administration (FDA): Richtlinie für mittels aseptischer Verfahren hergestellte Arzneimittel, Juni 1987; Pharm. Ind., 1987, 49, 1237–1246
- [6] Hartke, K., Mutschler, E. (Hrsg.): Deutsches Arzneibuch; 9. Ausgabe 1986 mit wissenschaftlichen Erläuterungen, Govi Verlag (Frankfurt), 1986, 745
- [7] USP XXII – The United States Pharmacopeia, 22nd revision, 1990, S. 1705 ff.
- [8] Lingnau, J.: Die Qualifizierung von Dampfsterilisatoren nach DIN 58950/Teil 3: Die Validierung von Dampfsterilisationsverfahren; Concept Heidelberg, 1987, 8(1), 38–42
- [9] Parenteral Drug Association (PDA): Technical monograph no. 1, Validation of steam sterilization cycles; PDA (Philadelphia, PA), 1978
- [10] Akers, M. J., Anderson, N. R.: Validation of sterile products; in: Pharmaceutical process validation, ed. by B. T. Loftus and R. A. Nash, Marcel Dekker (New York), 1984, 29–97
- [11] Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI): Process control guidelines for gamma radiation sterilization of medical devices; AAMI (Arlington, VA), 1984
- [12] Dietz, G. R.: Validation of Cobalt 60 radiation sterilization; in: Validation of aseptic pharmaceutical processes, ed. by Carleton, F. J., and Agalloco, J. P., Marcel Dekker (New York, NY), 1986, 377–386
- [13] Bondi, H., Olson, W. P.: Closure cleaning and sterilization; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, ed. by W. P. Olson and M. J. Groves, Interpharm Press (Prairie View, IL), 1987, 63–73
- [14] Seyfarth, H., Barnickel, H.: Validierung der aseptischen Abfüllung von sterilen Arzneimitteln, Teil 3: Pulver; Pharm. Ind. 1989, 51, 1431–1437
- [15] Seyfarth, H.: Validierung der aseptischen Abfüllung von sterilen Arzneimitteln, Teil 1: Nährmedienabfüllungen; Pharm. Ind., 1987, 49, 1176–1183
- [16] Parenteral Drug Association (PDA): Technical monograph no. 2, Validation of aseptic filling for solution drug products; PDA (Philadelphia, PA), 1980
- [17] Tetzlaff, R. F.: FDA regulatory inspections of aseptic processing facilities; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, ed. by W. P. Olson and M. J. Groves, Interpharm Press (Prairie View, IL), 1987, 367–401
- [18] Parenteral Drug Association (PDA): Technical monograph no. 6, Validation of aseptic drug powder filling processes; PDA (Philadelphia, PA), 1984
- [19] Prout, G.: An introduction to aseptic filling of sterile powders; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, ed. by W. P. Olson and M. J. Groves, Interpharm Press (Prairie View, IL), 1987, 161–179
- [20] Reti, A. R.: An assessment of test criteria for evaluating the performance and integrity of sterilizing filters; Bulletin of the Parenteral Drug Association, 1977, 31, 187–194
- [21] Garcia, A.: Sterilfiltration and steamsterilization of products according to the EEC guide to good manufacturing practice of medicinal products; Concept-Symposium «Sterile production GMP standard in Europe», December 1989, Brussels
- [22] Olson, W. P.: Sterilization of small-volume parenterals and therapeutic proteins by filtration; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, ed. by W. P. Olson and M. J. Groves, Interpharm Press (Prairie View, IL), 1987, 101–149
- [23] Korczynski, M. S.: Evaluation of closure integrity; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, ed. by W. P. Olson and M. J. Groves, Interpharm Press (Prairie View, IL), 1987, 181–194
- [24] Levine, C. S.: Validation of packaging operations; in: Validation of aseptic pharmaceutical processes; ed. by Carleton, F. J., and Agalloco, J. P., Marcel Dekker (New York, NY), 1986, 545–592 ■

High-Tech-Pumpen für High-Technologien.

Die neue Sterillinie von **Hilge**

Reintechnik-Pumpen, CIP- und SIP-gerecht für GMP.

HILGE-PUMPEN AG · CH-6247 Schötz/LU · Tel. (045) 71 21 21 · FS 86 83 58 · FAX (045) 71 21 80



Eingangs- und Endkontrollen bei der Sterilproduktion

Claudio Thomasin, Anne-Marie Müller, Benoit Winiger*

Die vorliegende Arbeit behandelt Fragestellungen rund um die Eingangs- und Endkontrollen in der Sterilproduktion. Dabei wird im ersten Teil erörtert, welche Richtlinien und Prüfungsmöglichkeiten für Primärpackmittel bestehen. Fragestellungen, die in der Entwicklungsphase zu lösen sind, werden diskutiert. Es werden zudem wesentliche Punkte aufgezeigt, die bei der Abfassung eines Lieferantenvertrages für Primärpackmittel zu beachten sind. Innerhalb der Eingangskontrollen von Ausgangsstoffen wird das Hauptaugenmerk auf unterschiedliche Arten und Quellen von Kontaminationen gerichtet. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Herstellung und Lagerung von Ausgangsstoffen werden disku-

tiert. Im zweiten Teil werden im Rahmen der Endkontrollen die Sterilitätsprüfungen und Fragestellungen rund um die partikuläre Kontamination eingehend behandelt. Auf wichtige Prüfungstechniken und Verbesserungsmöglichkeiten zur Detektion von mikrobiologischen und partikulären Kontaminanten wird hingewiesen.

* Anschrift der Verfasser:

Claudio Thomasin, Departement Pharmazie, ETH Zürich, CH-8092 Zürich

Dr. Anne-Marie Müller, Pharmazeutische Registrierungen und Beratungen, Via Vecchio Canale, CH-6982 Agno

Dr. Benoit Winiger, Laboratoire Lucchini SA, Case postale 252, CH-1211 Genève

Summary

The present work is treating the problems and questions concerning the initial and final controls in the manufacturing of sterile products. In the first part, guidelines and control possibilities, which exist for primary packaging material, are discussed. Problems which have to be solved in the development period are reviewed. Additionally, essential points are shown which have to be observed when a contract with a supplier of packaging material is made. Regarding the initial controls of starting materials, an argument is especially hold on the different kinds and sources of contaminations. The therefrom resulting consequences for the production and storing of starting materials are discussed. In the second part, in connection with the final controls, sterility tests and the problems concerning particular contamination are widely treated. It will be referred to important techniques of investigations and the possibilities of improvement for the detection of microbial and particular contaminants.

Résumé

Le présent travail traite, dans le cadre de la production de médicaments stériles, des problèmes liés aux contrôles primaires et aux contrôles finaux. Dans une première partie, il est question des matériaux d'emballage, des directives et des possibilités de contrôler ces matériaux, des problèmes qui doivent être résolus au cours de la phase de développement des produits, ainsi que des points primordiaux qu'il faut prendre en compte lors de la rédaction d'un contrat de fournisseur. Parmi les contrôles préliminaires des matières premières, la plus grande attention est portée aux différentes sortes et sources de contaminations et les conséquences qui en découlent pour la production et le stockage des matières premières sont passées en revue. Dans une seconde partie, il est question des tests de stérilité et des problèmes de contaminations particulières dans le cadre des contrôles finaux. Les techniques d'analyse les plus importantes et les possibilités d'amélioration sont mentionnées.

Einführung

Die Herstellung steriler Arzneiformen stellt innerhalb der Pharmaproduktion spezielle Anforderungen an die Gestaltung der Produktionsabläufe. Prozesse, die unter aseptischen Bedingungen ablaufen müssen, erfordern in der Regel eine besondere Infrastruktur und sorgfältig geplante und validierte Arbeitstechniken. Um eine effiziente, erfolgreiche und sichere Sterilproduktion zu gewährleisten, muss die Qualität der einzusetzenden *Edukte* (Behältnisse/Ausgangsstoffe) ein definiertes Niveau aufweisen, das mit *Eingangskontrollen* zu prüfen ist. *Endkontrollen* stellen ein Prüfinstrumentarium dar, um die Qualität der sterilen *Produkte* zu beurteilen. Unter dem Gesichtspunkt der «Kontaminationsfreiheit» ist den Eingangs- und Endkontrollen deshalb eine zentrale Funktion einzuräumen.

Innerhalb dieses Beitrages werden die Aspekte der mikrobiologischen Kontamination und der Verunreinigung durch Partikel ausgeleuchtet. Dabei ist zu untersuchen, welche Mittel bei den Eingangs- und Endkontrollen zur Verfügung stehen, um Kontaminationen qualitativ und quantitativ zu erfassen.

