

[gmp-verlag.de](https://www.gmp-verlag.de)

LOGFILE Leitartikel 21/2020 – Was ist neu im zweiten Entwurf des Annex 1? Teil 5

19-23 Minuten

In einer Reihe von LOGFILE-Artikeln stellen wir Ihnen die wichtigsten Änderungen im neuen Entwurf des Anhangs 1 zum EU-GMP Leitfaden vor. Im ersten Teil der Reihe hat unser Autor Ruven Brandes die neue Struktur des Annex 1, seinen erweiterten Anwendungsbereich sowie die besondere Betonung von Qualitätsrisikomanagement und Contamination Control Strategy erläutert ([LOGFILE 10/2020](#)).

Im zweiten Teil ging es um relevante Änderungen des Abschnittes „Grundsätze“. Weiterhin wurden Änderungen im Abschnitt 4 Räumlichkeiten vorgestellt ([LOGFILE 12/2020](#)).

Der dritte Teil drehte sich unter anderem um weitere Neuerungen im Abschnitt „Räumlichkeiten“. Es wurden Änderungen bezüglich der Luftgeschwindigkeit und zur Reinraumqualifizierung herausgestellt ([LOGFILE 14/2020](#)).

Im vierten Teil haben Sie alles über den Abschnitt „Ausrüstungen“ erfahren, welche Änderungen der Abschnitt „Utilities“ mit sich gebracht hat und was beim Personal zu beachten ist ([LOGFILE 18/2020](#)).

Der fünfte Teil präsentiert weitere interessante Neuerungen zum Kapitel „Personal“. Das Kapitel „Spezifische Punkte im Zusammenhang mit der aseptischen Verarbeitung“ wird intensiv diskutiert und auch das Kapitel „Environmental Monitoring“ wird beleuchtet.

Im Februar 2020 wurde der zweite Entwurf des überarbeiteten EU-GMP-Anhangs 1 zur Herstellung steriler Arzneimittel veröffentlicht. Dieser steht bis zum 20.07.2020 zur Konsultation. Ausgewählte Organisationen und Interessenträger können anhand eines Fragenkataloges den aktuellen Entwurf kommentieren. Eine öffentliche Kommentierung ist grundsätzlich nicht geplant. Anfragen dazu können aber an die EMA gestellt werden und müssen im Einzelfall genehmigt werden.

Personal

Für Mitarbeiter, die aseptische Verarbeitungsbereiche betreten, ist eine Prüfung der Bekleidung erforderlich (eine Kombination aus visueller Bewertung und mikrobiologischer Überwachung ([s. LOGFILE 14/2020](#))).

In der zweiten Revision werden zusätzliche **Punkte an der angezogenen Bekleidung** definiert, die als Teil der Überwachung zu sehen sind. Diese sind:

- Hände
- Arme
- Brust
- Stirn

Jeder dieser Punkte stellt ein unterschiedliches mikrobielles Kontaminationsrisiko dar, was die Arten von Organismen und den Weg der Kontaminationsübertragung betrifft. Darüber hinaus werden erstmals mikrobiologische Grenzwerte festgelegt. Diese sind die gleichen, wie die Maximalwerte zu den Fingerplatten.

„7.5 The personnel working in a Grade A zone and Grade B areas should be trained for aseptic gowning and aseptic practices. Compliance with aseptic gowning procedures should be assessed and confirmed, periodically reassessed at least annually and should involve both visual and microbial assessment (using monitoring locations such as hands, arms, chest and forehead. Refer to paragraph 9.30 for the expected limits). The unsupervised access to Grade A zone and Grade B areas where aseptic operations are or will be conducted should be restricted to appropriately qualified personnel, who have passed the gowning assessment and have participated in a successful aseptic process simulation (APS).“

Die **maximale Tragezeit der Bekleidung** muss definiert werden. Ein Wechsel der Reinraumkleidung wird zu jedem Eintritt in Grade B/A verlangt. Dabei muss die Brille (in steriler Ausführung) ebenfalls mitgewechselt werden. Ob diese zusätzliche Maßnahme das Kontaminationsrisiko verringert wird, darf bezweifelt werden. Dieser zusätzliche Schritt stellt einen höheren zusätzlichen Arbeitsaufwand dar. Das Verhältnis von Aufwand zum Nutzen ist eher gering.

