

# Umsetzung des Annex 1

## Hilfreiches aus der Praxis

**Autoren:** Raimund Brett und Daniel Kapp, gempex

**Korrespondenz:** Raimund Brett | gempex GmbH, Besselstr. 6, 68219 Mannheim | Raimund.Brett@gempex.com

### Zusammenfassung

Seit Aug. 2024 ist der überarbeitete Annex 1 (Eudralex Volume 4) in Kraft. Damit einher gingen einige Präzisierungen und Erweiterungen der Anforderungen für die Herstellung steriler Arzneimittel. Diese bringen für die betroffenen Unternehmen einiges an Mehraufwand mit sich und erfordern Anpassungen an vorhandenen Anlagen und Geräten sowie an etablierten Prozessen. Dieser Fachbeitrag teilt Erfahrungen, die bei der Umsetzung der Anforderungen zur Contamination Control Strategy, der Anpassungen eines Reinraums, der 100 %-Dichtigkeitskontrolle verschweißter Behältnisse und der Implementierung des Pre-Use Post Sterilisation Integrity Test in den letzten 3 Jahren bei bestehenden und neuen Produktionsstätten gesammelt wurden. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Annex 1 zuerst für sterile Arzneimittel gilt. Gemäß des Scopes können aber auch einzelne Aspekte für die Herstellung nichtsteriler Arzneimittel herangezogen werden, wenn Mikrobiologie, Partikel oder Endotoxine eine Rolle spielen.

### Keywords

Annex 1 | CCS | Reinraum | Dichtigkeitsprüfung | PUPSIT

## 1. Einleitung

Mit der dritten Version des Annex 1 [1] erfolgte eine Anpassung und Erweiterung der Anforderungen für die Herstellung steriler Arzneimittel. Im Rahmen dieser neuen Version kamen neue Konzepte hinzu – etwa die Contamination Control Strategy (CCS) –, andere wurden präzisiert, wie etwa Filtertestung vor Gebrauch (Pre-Use Post Sterilisation Integrity, PUPSIT). Der folgende Fachbeitrag teilt Erfahrungen zu 4 Themen des Annex 1 aus dem Beratungsaltag der Autoren.

## 2. Contamination Control Strategy

### 2.1 Grundlagen

Eine der neuen Anforderungen im Annex 1 ist die Erstellung einer CCS. Erreicht werden sollen damit eine Bestimmung bzw. Übersicht über kritische Kontrollpunkte bei der Herstellung sowie eine Bewertung der Effektivität der implementierten Maßnahmen. Mit einer regelmäßigen Überprüfung der CCS und einer Aufnahme der Ergebnisse in den Management Review soll eine kontinuierliche Verbesserung des Systems sichergestellt werden. Wichtig: Nach Annex 1 müssen bereits bestehende Kontrollsysteme nicht ersetzt werden. Die bestehenden Systeme sind in der CCS zu erwähnen und ihr Einfluss auf die Kontaminationskontrolle sollte verstanden werden. Die CCS soll helfen, die Maßnahmen zur Kontrolle und zum Monitoring der Risiken bzgl. Mikrobiologie, Endotoxinen und partikulären Verunreinigungen nicht nur singular, sondern auch in ihrem Zusammenwirken zu betrachten. Annex 1 listet ausführlich die Elemente (Tab. 1) auf, die in einer CCS berücksichtigt werden sollten.

Sieht man sich die in Tab. 1 aufgelisteten Elemente genau an, so scheint die Erstellung einer CCS auf den ersten Blick eine Sammlung von bereits vorhandenen Prozessen, Risikoanalysen und etablierten Maßnahmen zu sein. Richtig! Jedoch ist dies nur der erste Schritt, um vorhandene Lücken zu identifizieren. Entscheidend ist, wie diese Informationen genutzt werden, um einen Mehrwert aus dieser Sammlung zu ziehen.

### 2.2 Umsetzung und Etablierung einer CCS

Basierend auf den Erfahrungen der Autoren hat sich gezeigt, dass eine schrittweise Umsetzung am besten geeignet ist, um eine CCS zu etablieren. Bei deren Kunden geht es zunächst einmal darum, das Thema CCS zu adressieren, um in anstehenden Inspektionen „gerüstet“ zu sein – oder einfach, um das Thema „vom Tisch zu bekommen“. Ein Faktor, der auch eine Rolle spielt: Zunehmend wird von Behörden eine CCS für Bereiche gefordert, die eigentlich nicht den Anforderungen des Annex 1 unterliegen, etwa für die Herstellung fester, oraler Darreichungsformen. Da die CCS sich nicht ausschließlich mit der mikrobiologischen Kontamination, sondern auch mit Kreuzkontaminationen im Allgemeinen befasst, ist diese Forderung eine Entwicklung, die sicher nachzuvollziehen ist.

Das Konzept, das die Autoren aus diesen Erfahrungen entwickelt haben, lässt sich am besten mit „Basis“ und „Advanced“ beschreiben. Bei diesem Konzept bildet (wie der Name schon vermuten lässt) der Basis-Level die Grundlage der CCS. Diese beginnt i. d. R. mit der Zusammenstellung von Dokumenten, welche die vorhandenen, etablierten Systeme und Informationen zu Produkten und Herstellungsarten erfasst.