Eingangskontrollen

Eingangskontrollen bei Primärpackmitteln

Ein Arzneipräparat stellt immer eine Kombination von Arzneistoffen und der entsprechenden Verpackung dar. Diese banal anmutende Aussage prägt jedoch wesentlich den Gesamtprozess, der mit eben diesem Arzneipräparat verbunden ist. So gilt es zum Beispiel, den verschiedenen Interaktionsmöglichkeiten zwischen Pharmakon und Packmittel in einer frühen Phase der Entwicklung Rechnung zu tragen.

Das Gebiet der Primärpackmittel stellt ein Bindeglied einerseits zwischen «pharmazeutisch geprägten» und «ausgerichteten» Herstellungsprozessen und andererseits pharmaspezifischen Produktionsverfahren dar. Dies liegt auch im Umstand begründet, dass Primärpackmittel von Pharmaproduzenten zugekauft werden. Letztere sehen sich deshalb oftmals mit der Problematik konfrontiert, dass ein entsprechend hohes GMP-Verständnis innerhalb ihrer Produktion nicht mit dem Qualitätsdenken eines Primärpackmittelproduzenten übereinstimmen muss. Eingangskontrollen stellen unter diesem Gesichtspunkt ein wichtiges Glied in der ganzen Kette der Qualitätssicherung von sterilen Pharmazeutika dar. Es stellt sich aber für den Einkäufer die Frage, ob taugliche Richtlinien und Vorschriften zur Prüfung von Primärpackmitteln überhaupt bestehen. Eine mögliche Hilfestellung bei dieser Frage können die Dokumente in *Tabelle 1* bieten.

In der Pharmakopöe sind zudem die Spezifikationen für die wichtigsten Rohmaterialien zur Herstellung von Behältnissen aufgeführt. Diese Spezifikationen können aus naheliegenden Gründen jedoch nur sehr allgemein gehalten werden. Unterschiedliche Fragestellungen, die von Produkt zu Produkt variieren können, müssen innerhalb der Produkteentwicklung individuell festgelegt und geprüft werden. Erst wenn diese Spezifikationen bekannt sind, können Eingangskontrollen eine Funktion der Qualitätssicherung erfüllen.

Mögliche Faktoren, die innerhalb der Entwicklungsphase zu prüfen sind und sich nicht a priori durch Eingangskontrollen abdecken lassen, sind in *Tabelle 2* aufgeführt.

Anschliessend an die Entwicklungsphase kann der Pharmaproduzent die Anforderungen an die Primärpackmittel genau definieren und mit Hilfe von Eingangskontrollen effizient prüfen. Unangenehme Situationen können sich für den Pharmahersteller dann ergeben, wenn der Lieferant seiner Primärpackmittel plötzlich eine Änderung in seinem Herstellungsprozess vornimmt, die sich negativ auf das Arzneimittel oder dessen Kon-

Tab. 1: Dokumente und Richtlinien für pharmazeutisch zu verwendende Primärpackmittel.

Convention for the Mutual Recognition of Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products – Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products [1]

Abschnitte:

- 4.11 Spezifikationen für Primär- und Packmittel
- 5.40 Lieferung, Handhabung und Kontrolle
- 5.41 Freigabe

Supplemente:

- Herstellung von sterilen pharmazeutischen Produkten
- Probenentnahme von Primärpackmitteln

Pharmacopoea Helvetica VII [2]

Abschnitte:

- VI.1 Rohmaterialien für die Herstellung von Behältnissen: Polyvinyl, Polyethylen, Polypropylen, Silikon
- VI.2 Behältnisse: Glas, Kunststoff, Gummidichtungen

Tab. 2: Fragestellungen innerhalb der Produkteentwicklung.

- Durchlässigkeit sowie chemische/physikalische Veränderungen des Kunststoffes
- Löslichkeit der Farben und des Klebematerials
- Tröpfchenbildung durch Silikonbeschichtungen (partikuläre Kontamination!)
- Verbundfestigkeit bei mehrschichtigen Materialien
- Interaktionen zwischen Produkt und Behältniskomponenten
- Festlegung der Gültigkeitsdauer eines Freigabezertifikates für Primärpackmittel

fektionierung auswirken kann. Der klaren Abfassung eines Lieferantenvertrages für Primärpackmittel kommt von pharmazeutischer Seite deshalb eine ganz entscheidende Bedeutung zu. Die Minimalpunkte, die in einem derartigen Vertragspapier festgehalten werden sollen, sind in *Tabelle 3* definiert.

Als Vertragsspassus von vitalem Interesse für den Einkäufer ist natürlich die Mitteilungspflicht des Packmittelherstellers zu bezeichnen, wenn dieser eine signifikante Änderung seiner Produktionsbedingungen vornimmt. Eine umfassende und klare Definition von signifikanten, kritischen Produktionsvariablen muss im voraus zwischen Lieferant und Abnehmer erfolgen. Klar ist, dass dieser Punkt gerade für kleinere Pharmaproduzenten kein leichtes Unterfangen darstellt, da die Bereitschaft des Packmittellieferanten zu einer solch bindenden Übereinkunft wohl sehr eng mit dem quantitativen Ausmass einer allfälligen Lieferung verbunden ist.

Tab. 3: Lieferantenvertrag für Primärpackmittel.

- Produktespezifikation
- Festlegung der Verantwortlichkeit für die Qualitätskontrolle und Definition der Kontrollbedingungen
- Festlegung der Aufsichtsmöglichkeiten des Einkäufers
- Protokoll über die meldepflichtigen Änderungen innerhalb des Herstellungsprozesses
- Übereinkunft zur Archivierung aller Daten, welche die Produktequalität des Primärpackmittels beweisen

Eingangskontrollen und Handhabung von Ausgangsstoffen

Wie bereits dargelegt wurde, kommt in der Entwicklungsphase der Prüfung von Interaktionen von Primärpackmitteln mit Hilfs- und Wirkstoffen eine wichtige Funktion zu. Dieses Kapitel hat die Inhaltsstoffe eines Arzneipräparates zum Thema. Es soll abgeklärt werden, welche Funktion den Eingangskontrollen dieser Ausgangsstoffe zukommt, welche als Wirk- oder Hilfsstoffe Eingang in die spätere Arzneispezialität nehmen.

Richtlinien und Vorschriften

Die schweizerische Pharmakopöe enthält in der Regel Anforderungen für einzelne Ausgangsstoffe, wenn diese als *Monographie* aufgeführt sind und einen *speziellen Verwendungszweck* beinhalten. Als Beispiel sei die Monographie «Calcii Gluconas ad injectabile» zitiert.

Wünschenswert wären hingegen *allgemeine* Anforderungen für Ausgangsstoffgruppen, wenn diese der Produktion von sterilen Pharmaka dienen. In der Pharmacopoea Helvetica (Ph. Helv.) finden sich lediglich Hinweise, was die Kontamination mit fremden Bestandteilen oder Mikroorganismen beziehungsweise mögliche Sterilisationsverfahren anbelangt, sofern der Ausgangsstoff zur parenteralen Applikation vorgesehen ist. Gehen wir deshalb kurz auf diese Stoffgruppen unter dem Gesichtspunkt mikrobielle und «tierische» Verunreinigungen ein:

- *Pflanzliche Ausgangsstoffe*: Die Ph. Helv. gibt die Empfehlung, dass pflanzliche Drogen «frei von Schimmeln, Insekten und anderen tierischen Verunreinigungen sein sollen» (2, V. 4.2.). Auf andere mikrobielle Kontaminanten wie Bakterien oder Hefepilze wird in der allgemeinen Monographie nicht eingegangen. Einzelne Pflanzenmonographien definieren hingegen Keimspezies und deren zulässige Anzahl.
- *Synthetika*: Auch für die synthetisch hergestellten Ausgangsstoffe besteht keine Monographie, die generelle Anforderungen an diese Ausgangsstoffgruppe aufführt. Dient der Arzneistoff (zum Beispiel Benzylpenicillinum natricum) ausschliesslich parenteralen Zwecken, hat er die Prüfung auf Sterilität zu bestehen. Diese Anforderung fehlt hingegen, wenn der Ausgangsstoff auch peroral appliziert werden kann. Als Beispiel sei Atropin oder Vitamin C genannt.
- *Biologische Ausgangsstoffe*: Für biologische Ausgangsstoffe finden sich keine generellen Anforderungen. Bei parenteraler Verwendung muss die Substanz wiederum den Sterilitätsbegriff der Pharmakopöe erfüllen (zum Beispiel Gonadotropinum chorionicum).
- *Mineralöle, pflanzliche und tierische Öle*: Weder bei pflanzlichen und tierischen Ölen noch bei Mineralölen stellt die Ph. Helv. Forderungen hinsichtlich eines erlaubten biologischen Kontaminationsgrades auf.
- *Mineralsalze*: Mineralsalze werden in grossen Mengen zur Herstellung von Infundibilia verwendet. Generelle Anforderungen im Hinblick auf Kontaminationen bestehen nicht. In der Monographie «Natrii chloridum» wird aber gefordert, dass die Substanz bei Verwendung für Infusionen durch Erhitzen bei 250 °C entpyrogenisiert werden muss.