„7.16 Every operator entering Grade B or A areas should gown into clean, sterilized protective garments (including eye coverings and masks) of an appropriate size at each entry. The maximum duration of each garment use should be defined as part of the garment qualification.“

Die Kleidung, welche vor Eintritt in Grade B/C getragen wird, muss schon "Reinraumkleidung" sein. Dazu gehören auch Socken - aber nicht mehr Einwegsocken wie in der ersten Revision. Es bleibt unklar wie die Definition zu „facility suits“ ist. Aus Sicht des Autors sollte die Reinrau-Unterbekleidung in Grade C angezogen und diese Kleidung als Reinraumkleidung definiert werden. Die Validierung kann auf der Grundlage der neu definierten Stellen, zur Überwachung der Kleidung erfolgen.

„7.15 Outdoor clothing (other than personal underwear) should not be brought into changing rooms leading directly to Grade B and C cleanrooms. Facility suits, covering the full length of the arms and the legs, and socks covering the feet, should be worn before entry to change rooms for Grades B and C. Facility suits and socks should not present a risk of contamination to the gowning area or processes.“

Der Punkt 7.7. ... *“There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into cleanrooms based on aspects including ongoing assessment and/or identification of an adverse trend from the personnel monitoring program and/or after participation in a failed APS. Once disqualified, retraining and requalification should be completed before permitting the operator to have any further involvement in aseptic practices. For operators entering Grade B cleanrooms or performing intervention into Grade A zone, this requalification should include consideration of participation in a successful APS...”* wurde präzisiert.

Bei einer **fehlgeschlagenen Mitarbeiterqualifizierung** für Grade B/Intervention in Grade A, sollte erst eine erneute erfolgreiche aseptische Prozesssimulation (APS) zusammen mit dem Mitarbeiter stattfinden. Dass der Mitarbeiter zuvor erneut qualifiziert

werden muss, bleibt bestehen und ist verständlich. Auch die Forderung nach einem Verfahren, wie der disqualifizierte Mitarbeiter vom Betreten des Reinraumes ferngehalten wird, ist im zweiten Entwurf enthalten geblieben. Aus Sicht des Autors hätte auch an dieser Stelle eine Präzisierung stattfinden müssen, oder zumindest eine Definition, welche Bereiche gemeint sind. So besteht leider weiterhin Unklarheit bezogen auf den Terminus „Reinraum“.

Bei **aseptischen Operationen** wird in der zweiten Version besonderes Augenmerk daraufgelegt, wie die Bediener ausgebildet werden. Insbesondere in Bezug auf die Interventionen/Grade A. Es wird betont, dass der unidirektionale Luftstrom der Klasse A nicht durch die Bewegung oder das Platzieren von Gegenständen gestört werden darf. Zur Unterstützung der Mitarbeiterschulung wird empfohlen, dass Luftstrom-Visualisierungsstudien Teil des Schulungsprogramm sein sollen. Diese neuen Präzisierungen des Punktes 7.19 sind positiv zu bewerten. Den Mitarbeitern die Strömungsstudien zu erklären und zu zeigen, ist ein sehr gutes Anschauungsmaterial, um die sonst unsichtbaren Probleme beim Handling aufzuzeigen – besonders beim Eingriff in Grade A. Der Mitarbeiter, welcher in den Bereichen Grade A/B arbeitet, sollte auch Teil der Studie sein. So kann das Verhalten des Mitarbeiters visualisiert und zusammen mit ihm analysiert werden. Vorausgesetzt der Mitarbeiter stimmt dem Abfilmen zu.

„7.19 Activities in clean areas that are not critical to the production processes should be kept to a minimum, especially when aseptic operations are in progress. Movement of personnel should be slow, controlled and methodical to avoid excessive shedding of particulates and organisms due to over-vigorous activity. Operators

performing aseptic operations should adhere to aseptic technique at all times to prevent changes in air currents that introduce air of lower quality into the critical zone. Movement adjacent to the critical zone should be restricted and the obstruction of the path of the unidirectional (first air) airflow should be avoided. Airflow visualisation studies should be considered as part of the operator's training programme.“

Spezifische Punkte im Zusammenhang mit der aseptischen Verarbeitung

Die zweite Version schreibt vor, dass alle **Verbindungen für aseptische Verfahren** unter Grade A durchgeführt werden müssen. Es wird anerkannt, dass es Fortschritte bei den möglichen Verarbeitungstechnologien gibt. Deshalb wird in dem zweiten Entwurf ermöglicht, dass aseptische Verbindungsvorrichtungen verwendet werden dürfen, die zur Minimierung potenzieller Kontaminationen aus der unmittelbaren Umgebung beitragen. Die Verbindungseinrichtung muss entsprechend validiert werden, dass kein Eindringen einer mikrobiellen Kontamination möglich ist. Dies sollte möglichst mit in die APS integriert werden

Die **Kontrolle von Prozesszeiten** wird an mehreren Stellen erwähnt. Vielleicht mit dem Ziel, dass Überschreitung von Prozesszeiten zu einem Kontaminationsrisiko führen können. Dieses Risiko gilt es zu minimieren.

Die Prozesszeit wird unter anderem bei folgenden Punkten gefordert:

- Die Füllzeit sollte Teil der Mediafill-Simulation sein.

- Eine für die aseptische Montage erforderliche Frist sollte festgelegt werden.
- Maximale Standzeit von sterilisierten Behältern und Stopfen, etc. muss vor dem eigentlichen Verschließen, festgelegt werden. Daraus muss eine gesamte Verschlusszeit festgelegt werden. Dies zielt darauf ab, dass das Verschließen zweckdienlich durchgeführt wird.
- Bei sterilisierten Gegenständen (z. B. durch Autoklavierung) müssen diese nicht mehr im Bereich Grade A oder B mit entsprechender versiegelter Verpackung gelagert werden. Dieser Hinweis ist entfallen. Stattdessen wird auf „geeignete“ Lagerung verwiesen und auf die Kontrolle der Verpackung. Die Validierung der Einbringung evtl. wiederverwendbarer Boxen ist nun obligatorisch und es muss eine maximale Standzeit festgelegt werden.

Die zweite Version enthält **wichtige Elemente für die Verarbeitung im Bereich Grade A**. Dadurch wird es ermöglicht die wesentlichen Elemente kritisch zu bewerten. Die folgenden Punkte werden benannt:

- Aufrechterhaltung der kritischen Verarbeitungszone
- die aseptische Montage von Abfüllanlagen
- Aseptische Verbindungen (diese sollten, wann immer möglich, durch Dampf vor Ort sterilisiert werden). Diese Forderung wird zu erheblichen Diskussionen führen, da es bei vielen Herstellern zu größeren Investitionen kommen würde. Dabei zeigen etablierte Prozesse, dass dies nicht notwendig ist.
- besonderer Fokus auf aseptische Verarbeitungsschritte

- die Risiken rund um die Abfüllung von sterilen Produkten
- kritisches Hinterfragen der Wärmetauscher (Kühlen und Heizen), welche direkten Kontakt zum Produkt hätten, wenn eine Undichtigkeit entstehen würde.
- Bereitstellung und Transport von sterilen Primärverpackungen Komponenten
- Be- und Entladen eines Lyophilisators

Einwegsysteme sind Technologien, die bei der Herstellung steriler Produkte als Alternative zu wiederverwendbaren Gegenständen eingesetzt werden sollen. Der Einsatz von Einwegsystemen und -technologien wird auch in der zweiten Version weiterhin gefördert. Allerdings mit dem Hinweis, dass die Wechselwirkung zwischen dem Produkt und der Kontaktfläche des Einwegsystems untersucht, bzw. validiert werden muss. Die Wareneingangsprüfung muss auf diese Systeme erweitert werden.

Zusätzliche Informationen über **Mediabfüllungen (APS)** bei denen mehr "zeitbasierte" Kriterien hinzugefügt wurden, wie z.B. die Bewertung des Abfüllzeitraumes und die Standzeit für sterilisierte Güter. Bisher wurden drei Tests pro Schicht gefordert, nun werden drei Tests verteilt über die Schichten gefordert. Hier wurde also deutlich herabgestuft, was nur positiv zu bewerten ist. Die APS soll nicht mehr in einzelne Prozessschritte aufgeteilt werden. Falls dies nicht möglich ist, muss dies begründet werden. Zu beachten ist, dass der Gesamtprozess immer abgedeckt sein muss.

Bemerkenswert ist die Änderung in der zweiten Version, dass die APS im Anschluss auch über die optische Inspektion laufen soll. Dabei können undurchsichtige Vials gegen durchsichtige Vials getauscht werden, um die optische Inspektion zu gewährleisten.