Diese etwas verworrene Situation lässt deshalb nachstehende Schlussfolgerung zu: *Die Ph. Helv. enthält keine generellen Prüfkriterien und Limiten für die unterschiedlichen Gruppen von Ausgangsstoffen, die der Herstellung von sterilen Arzneimitteln dienen.*

Auch das Dokument der Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) [1] enthält keine Richtlinien zur Prüfung der Ausgangsstoffe. Dem Arzneimittelhersteller wird überlassen, wie und in welcher Form Ausgangsstoffe produziert oder gekauft werden und ob sich die Ausgangsstoffe überhaupt für sterile Arzneimittel eignen. Es mag deshalb aufschlussreich sein, die gängige *Rechtsauffassung* auf diesem Gebiet kurz darzustellen:

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass der Hersteller Gewähr zu bieten hat, dass sich der verwendete Ausgangsstoff für die Produktion von sterilen Arzneimitteln eignet. Weiterhin muss der Produzent bei möglichen Kontaminationsrisiken des Ausgangsstoffes den Herstellungsprozess derart gestalten, dass eine Kontamination ausgeschlossen werden kann. Dieser Nachweis ist durch Validierung zu erbringen.

Unterschiedliche Bioburden bei chemischen beziehungsweise biologischen Ausgangsstoffen

Um ein Kontaminationsrisiko des Ausgangsstoffes überhaupt zu quantifizieren, ist einmal abzuschätzen, welche Bioburden für die verschiedenen Klassen von Ausgangsstoffen zu erwarten sind.

Gehen wir von der Annahme aus, dass die meisten chemischen Ausgangsstoffe *synthetischen* Ursprungs sind und in reiner Form vorliegen. Bei dieser Ausgangslage ist leicht einzusehen, dass diese Stoffe kein hohes Kontaminationsrisiko aufweisen, da der Syntheseprozess selbst in aller Regel keinen fruchtbaren Boden für biologische Kontaminationen darstellt. Kontaminationsrisiken können jedoch dann auftreten, wenn innerhalb der Synthese Wasser ein wesentlicher Reaktionspartner ist.

Im Gegensatz zu den Synthetika sind Ausgangsstoffe *natürlichen* Ursprungs kontaminationsgefährdet. Bei den *pflanzlichen* Ausgangsstoffen reichen die möglichen Kontaminationen von Mikroorganismen bis hin zu Kleinlebewesen wie Käfer oder Spinnen. Damit pflanzliche Materialien als Ausgangsstoffe verwendet werden können, ist oftmals eine vorgängige antimikrobielle Behandlung notwendig. Das dafür geeignete Verfahren muss individuell bestimmt werden.

Die heikelste Gruppe in bezug auf ein Kontaminationsrisiko stellt die Klasse der *biologischen* Ausgangsstoffe dar. Diese können humanen, tierischen oder mikrobiellen Ursprungs sein. Bei diesen Ausgangsstoffen ist eine Kontamination daher meist schon vorprogrammiert. Sie können das gesamte Spektrum möglicher Kontaminationen aufweisen: Mikroorganismen, Sporen, Plasmide, Viroide, Prionen, die als nukleinsäurefreie Partikel möglicherweise die Erreger der spongiformen Enzephalopathie darstellen, oder ganz allgemein Fremdgewebe, das bei unspezifischer Isolierung immer wieder eingeschleppt werden kann.

Zu den biologischen Ausgangsstoffen gehören auch *biotechnologisch* hergestellte Substanzen und Bakterienpräparate. Erstere sind dank ihrer Herstellungsweise bakterienfrei (Entkeimung am Ende des Herstellungsprozesses), können aber Vireenträger sein und dadurch zu risikoreichen Ausgangsstoffen werden. Bakterienpräparate zeigen hingegen in der Regel keine Fremdkontamination, da die Mikroorganismen in Reinkultur gezüchtet werden und für ein optimales Wachstum sehr spezifische Medien benötigen.

Mineralien sind meist nicht kontaminiert, da sie vielfach unter Druck und Hitzeeinfluss gewonnen werden.

Öle pflanzlicher und tierischer Herkunft können unterschiedlich stark kontaminationsgefährdet sein. Die oftmals verwendeten kalten Extraktionsverfahren stellen sicherlich einen kritischen Prozessschritt in bezug auf Kontaminationen dar.

Man gelangt demnach zur Auffassung, dass die unterschiedliche Bioburdensituation entscheidenden Einfluss auf die Herstellung und Lagerung von Ausgangsstoffen hat, wenn man sich das Endziel, nämlich das Vorliegen eines sterilen Produktes, vor Augen hält.

Herstellung und Lagerung von Ausgangsstoffen

Als Wegleitung für die Herstellung und Lagerung von Ausgangsstoffen können die Massnahmen herangezogen werden, welche die Ph. Helv. für die Produktion von Stoffen vorsieht, die nachfolgend die Prüfung auf Sterilität zu erfüllen haben.

Oberstes Ziel ist natürlich immer die Vermeidung von möglichen Kontaminationen. Unter diesem Aspekt muss ein Gewinnungsverfahren also sorgfältig geplant und mittels Validierung auf Tauglichkeit geprüft werden.

Die Vermeidung von Kontaminationen bei Extraktionsprozessen von biologischen Materialien entbehrt nicht einer gewissen Problematik. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, muss eine *antimikrobielle Behandlung* ins Auge gefasst werden.

Der mikrobiologische Status von Ausgangsstoffen muss auch bei der Wahl der *Lagerungsbedingungen* miteinbezogen werden. Grundsätzlich ist von Ausgangsstoffen in gewissen Zeitabständen deren Keimzahl zu prüfen. Aufgrund des Befundes ist eine neuerliche antimikrobielle Behandlung in Erwägung zu ziehen oder im schlimmsten Fall die Charge zu verwerfen.

In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich die Frage nach der Art der antimikrobiellen Behandlung des Ausgangsstoffes. Eine Hitzesterilisation im Endbehältnis ist, wenn immer möglich, anzustreben. Dabei müssen Kontaminanten wie Prionen oder Viren aber schon vor der Sterilisation entfernt werden, da eine völlige Inaktivierung durch Hitzebehandlung nicht erreicht werden kann.

Es muss betont werden, dass nicht die unterschiedlichen Bio-burden die antimikrobielle Behandlung bestimmen, sondern dass sich diese in erster Linie nach der *Stabilität* der Ausgangsstoffe zu richten hat. Gerade bei biologischen Stoffen sind oftmals effiziente, auf Hitzeeinwirkung basierende Verfahren unbrauchbar. Ein gangbarer Weg ergibt sich aber in der Verwendung von Sterilfiltrationsprozessen. Der Einsatz einer Strahlensterilisation wäre ein weiterer interessanter Diskussionspunkt. Allerdings dürfte die damit verbundene analytische Bestimmung von Bestrahlungsprodukten und die Dokumentation der toxikologischen Unbedenklichkeit dieser Produkte schwierig zu realisieren sein.

Aufgrund der vielschichtigen Problematik einer geeigneten antimikrobiellen Behandlung ist deshalb die Forderung aufzustellen, dass für jeden Arzneistoff Limiten bezüglich des zulässigen Kontaminationsgrades und der Art der erlaubten Kontamination festgelegt werden.

Endkontrollen

Die wichtigsten Aspekte innerhalb der Endkontrolle von sterilen Pharmazeutika sind in *Abbildung 1* zusammengefasst.

Prüfung auf Sterilität

Die Forderung nach Sterilität prägt in entscheidendem Masse den gesamten Herstellungsprozess von sterilen Präparaten, weshalb die Prüfung auf diesen nicht zuletzt psychologisch wichtigen Parameter innerhalb der Endkontrollen einen zentralen Platz einnimmt.

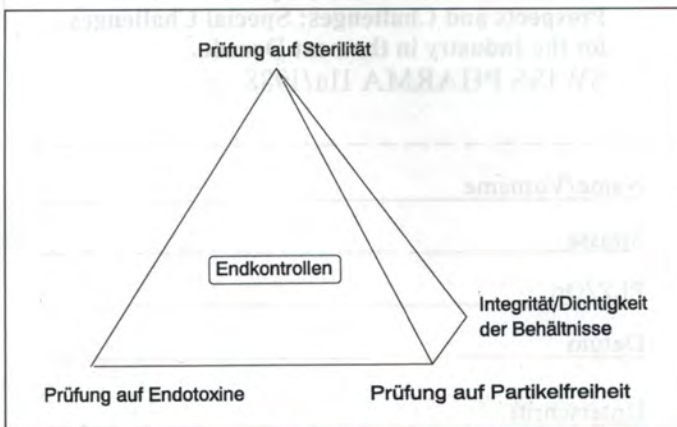
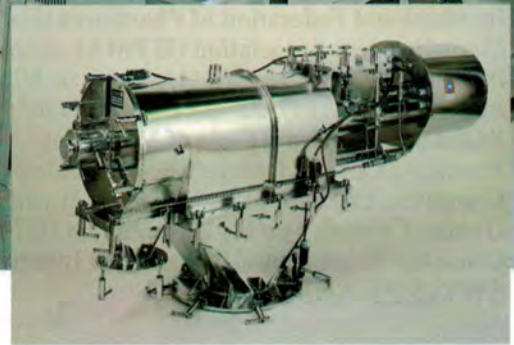


Abb. 1: Endkontrollen von sterilen Pharmazeutika.