Für die Bewertung der erfolgreichen **Autoklavierungen** werden detailliertere Angaben gemacht, wie z. B. die Anforderung, sterilisierte Verpackungen auf ihre Integrität und Trockenheit zu überprüfen. Solche Änderungen sollen die Kontrollen rund um die Herstellung steriler Produkte verstärken. Positiv zu bewerten ist, dass die Lagerung von sterilisiertem Equipment nicht mehr unter Grade B erfolgen muss. Das war noch Teil der Forderung aus dem ersten Entwurf.

Für die **Luftströmung im Sterilisationstunnel** sollen Strömungsvisualisierungsstudien im Bereich Grade A erstellt werden. Diese Studien sollen mit den Temperaturstudien korreliert werden. Bisher war das Thema ansatzweise erwähnt, jedoch ohne Nennung der Studien. Der wissenschaftliche Ansatz ist richtig, zumal damit die Diskussionen um die Luftgeschwindigkeit im Sterilisationsbereich aufhören sollten. Der Hepafilter-Dichtigkeitstest im Sterilisationstunnel soll mindestens alle zwei Jahre durchgeführt werden. In der Praxis ist mittlerweile jährlich etabliert.

Die **Sterilfiltration** ist als einer der kritischen Schritte für aseptisch gefüllte Produkte eingestuft worden – dies ist keine Überraschung, für Unternehmen, welche eine Sterilfiltration als „Sterilisation“ durchführen. Deshalb sollen zu dem Herstellungsschritt der Filtration der Druck und die Zeit kontrolliert werden (nach Vorgaben aus der Produktvalidierung des Filters). Eine wichtige Maßnahme – so wird es in der zweiten Version herausgestellt - ist die Bewertung des Bioburden vor der Filtration. Auch dieser Punkt stellt keine wesentliche Neuerung dar, zumal dieser Prozess Routine und vorgeschrieben ist.

Das Problem der **Pre-Use-Integritätsprüfung nach der**

Sterilisation (PUPSIT) ist vor allem bei Großserienprodukte anzuwenden. Bei Produkten mit kleinem Volumen kann eine Risikobewertung verwendet werden, bei der der Filtersterilisationsprozess im Hinblick auf Kontrollen bewertet wird, um sicherzustellen, dass das Risiko einer Beschädigung des Filters minimiert wird. Es wird empfohlen, dass die Hersteller dieser Filter qualifiziert werden und dass der Weg der Lieferkette des Filters bekannt und unter einem kontrollierten Prozess ist.

Die Verbesserungsmöglichkeit wurde beim Thema Sterilfiltration angegangen. Eine Integritätsprüfung nach Sterilisation unmittelbar vor der Abfüllung ist zwar nicht entfallen, aber deutlich entschärft worden. Das ist auch der richtige Ansatz. Die Daten der Filtervalidierung und der Integritätsprüfung nach der Abfüllung geben ausreichende Sicherheit. Die Risikobewertung gibt die Möglichkeit, die Komplexität beim aseptischen Setup und bei der Konstruktion von Anlagen zu reduzieren.

Die Vorgaben zur Filtervalidierung sind geblieben und bereits in der Praxis gängige Parameter zur Filtervalidierung. Die Auswahl des Filtertyps ist eingehend zu dokumentieren. Die ausgewählten Kriterien finden sich normalerweise auch in der Dokumentation der Filtervalidierung wieder und sollten deshalb dokumentiert worden sein.

Environmental Monitoring

Für eine tragfähige Überwachung werden erweiterte Informationen in Bezug auf die Auswahl von Stichproben und Standorten dargestellt. Diese sollten risikobasiert sein und gegebenenfalls durch eine Überprüfung von Visualisierungsstudien bestimmt bzw. unterstützt werden.

Die mikrobiologische Grenze für Grade A wurde geändert. Es wurde von <1 KBE zu "kein Wachstum" gewechselt. Diese Änderung spiegelt sowohl die aktuelle Erwartung wider, dass Mikroorganismen in der Regel nicht in Grade A aufzufinden sind, als auch die verschiedenen Arten von Techniken, die als Ersatz für die klassischen kulturbasierten Methoden eingesetzt werden können. Wie z.B. die Verwendung schnellerer und automatisierter mikrobiologischer Methoden, sofern die Anlage ihre Gleichwertigkeit aufweist.

Dies wird zukünftig eine Herausforderung werden, da im Gegensatz zur neuen Forderung der derzeitige Wert ein Durchschnittswert ist. Die neue Vorgabe impliziert, dass das Auftreten eines Keimes sofort in einer Untersuchung im Zuge des firmeneigenen Abweichungsmanagements endet und die Ursache des Events gefunden werden soll/muss. Dabei kann die Bewertung der Quality Oversight gezielt in die Bearbeitung der Abweichung einfließen, um eine größtmögliche Korrelation zwischen durchgeführtem Musterzug und stattgefundenem Event herzustellen. Das bedeutet für den pharmazeutischen Hersteller, dass dieser einen Aufbau einer dokumentierten Überwachung des Reinraumes mit zeitlicher Zuordnung von Probenzug und Monitoring durchführen muss. Nur so kann das tatsächlich stattgefundenere Event im Reinraum auch zugeordnet werden.

Die zweite Version enthält die Erwartung einer **kontinuierlichen Überwachung** in Bezug auf die aseptische Verarbeitung. Dies ist für Grade A obligatorisch und für Klasse B empfohlen.

Ein **Trending** wird als wichtig erachtet und wird deshalb mit Informationen über die Festlegung von Alarm- und Aktionswerten untermauert. In einem Trend ist nicht nur die Anzahl der

koloniebildenden Einheiten festzulegen, sondern auch ein Trending für die mikrobiellen Spezies. Zur mikrobiellen Identifizierung sollen alle Isolate aus den Bereichen Grade A und B identifiziert werden. Für die Bereiche der Klassen C und D wird dies nur empfohlen. Die Überwachung und Prüfung ist nicht der Ersatz für ein robustes Sterilitätssicherungssystem. Damit wird betont, dass Tests zu ungenau sind, um eine Schwäche im Sterilitätssicherungssystem zu erkennen. Stattdessen sind Design und Kontrolle viel wichtiger für die Sicherheit.

Die Änderung hinsichtlich der 5 µm Partikel-Grenzwerte im Routine-Betrieb, schließt eine regulatorische Lücke. Erlaubt aber weiterhin den Betreibern diese Partikelfraktion zu messen. Was nur konsequent ist, da eine erhöhte Anzahl dieser Partikel auf Probleme hindeutet. Die Anpassung des Wertes von 20 auf 29 5µm-Partikel ist auf die ISO 14644 bezogen und bereinigt eine schon lange vorliegende regulatorische Unstimmigkeit beider Regelwerte.

Lesen Sie in einer der kommenden LOGFILE-Ausgaben den sechsten und letzten Teil unserer Serie zum neuen Entwurf des Annex 1 mit einer Zusammenfassung und den Auswirkungen auf die QP.

Autor



Ruven Brandes

Dipl.-Ing. (FH), Bioverfahrenstechnik

Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT),

Garbsen

E-Mail: brandes@wdt.de



The banner features a blue background with a pattern of light blue hexagons and white lines. In the top left corner, there is an orange diagonal banner with the word 'NEU' in white. To the right, the 'GMP:talk' logo is displayed in blue, consisting of the text 'GMP:talk' above a blue square icon containing a white Wi-Fi symbol. Below the logo, the text 'Webinar: Annex 1 - Entwurf Februar 2020' is written in a large, bold, blue font.



[Webinar: Annex 1 – Entwurf Februar 2020 \(Aufzeichnung\)](#)

Die sterile und aseptische Herstellung ist ein kritischer Bereich der Pharmaindustrie. Der neue **Entwurf des Annex 1 Manufacture of Sterile Products vom Februar 2020** ist der letzte Schritt zur

finalen Fassung.

Was müssen Sie nun beachten? Worauf können Sie sich schon heute vorbereiten? Warum sollten Sie sich bereits jetzt mit diesem Dokument beschäftigen?

Das nehmen Sie aus diesem Webinar mit:

- Der Annex 1 wird nicht nur die sterile und aseptische Herstellung betreffen, sondern wird auch Auswirkung auf nicht-sterile Bereiche haben.
- Sie informieren sich aus erster Hand durch die Einschätzung der Experten.
- Klären Sie Ihre Fragen gerne im Anschluss per E-Mail.
- Nach dem Webinar wird Ihnen die Präsentation zur Verfügung gestellt.