AZO.



- **AZO AUTOMATISIERT**
- sieben von Schüttgütern
- sieben in geschlossenem System, staubfrei, vibrationsfrei, schnellwechselbar
- sieben innerhalb pneumatischem Saugtransport zur Beschickung von Verarbeitungsmaschinen
- Ausführungen Sanitary, Pharma, dampfsterilisierbar und speziell auch für Flüssigkeiten

Fragen Sie

Markus Hofstetter

**Automatische Materialzuführ-Systeme AG
AMASYST
CH-4852 Rothrist AG**

Telefon 062 44 30 88

Telefax 062 44 15 50

PHARMA-TECHNIK
SMEJA

ISOLATION TECHNOLOGY

Die kontinuierliche, sterile Kette
von der Stopfen-Behandlungsanlage
bis zur Abfüll-Linie



German Patent # 3931368
US Patent # 5,130,093
erteilt

PHARMA-TECHNIK **SMEJA**

P.O. Box 21 29 · D-4172 STRAELEN-HERONGEN
Phone (0 28 39) 363 or 461 · Telefax (0 28 39) 727 · Telex 812 314

IFPMA SWISS PHARMA-SONDERHEFTE

- **International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)** published in view of the 13th IFPMA Assembly in Montreux (Switzerland), 22–23 October 1986. Rational Drug Use – Code of Marketing Practices; Clinical Research – Developing Countries; Pharmaceuticals – Third World; Quality Control; Quality Assurance; OTC – Consumer Information; Toxicological Information. SWISS PHARMA 11a/1986
- **International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)** Proceedings of the 13th IFPMA Assembly in Montreux (Switzerland), 22–23 October 1986.

Health for All – The Conditions for Therapeutic Progress; The Debate: «How Industry Meets the Challenge»; The Pharmaceutical Industry – another Perspective.
SWISS PHARMA 3a/1987

- **International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA)** Proceedings of the 14th IFPMA Assembly in Washington, D.C. (USA), 4–6 October 1988. Progress Report on the Activities of IFPMA; The Pharmaceutical Industry in the 1990s: Prospects and Challenges; Special Challenges for the Industry in the next Decade. SWISS PHARMA 11a/1988

Bestellung:

— Expl. SWISS PHARMA —
à sFr. 50.— plus Versandkosten

SWISS PHARMA
VERLAG DR. FELIX WÜST AG
Seestrasse 5, Postfach, CH-8700 Küsnacht ZH
Telefon 01 911 00 55, Telefax 01 910 60 80,
Telex 825 705 wust ch

Name/Vorname _____

Strasse _____

PLZ/Ort _____

Datum _____

Unterschrift _____

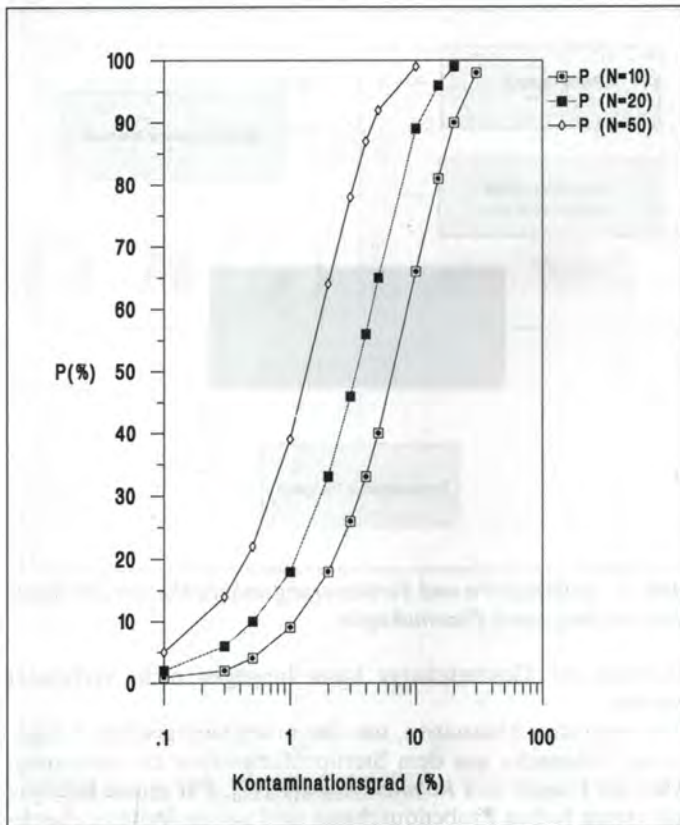


Abb. 2: Detektionswahrscheinlichkeit von kontaminierten Chargen im Sterilitätsprüfungstest als Funktion der gezogenen Probenzahl und des Kontaminationsgrades. Bei einem angenommenen Kontaminationsgrad von 1% wird eine Unsterilität in der geprüften Charge mit einer 20%igen Wahrscheinlichkeit detektiert. Die Annahmewahrscheinlichkeit einer unsterilen Charge beträgt also 80% [3].

Richtlinien und Vorschriften

Die Prüfung auf Sterilität ist unter den mikrobiologischen Endkontrollen in der Pharmazie als vorrangig zu betrachten. Die Prüfmethode sind durch die Pharmakopöen vorgegeben und gelten als verbindlich. Im wesentlichen werden in den Arzneibüchern die Membranfilter- und die Direktbeschickungsmethode vorgeschrieben. Dem erstgenannten Verfahren ist, wo immer möglich, der Vorzug zu geben.

Grundproblematik

Für die Qualitätskontrolle steht mit der mikrobiologischen Prüfung auf Sterilität eine relativ ungenaue Methode zur Verfügung. Grundsätzliche Probleme sind dabei einerseits statistischer Natur, andererseits durch die Arbeitsmethodik dieser Prüfung bedingt. Es sei deshalb kurz auf die statistisch bedingte Aussagekraft [3] hingewiesen, die aufgrund dieser mikrobiologischen Prüfung in bezug auf die geforderte Sterilität gewonnen werden kann (Abb. 2).

Die Wahrscheinlichkeit (P), innerhalb einer Charge eine Unsterilität festzustellen, ist abhängig vom Kontaminationsgrad (c) und der gezogenen Probenzahl (n) [4]:

$$P = 1 - (1 - c)^n$$

Für die üblicherweise gewählte Probenzahl von $n = 20$ wird die Sterilitätsprüfung bei niedrigem Kontaminationsgrad sehr insensitiv und verliert bei Arzneimitteln, die im Endbehältnis nach einem validierten Verfahren sterilisiert wurden, erheblich an Sicherheit und Aussagekraft. Die Konsequenzen und Alternativen, die sich aus diesem Umstand ergeben, werden weiter unten noch zu diskutieren sein.

Nach Groves [5] beschränkt sich die Funktion der Sterilitätsprüfung letztlich einzig und allein auf das Feststellen, ob eine Charge überhaupt einen Sterilisationsprozess durchlaufen hat oder nicht. Es muss hingegen mit aller Deutlichkeit festgehalten werden, dass die Prüfung auf Sterilität nach den vorgegebenen mikrobiologischen Methoden trotz der genannten statistischen Unsicherheit die einzig verfügbare Methode bleibt, um aseptisch hergestellte Produkte auf Keimfreiheit (im Sinne der Pharmakopöe) zu überprüfen.

Es drängt sich also folgendes Fazit auf: *Ein negativer Sterilitätstest kann per se nicht unbedingt Gewähr bieten, dass die betreffende Charge wirklich keimfrei ist. Andererseits muss ein positives Prüfergebnis nicht automatisch mit der Unsterilität einer Charge gleichzusetzen sein, da die Prüfmethode infolge Laborkontaminationen auch falsch positive Resultate zulässt.*

Diesem Umstand trägt das Arzneibuch Rechnung, indem es bei positiv ausgefallener Sterilitätsprüfung unter bestimmten Voraussetzungen das Mittel der Wiederholungsprüfung anbietet. Die Bedingungen dazu sind zwischen der Pharmacopoea Europaea (DAB 9, Ph. Helv.), der United States Pharmacopeia (USP) XXII und der Food and Drug Administration (FDA) recht unterschiedlich formuliert.

Die strengste Handhabung kennt die FDA [6], indem beim Befund «Wachstum» eine Wiederholungsprüfung nur dann durchgeführt werden darf, wenn der überzeugende Beweis gelingt, dass die Kontamination auf einen Laborfehler zurückzuführen ist. Ansonsten ist der Test gültig und bedingt eine Ablehnung der Charge. Dieser Beweis kann nur durch Isolation und Identifikation der Keimspezies und die Überprüfung aller herstellungsspezifischen Daten wie Produktionsmonitoring, Labormonitoring (Trendanalyse der Sterilitätsprüfungsergebnisse) und deren Dokumentation erfolgen [7].

Das Deutsche Arzneibuch (DAB) 9 [8] erlaubt bei festgestelltem Wachstum eine Wiederholungsprüfung mit derselben Anzahl Einheiten. Tritt kein Wachstum auf, darf die Charge freigegeben werden.

Oder etwa doch nicht?

Spätestens zu diesem Zeitpunkt stellt sich die Frage, ob sich diese Wiederholungsprüfungen wirklich rechtfertigen lassen, wenn man sich die statistische Sicherheit der Sterilitätsprüfung vor Augen hält, die durch eine Wiederholungsprüfung zusätzlich verringert wird [4]:

$$P = (1 - p)^n (2 - (1 - p)^n)$$

P = Wahrscheinlichkeit, dass eine unsterile Charge in der ersten Wiederholungsprüfung unentdeckt bleibt

p = Kontaminationsgrad

n = Anzahl geprüfter Behältnisse

Beträgt die Kontaminationsrate des zu prüfenden Produktes zum Beispiel 10%, dann wird bei einer Stichprobengröße von $n = 20$ diese Kontamination in einem ersten Sterilitätstest mit einer Wahrscheinlichkeit von 88% erfasst. Interpretiert man einen positiven Befund als Folge einer Sekundärkontamination und wählt für die erste Wiederholungsprüfung ebenfalls eine Stichprobengröße von $n = 20$, reduziert sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Kontamination entdeckt wird, bereits auf 77%. Es ist deshalb durchaus möglich, dass unsterile Chargen freigegeben werden! Die Durchführung von Wiederholungsprüfungen kann demzufolge nur dann sinnvoll erscheinen, wenn wirklich alle verfügbaren Daten aus Produktion und Prüfungslabor in die Interpretation der Prüfergebnisse miteinfließen.

Ein recht guter Kompromiss zwischen den verschiedenen Vorgehensweisen der Arzneibücher beim Befund «Wachstum» ist in folgendem Vorschlag enthalten, der anlässlich einer Concept-Veranstaltung 1991 formuliert wurde [9]: Treten in der Produktion kritische Monitoringdaten auf, so ist die gezogene Proben-

zahl für die Sterilitätsprüfung zu verdoppeln. Wird nach der Testdurchführung Wachstum festgestellt, ist die Wiederholungsprüfung mit der vierfachen Probenzahl anzusetzen. Parallel dazu ist eine Keimisolierung und -identifizierung vorzunehmen. Durch Einimpfen in das Präparat und Vergleich mit Keimen, die anhand von Monitoringprüfungen identifiziert wurden, lassen sich wichtige Rückschlüsse auf den Kontaminationstyp und -mechanismus ziehen. Die Überprüfung der Monitoringdaten, Produktionsunterlagen usw. erlaubt eine Wertung der Sterilitätsprüfungsergebnisse.

Um das Risiko von falschen Prüfergebnissen so gering als möglich zu halten (< 0,5%) [6] und unliebsame Wiederholungen, längere Quarantänezeiten für die freizugebenden Chargen und höhere Betriebskosten zu vermeiden, müssen für das Sterilitätsprüflabor die technische Infrastruktur und die Qualifikation des Personals mindestens dem Standard in der Sterilproduktion entsprechen (Tab. 4).

Alternativen/Verbesserungen

Aufgrund der Unzulänglichkeiten der Sterilitätsprüfung nach Arzneibuch drängt sich die Frage nach Alternativmethoden beziehungsweise Verbesserungsvorschlägen zur bestehenden Methode auf. Dabei ist jedoch nochmals in Erinnerung zu rufen, dass die Prüfung auf Sterilität bei aseptisch hergestellten Produkten nicht wegzudenken ist. Alternativen und Verbesserungen können deshalb nur darauf abzielen, die Arbeitsmethodik zu rationalisieren und falsche Prüfergebnisse aufgrund unsachgemässer Manipulation zu minimieren (Abb. 3). Die statistische Sicherheit des erzielten Prüfergebnisses in bezug auf die

Tab. 4: Wichtige Grundlagen und Prinzipien für das Sterilitätsprüflabor [9, 10, 11].

<p>Reinraumkonzept:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vorbereitende Arbeiten, Inkubation und Desinfektion sind vom eigentlichen Prüflabor durch das Schleusenprinzip abgetrennt; im Prüflabor existieren keine Wasseranschlüsse <p>Bekleidungskonzept:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einteilige geschlossene Kunststoffanzüge mit Luftzu- und -abfuhr für den Operator («Astronautenkleidung») <p>Reinigungskonzept:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Glatte, abwaschbare und desinfizierbare Arbeitsflächen, Wände und Fussböden <p>Mikrobiologisches Monitoring:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bestimmung der Luftkeimzahl im Reinraum/Raumluft – Abklatschtest von Arbeitsflächen, Wänden und Böden – Abklatschtest von Händen und Kleidungsstücken <p>Qualifikation des Personals:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Verantwortungsbewusstsein, Motivation, regelmässige Schulung – Prüfung der Arbeitszuverlässigkeit durch Einschleusen von nachgewiesenermassen sterilen und unsterilen Mustern (Validierung der aseptischen Arbeitstechnik durch Bestimmung der Sekundärkontaminationsrate) <p>Validierung der Methoden zur Prüfung auf Sterilität:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Prüfung auf antimikrobielle Eigenschaft der Proben – Prüfung der Inaktivierung von antimikrobiellen Stoffen durch Spülflüssigkeiten – Eignung der Nährmedien und der Bebrütungsdauer
--

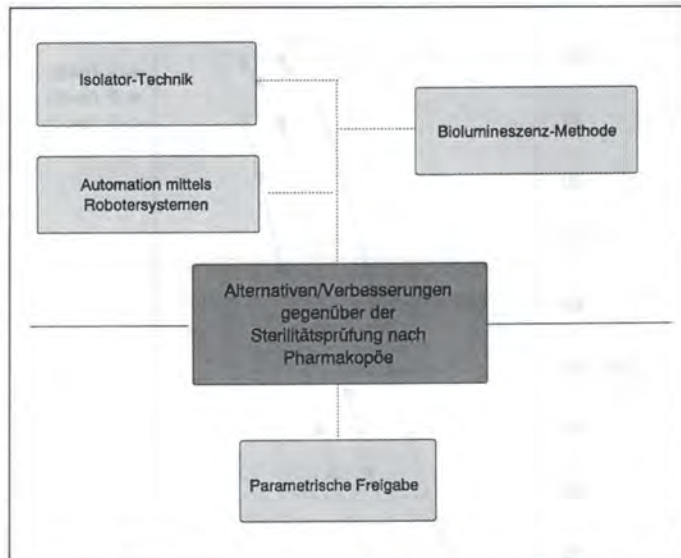


Abb. 3: Alternativen und Verbesserungsmöglichkeiten der Sterilitätsprüfung nach Pharmakopöe.

Sterilität der Gesamtcharge kann hingegen nicht verbessert werden.

Eine mögliche Alternative, um den mikrobiologischen Risikofaktor «Mensch» aus dem Sterilprüflabor zu verbannen, wäre der Einsatz von Robotersystemen [12]. Für grosse Betriebe mit einem hohen Probandendurchsatz sind solche Systeme durchaus denkbar und werden bereits mit Erfolg eingesetzt. Das Risiko von falsch positiven Ergebnissen kann damit minimiert werden. Für kleine Betriebe scheinen die Systeme und deren Wartung aber zu kostenintensiv und komplex. Man kann sich jedoch vorstellen, dass solche Systeme in der Form eines Auftragslabors zentralisiert würden, womit auch kleinere Betriebe beziehungsweise Spitalapotheken von den Vorteilen profitieren könnten.

Die Sekundärkontaminationsrate kann auch mit der Isolator-technik minimiert werden. Dabei ist der Operator vom eigentlichen Reinraum getrennt und die nötigen Manipulationen für die Sterilitätsprüfung werden von aussen durchgeführt [13]. Möglichen Vorteilen der geschilderten Methoden steht aber noch immer der Nachteil gegenüber, dass eine schnellere Beurteilung der Prüfergebnisse mit diesen Techniken nicht zu erzielen ist.

Ein Prüfsystem, das bereits zu einem frühen Zeitpunkt die Beurteilung auf Keimfreiheit erlaubt, wäre mit dem Biolumineszenzassay vorhanden [10, 14]. Es muss jedoch betont werden, dass zur Zeit ein schneller verfügbares Resultat immer mit einer geringeren Aussagekraft erkaufte werden muss, da der Sensitivität der geschilderten Prüfmethode Grenzen gesetzt sind.

Bei der Begutachtung von Prüfergebnissen aus Ansätzen, die nach der Direktbeschickungsmethode inkubiert wurden, könnte die Detektion von ATP nach dem Luciferin/Luciferase-Prinzip hingegen gute Dienste erweisen. Oftmals zeigen doch die Medien nach der Inkubation «endogene» Trübungen, die ein Keimwachstum und damit Unsterilität vortäuschen. Ein daraus resultierendes neuerliches Anlegen von Subkulturen und deren Inkubation könnte somit wegfallen.

Gibt es auch Verbesserungsmöglichkeiten für eine Sterilitätsprüfung an Pharmazeutika, die im Endbehältnis sterilisiert wurden? Es gibt sie sehr wohl, und die Arzneibücher weisen auch schon seit Jahren darauf hin. Die Rede ist von der sogenannten «parametrischen Freigabe».

Die Verbesserung läuft paradoxerweise in die Richtung, dass die Sterilitätsprüfung infolge der bereits dargelegten Limitierungen gar nicht mehr durchgeführt wird. Die Pharmacopoea Europaea (Ph. Eur.) weist nämlich darauf hin, dass bei den im

Endbehältnis sterilisierten Produkten die während der Sterilisation automatisch registrierten physikalischen Messwerte, die auf mikrobiologischen Versuchen basieren, weit aussagekräftiger sind als der lediglich bei einer Stichprobe durchgeführte Sterilitätstest. Unter diesem Gesichtspunkt lässt sich der Begriff «parametrische Freigabe» folgendermassen umschreiben [15]: *Losweise Freigabe von im Overkillverfahren endsterilisierten Zubereitungen aufgrund von Validierungsdaten, Aufzeichnungen des Druck- Temperatur- und Zeitverlaufes, ferner durch Prozesskontrollen mittels biologischen/chemischen Indikatoren, Bioburdenuntersuchungen und Umgebungsmonitoring anstelle der Sterilitätsprüfung nach Pharmakopöe.*

Die FDA veröffentlichte 1987 ein Dokument [16], das die parametrische Freigabe für hitzesterilisierte Arzneimittel regelt. Dieser Guide scheint insofern wegweisend zu sein, als die Bedingungen, unter denen eine parametrische Freigabe denkbar ist, von Mikrobiologen der Schweizer Pharmafirmen zum Teil übernommen wurden. Mögliche Forderungen, die für eine parametrische Freigabe zu erfüllen sind, wurden von Fels [15] zusammengestellt. Die wesentlichen Bedingungen sind in Tabelle 5 wiedergegeben, erheben jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Freigabeinstanzen sollen aufgrund der vorgelegten Dokumentation dann eine Beurteilung des Produktes vornehmen. Man kann sich leicht vorstellen, dass die Dokumentation der geforderten Prozessparameter recht umfangreich gestaltet werden muss. Dies mag mitunter ein Grund sein, weshalb sich zur Zeit in der Schweiz die Möglichkeit der parametrischen Freigabe von sterilen Arzneimitteln noch nicht durchsetzen konnte. Die nur zaghafte Benützung dieser Freigabemöglichkeit ist auch durch die gegenwärtig noch fehlenden Gesetzesgrundlagen bedingt. Es wäre sicher wünschenswert, wenn die Ph. Eur. baldmöglichst die Sterilitätsprüfung auf aseptisch hergestellte Produkte begrenzen und die Bedingungen und Möglichkeiten für eine parametrische Freigabe definieren würde.

Prüfung auf partikuläre Kontamination

Unter den sterilen Arzneiformen nimmt die Klasse der Parenteralia umfangmässig den grössten Raum ein. Bei den parenteral zu applizierenden Arzneimitteln kommt der Reinheit in chemischer, mikrobieller und physikalischer Hinsicht eine gewichtige Rolle zu. Im vorhergehenden Kapitel wurde erörtert, mit welchen Mitteln und welchem Erfolg man eine mikrobiologische Kontamination im Arzneimittel zu detektieren gedenkt. Im folgenden Abschnitt sei das Hauptaugenmerk auf die *physikalische Reinheit*, das heisst auf die Abwesenheit von Partikeln oder Schwebstoffen, gerichtet. Die partikuläre Kontamination bereitet in der Produktion von sterilen Arzneiformen immer wie-

Tab. 5: Voraussetzungen für eine parametrische Freigabe.

- Sterilisation im Endbehältnis durch Overkillverfahren (gespannter Wasserdampf)
- Produktionsverfahren muss validiert sein, das heisst: Bioburden vor Sterilisation $< 10^2$ KBE/ml
- Sterilisationsverfahren muss für «Worst-case-Bedingungen» validiert sein. Dabei sind Untersuchungen über Hitzeverteilung und Hitzeinfiltration vorzunehmen und Letalitätsbestimmungen an Keimen bekannter Resistenz durchzuführen. Das Sterilisationsverfahren muss eine Reduktion des Bioburden um mindestens acht Zehnerpotenzen gewährleisten
- Sterilisationsprozesse sind durch Registrierung des Temperatur- und Zeitverlaufes zu dokumentieren
- Chemische/biologische Indikatoren sind jeder Ladung beizugeben, um eine zusätzliche Kontrolle des Sterilisationsprozesses zu ermöglichen

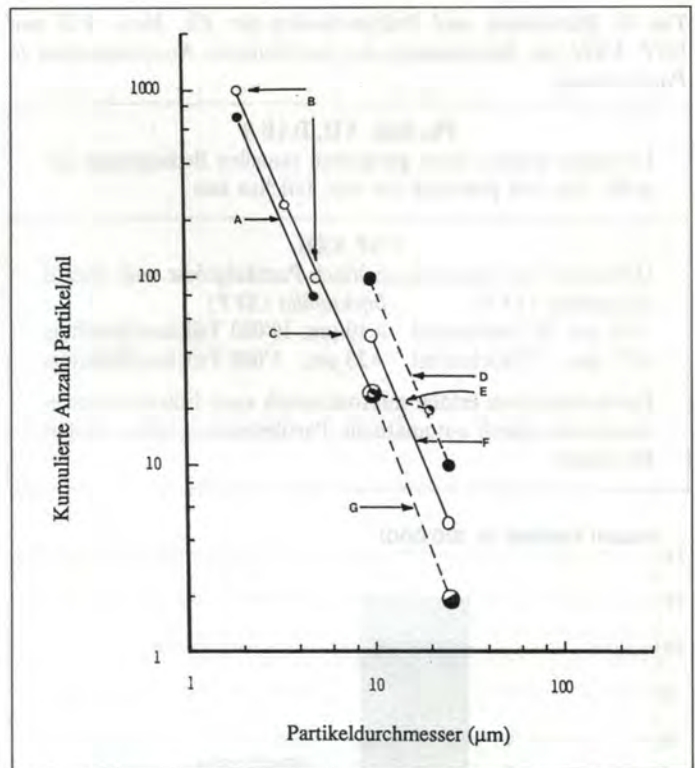


Abb. 4: Grenzwerke der verschiedenen Arzneibücher hinsichtlich der Anzahl und Grösse von Partikeln in Parenteralia (nach [18]) (A: Grenzwerte der BP [1988], Methode: Lichtblockade [HIAC]; B: Grenzwerte der BP [1988], Methode: Coulter-Counter; C: Australian provisional standards [1966], Methode: Coulter-Counter; D: Grenzwerte der USP XXI [1986] für Injektabilia [100-ml-Behältnis], Methode: Lichtblockade [HIAC]; E: Australian provisional standards [1972], Methode: Lichtblockade [HIAC]; F: Grenzwerte der USP XXI [1985] für Infundibilia, Methode: Filtration/Mikroskopie; G: Grenzwerte der JP [1986] für Infundibilia, Methode: Filtration/Mikroskopie).

der Probleme und ist darum auch seit Jahren Gegenstand kritischer Untersuchungen und intensiver pharmazeutischer Forschung.

Richtlinien und Vorschriften

Werden die bekannten Arzneibücher wie Ph. Helv., DAB, USP oder BP konsultiert, so stellt man fest, dass die Ansichten über das Ausmass der Partikelbelastung in Parenteralia recht unterschiedliche Formen annehmen. Getreu dem Motto, «was das Auge nicht sieht, schadet nicht», begnügt sich die Ph. Helv. VII und das DAB 9 mit einer visuellen Endkontrolle auf Schwebstoffe, während die Britische, Amerikanische und Japanische Pharmakopöe klare Limiten und Grössenangaben definieren (Abb. 4).

Ein Vergleich der offiziellen Limiten in der USP XXII [17] und der Arzneibuchvorschrift in der Ph. Helv. VII (DAB 9) offenbart erstaunliche Unterschiede (Tab. 6).

Ein Grund für die offensichtliche Diskrepanz in den Anforderungen mag in der unterschiedlichen Auffassung über die Toleranz des Organismus gegenüber Fremdpartikeln liegen. In der Tat bestehen aus begrifflichen Gründen wenig Hinweise über das effektive Risiko einer gesundheitlichen Schädigung nach parenteraler Applikation von partikelkontaminierten Arzneimitteln.

Allgemein wird jedoch die Meinung vertreten, dass Partikel, die oberhalb der Grössenordnung von Erythrozyten liegen, ein mögliches Risiko im Hinblick auf eine Ablagerung und Ver-

Tab. 6: Richtlinien und Prüfmethoden der Ph. Helv. VII und USP XXII zur Bestimmung der partikulären Kontamination in Parenteralia.

Ph. Helv. VII, DAB 9	
Lösungen müssen unter geeigneten visuellen Bedingungen geprüft, klar und praktisch frei von Teilchen sein	
USP XXII	
Definition von Limiten hinsichtlich Partikelgröße und -anzahl	
<i>Infundibilia (LVP)</i>	<i>Injektabilia (SVP)</i>
>10 µm: 50 Teilchen/ml	>10 µm: 10'000 Teilchen/Behältnis
>25 µm: 5 Teilchen/ml	>25 µm: 1'000 Teilchen/Behältnis
Partikeldetektion erfolgt mikroskopisch nach Filtration beziehungsweise durch automatische Partikelmessverfahren (Light Blockage)	

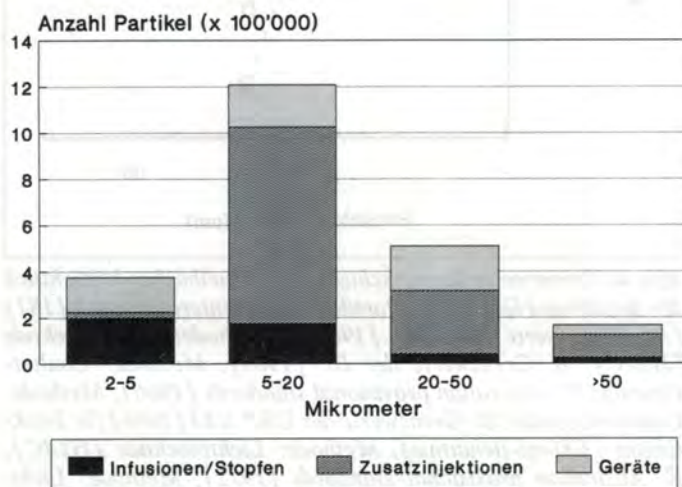


Abb. 5: Mögliche Belastung durch Partikel unterschiedlicher Herkunft während 24 Stunden parenteraler Intensivtherapie (Modellversuch nach Mehrkens [19]).

stopfung im Lungenkapillarbett darstellen. Partikel aus nicht resorbierbaren Materialien wie Glassplitter, Stopfenmaterial oder Beschichtungskomponenten können zudem auch Fremdkörperreaktionen, Granulome und Phlebitiden auslösen.

Dass die Partikelbelastung für den Organismus unter einer Infusionstherapie so gering nicht ist, mag *Abbildung 5* veranschaulichen.

Der sorgfältigen Wahl und Prüfung der Primärpackmittel kommt in diesem Zusammenhang eine wichtige Bedeutung zu, während auf Produktionsstufe effiziente Reinigungs- und Filtrationsprozesse darauf abzielen, partikuläre Kontaminationen zu entfernen beziehungsweise zu vermeiden.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass – trotz umfangreicher Vorsichtsmassnahmen – die Herstellung parenteraler Arzneimittel ohne partikuläre Belastung praktisch unmöglich ist, zumal auch Filtriermaterialien endogene Partikel abgeben können [20, 21].

Vor diesem Hintergrund sind deshalb auch die Limiten der USP XXII zu verstehen, die bei der ersten Betrachtung doch eine stattliche Anzahl an Fremdpartikeln toleriert. Dabei ist festzustellen, dass nicht Infusionslösungen, sondern Injektabilia das Hauptproblem darstellen. Ein gewichtiger Grund hierzu ist im ungünstigeren Verhältnis von Behältnisoberfläche und -inhalt zu sehen.

Die Forderung des DAB 9 und der Ph. Helv. fällt im Vergleich dazu wesentlich milder aus und lässt durch die Formulierung «praktisch frei von Teilchen» einen breiten Spielraum bezüglich

Tab. 7: Problematik beim Prüfverfahren nach DAB 9 und Ph. Helv. VII.

- Visuelle Erfassungsgrenze für Partikel liegt im Bereich von 50 µm
- Visuelle Detektion liefert etwa 33% falsch negativ beziehungsweise falsch positive Resultate
- Verfahren ist personalintensiv und starken subjektiven Einflüssen unterworfen
- «Praktisch frei von visuell detektierbaren Partikeln» ist ein weit dehnbarer Begriff und lässt einen breiten Spielraum zu

der Quantität und Grösse der Fremdpartikel zu, weil mit dem angegebenen visuellen Prüfverfahren die Erfassungsgrenze von 50 µm nicht unterschritten werden kann. Zudem wird nicht zwischen Infundibilia und Injektabilia unterschieden.

Prüfmethoden

Die Problematik, die mit der offiziellen visuell durchgeführten Endkontrolle verbunden ist, kann in folgenden Punkten (Tab. 7) dargestellt werden [22]:

- Die visuelle Erfassungsgrenze für Partikel liegt im Bereich von 50 µm.
- Die visuelle Detektion liefert etwa 33% falsch negative beziehungsweise falsch positive Resultate.
- Das Verfahren ist personalintensiv und starken subjektiven Einflüssen unterworfen.
- «Praktisch frei von visuell detektierbaren Partikeln» ist ein weit dehnbarer Begriff und lässt einen breiten Spielraum zu.

Dieser Zustand wurde von der pharmazeutischen Industrie schon lange erkannt. Es wurden deshalb erfolgreiche Schritte unternommen, die Endkontrolle auf partikuläre Kontaminationen zu verbessern und zu rationalisieren. Als ein positives Resultat dieser Anstrengungen sind sicher die ausgefeilten optoelektronischen Messsysteme (zum Beispiel EISAI™) zu werten, die on line und nichtdestruktiv eingesetzt werden können und in grösseren Betrieben mittlerweile zum Standard geworden sind. Nachteilig wirkt sich hingegen bei der automatisierten visuellen Detektion jedoch nach wie vor die untere Erfassungsgrenze von etwa 30 µm aus. Unter diesem Gesichtspunkt sind automatische Bildanalyseverfahren, Laserstreulichtmessungen und Messmethoden, die auf unterschiedlicher Leitfähigkeit beziehungsweise auf der Basis der Lichtblockade beruhen, günstiger zu werten. Der augenfälligste Nachteil ist sicher darin zu sehen, dass sie zur Bestimmung eine Probendestruktion erfordern. Dass auch neuere Messmethoden deshalb nicht frei von Mängeln sein können, sei am Beispiel der Lichtblockade (Tab. 8) dargestellt.

Eine umfassende Wertung dieser Prüfmethode findet sich bei Barber [23].

Tab. 8: Problematik beim Prüfverfahren mittels Lichtblockade nach USP XXII.

- Elektronische Zählgeräte auf der Basis der Lichtblockade erfassen die wahre Morphologie der Teilchen (zum Beispiel Fibern) nur mangelhaft
- Partikel mit ähnlichen Brechungsindizes wie die zu prüfende Lösung werden schlecht erfasst
- Luftblasen können als Partikel detektiert werden
- Kalibrierung mit monodispersen, eng verteilten Polystyrolpartikeln entspricht nicht den unterschiedlichen Brechungsindizes und der Form und Verteilung von tatsächlich auftretenden Kontaminanten

Keine Revolution aber eine Evolution



Als einer der führenden Hersteller von Inspektionsmaschinen ist EISAI darum bemüht, gemeinsam mit der pharmazeutischen Industrie, die Qualitätskontrolle stetig zu erhöhen.



War es bisher möglich, alle standfesten Behältnisse zu kontrollieren, wird es in Zukunft auch möglich sein, mit Maschinen aus dem Hause EISAI, vorgefüllte Einwegspritzen zu inspizieren.

Mit dieser technischen Evolution soll ein weiterer wichtiger Schritt getan werden, im Hinblick auf ein ge-

schlossenes Gesamtkonzept für die Qualitätssicherung.

EISAI will Ihr Partner sein, für alle Aufgaben, die sich in der Qualitätssteigerung Ihrer Parenteralia-Produktion stellen.

Rufen Sie uns an.

EISAI Machinery GmbH
Mathias-Brüggen-Straße 142
D-5000 Köln 30
Tel. (02 21) 59 36 33
Fax (02 21) 59 37 50



EISAI Machinery GmbH

Es ist darauf hinzuweisen, dass Messmethoden nach der USP bereits einen erheblichen Aufwand an die Infrastruktur stellen und gerade in kleinen Betrieben oder in Spitalapotheken, wo die Ad-hoc-Zubereitung von Parenteralia einen grossen Stellenwert hat, nicht unproblematisch ist. Unter diesem Aspekt scheint die visuelle Begutachtung durchaus vertretbar, zumal sie ein nichtdestruktives Verfahren darstellt. Trotz möglicher Kritikpunkte ist an der strengen Definition von Grenzwerten für die partikuläre Kontamination im Rahmen einer fortschrittlichen Qualitätssicherung festzuhalten. Diese Meinung scheint sich auch bei der europäischen Pharmakopöekommission durchgesetzt zu haben, indem 1990 eine Monographie [24] über die Partikelkontamination von Parenteralia erarbeitet wurde. Als Prüfmethode werden dabei sowohl mikroskopische Methoden zur Bestimmung der Partikelqualität als auch quantitative Verfahren mittels Lichtblockade aufgeführt, um die Anzahl und Grösse der Partikelkontaminanten zu erfassen. Dabei werden folgende Limiten empfohlen:

- > 5 µm: 100 Teilchen/ml
- > 10 µm: 50 Teilchen/ml
- > 20 µm: 5 Teilchen/ml

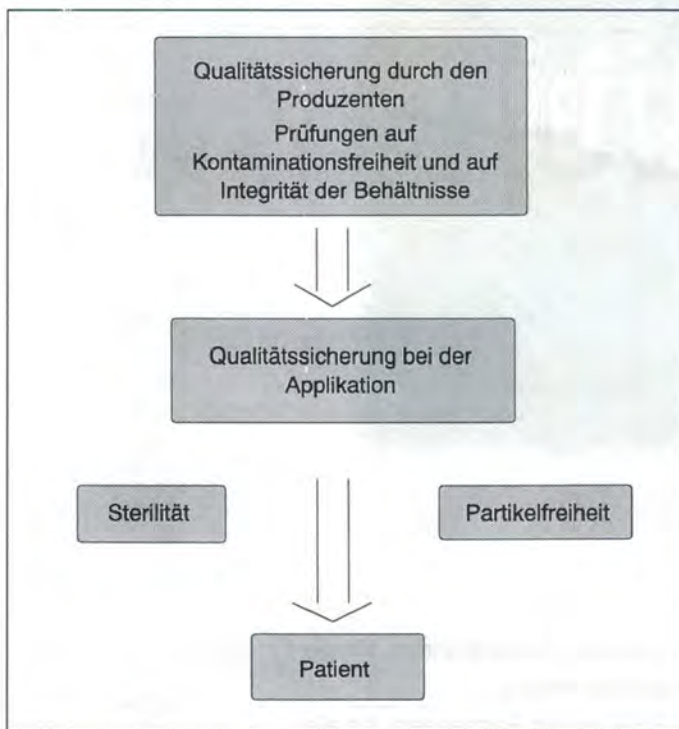


Abb. 6: Qualitätssicherung von der Herstellung bis zur Applikation.

Schlussbemerkungen

Die Etappen der Qualitätssicherung von der Herstellung bis zur Applikation sind in *Abbildung 6* zusammengefasst.

Vor allem in Fragen der mikrobiellen und partikulären Kontamination muss danach getrachtet werden, das Prinzip einer *integralen Qualitätssicherung*, die durch abschliessende *Endkontrollen* vervollständigt wird, auch über das Arzneimittel hinaus weiterzutragen. So sind in der Konzeption eines sterilen Arzneimittels Möglichkeiten der mikrobiellen und partikulären Kontamination, die sich durch die Applikation ergeben können, möglichst miteinzubeziehen. Einer zweckdienlichen Gestaltung der Behältnisse und sorgfältigen Abfassung von Informationsmaterial kommt in diesem Zusammenhang vermehrt Bedeutung zu. Analoge Anforderungen lassen sich auch für das breite Gebiet der «Medical Devices» ableiten [20].

Literatur

- [1] Guide to Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products, Convention for the Mutual Recognition for Inspection in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products; Document PH 5/89
- [2] *Pharmacopoea Helvetica VII*; Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern (1987)
- [3] *Olson, W. P.*: Sterility testing; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, Technology for the 1990s, Olson, W. P., Groves, M. J. (Eds.), Interpharm Press Inc., Prairie View, IL, (1987) 317
- [4] *Baird, R. M.*: Monitoring microbiological quality: conventional testing methods; in: Guide to microbiological control in pharmaceuticals, Denyer, S., Baird, R. (Eds.), Ellis Horwood, New York (1990) 125
- [5] *Groves, M. J.*: Sterility testing; in: Parenteral technology manual – An introduction to formulation, production and quality aspects of parenteral products, 2nd edit., Interpharm Press Inc., Prairie View, IL (1989) 146
- [6] *Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing; US Food and Drug Administration (1987)*
- [7] *Lee, J. Y.*: Investigating sterility test failures; *Pharm. Technol.* 14 (2), (1990) 38
- [8] *Deutsches Arzneibuch, 9. Ausgabe*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag, Frankfurt (1986), 36
- [9] *Thaler, M.*: Prüfung auf Sterilität, Methoden zur Kontrolle und Sicherung der mikrobiologischen Qualität von Arzneimitteln; Symposium 6. und 7. Juni 1991, Frankfurt am Main, Concept Heidelberg (Hrsg.), *Pharma Technologie Journal*, 12 (4) (1991) 8
- [10] *Akers, M. J.*: Parenteral quality control; Marcel Dekker, New York, Basel (1984) 71
- [11] *Seyfarth, H.*: Prüfung auf Sterilität nach den Vorschriften des DAB 9; *Pharm. Ind.* 49 (3), (1987) 283
- [12] *d'Arbelloff, N. C.*: Application of robotics to pharmaceutical sterility testing; *Pharm. Technol.* 14 (1), (1990) 42
- [13] *Oles, P.*: Isolator technology for manufacturing and quality control; in: Aseptic pharmaceutical manufacturing, Technology for the 1990s, Olson W. P., Groves, M. J. (Eds.), Interpharm Press Inc., Prairie View, IL (1987) 241
- [14] *Denyer, S. P.*: Monitoring microbiological quality: application of rapid microbiological methods to pharmaceuticals; in: Guide to microbiological control in pharmaceuticals, Denyer, S., Baird, R. (Eds.), Ellis Horwood, New York (1990) 145
- [15] *Fels, P.*: Parametrische Freigabe von sterilen Zubereitungen, Methoden zur Kontrolle und Sicherung der mikrobiologischen Qualität von Arzneimitteln; Symposium 6. und 7. Juni 1991, Frankfurt am Main, Concept Heidelberg (Hrsg.), *Pharma Technologie Journal*, 12 (4), (1991) 14
- [16] *Compliance Policy Guides*, Guide 7132a.13, US Food and Drug Administration (1987)
- [17] *USP XXII*, United States Pharmacopoeial Convention; Inc. Rockville (1990) 1596
- [18] *Groves, M. J.*: Particulate contamination and testing; in: Parenteral technology manual – An introduction to formulation, production and quality aspects of parenteral products, 2nd edit., Interpharm Press Inc., Prairie View, IL (1989) 177
- [19] *Mehrkens, H. H.*, in: Infusionslösungen, technische Probleme in der Herstellung und Anwendung, Bd. 14 der Reihe: Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, Ahnefeld, F. W., Bergmann, H., Burri, C. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1977)
- [20] *Steffens, K. J.*: Parenterale Therapie und Fremdpartikel; 1. Mitteilung, *Pharm. Ind.* 51 (7), (1989) 799
- [21] *Steffens, K. J.*: Parenterale Therapie und Fremdpartikel; 2. Mitteilung, *Pharm. Ind.* 52 (11), (1990) 1413
- [22] *Akers, M. J.*: Parenteral quality control; Marcel Dekker, New York, Basel (1984) 152
- [23] *Barber, T. A.*: Limitations of light-obscuration particle counting as a compendial test for parenteral solutions; *Pharm. Technol.* 12 (2), (1988) 34
- [24] *Pharmeuropa*, Vol. 2, No. 3 (1990) 174



LEBENSQUALITÄT

Ob in der Dermatologie,
Gynäkologie, Immunologie
oder Nephrologie – unsere
Arzneimittel haben weltweit
unzähligen Menschen ein
gutes Stück ihrer verlorenen
Lebensqualität zurückgege-
ben.



CILAG AG
CH-8201 Schaffhausen

CILAG AG International
CH-6300 Zug
Switzerland



**CIBAVision[®]
Ophthalmics**

DISPERSA

specialized in
manufacturing of
sterile ophthalmics

our eyes to the future

focus on service

Dispensa AG
Riethofstrasse 1
CH-8442 Hettlingen
Phone 052 39 00 11