Nach diesem ersten Zusammentragen der Informationen stellt sich die Frage, was die geeignete Form ist, um diese Daten und

Informationen aufzubereiten. Grundlegend lässt sich für den Basis-Level die CCS am sinnvollsten als ein Dokument in der Art eines Masterplans darstellen.

In der Praxis hat sich gezeigt, dass aktuell Inspektoren mehrheitlich mit einem Dokument zufrieden sind, das sich am Vorschlag der European Compliance Akademie (ECA) [2] orientiert.

Dieses Dokument ist ein guter Anfang, weist aber ein recht starres Gerüst auf. Zudem fehlt der Aspekt einer Risikoanalyse.

### 2.2.1 Wie sollte solch ein Basis-Dokument sinnvollerweise aussehen?

Zunächst sollte das Dokument die Punkte des Annex 1 (Tab. 1) als Kapitel auflisten. Gut ist es, wenn zusätzlich eine Risikoanalyse des Herstellungsprozesses inkludiert ist. Dabei muss es sich nicht um eine aufwendige Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (FMEA) handeln. Ein Ishikawa-Diagramm reicht aus, um die Einflussfaktoren zu identifizieren und darzustellen.

Das Diagramm in Abb. 1 listet die in Tab. 1 wiedergegebenen Konzepte auf, die in der CCS zu berücksichtigen sind. Die Konzepte lassen sich gut in Präventions- und Kontrollkonzepte unterteilen. Diese Aufteilung sollte sich in den einzelnen Kapiteln und den dort gelisteten Dokumenten widerspiegeln.

Die einzelnen Kapitel wiederum bestehen aus einer kurzen Beschreibung der Situation am Standort und einer Tabelle, welche die zugehörigen Dokumente auflistet. Abschließend sollte erwähnt werden, ob eine Compliance-Lücke entdeckt wurde.

Die Überprüfung dieses Basis-Dokuments sollte jährlich erfolgen.

Element
Design der Anlage und der Prozesse einschließlich der zugehörigen Dokumentation
Räumlichkeiten und Ausrüstung
Personal
Versorgungseinrichtungen
Rohstoffkontrollen – einschließlich Kontrollen während des Prozesses
Produktbehälter und Verschlüsse
Zulassung von Lieferanten – z. B. Lieferanten wichtiger Komponenten, Sterilisation von Komponenten und Einwegsystemen (SUS) sowie kritische Dienstleister
Management ausgelagerter Aktivitäten und Verfügbarkeit/Übertragung kritischer Informationen zwischen den Parteien, z. B. bei vertraglich vereinbarten Sterilisationsdienstleistungen
Prozessrisikomanagement
Prozessvalidierung
Validierung von Sterilisationsprozessen
Vorbeugende Wartung – Wartung von Geräten, Versorgungseinrichtungen und Räumlichkeiten nach einem Standard, der sicherstellt, dass kein zusätzliches Risiko einer Kontamination besteht
Reinigung und Desinfektion
Überwachungssysteme – einschließlich einer Bewertung der Machbarkeit der Einführung wissenschaftlich fundierter, alternativer Methoden, die die Erkennung von Umweltkontaminationen optimieren
Präventionsmechanismen – Trendanalyse, detaillierte Untersuchung, Ermittlung der Ursachen, Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen (CAPA) und die Notwendigkeit umfassender Untersuchungsinstrumente
Kontinuierliche Verbesserung auf der Grundlage der aus den o. g. Punkten gewonnenen Informationen

**Tabelle 1: Diese Elemente sollten in einer CCS berücksichtigt werden.**



### Raimund Brett

ist Principal Consultant bei der gempex GmbH und berät Kunden aus der pharmazeutischen und Life-Science-Industrie. Seine Schwerpunktthemen sind u. a. die aseptische und sterile Herstellung sowie die Herstellung von festen Darreichungsformen. Zudem führt er Audits bei Rohstofflieferanten und Lohnherstellern durch und gibt Schulungen zu diesen Themen. Er ist geprüfter Industriemeister der Fachrichtung Pharmazie und hielt verschiedene Leitungspositionen inne, darunter das Qualitätsmanagement einer CMO eines Anlagenherstellers.



### Daniel Kapp

ist Consultant bei der gempex GmbH. Er studierte Verfahrenstechnik mit einem Fokus auf Biotechnologie an der Hochschule Offenburg mit Bachelor-Abschluss. Seinen Masterabschluss in Bioingenieurwesen/Biotechnologie erlangte er an der Hochschule Weihenstephan-Triesdorf. Seit 2020 ist er im Team der gempex Schweiz für Kunden im Bereich Arzneimittelherstellung, Sondermaschinenbau und Lohnherstellung tätig. Besondere Praxisexpertise liegt auf den Gebieten Aseptische Abfüllung, Qualifizierung bei Neu- und Umbau sowie Inspektionsvorbereitung.

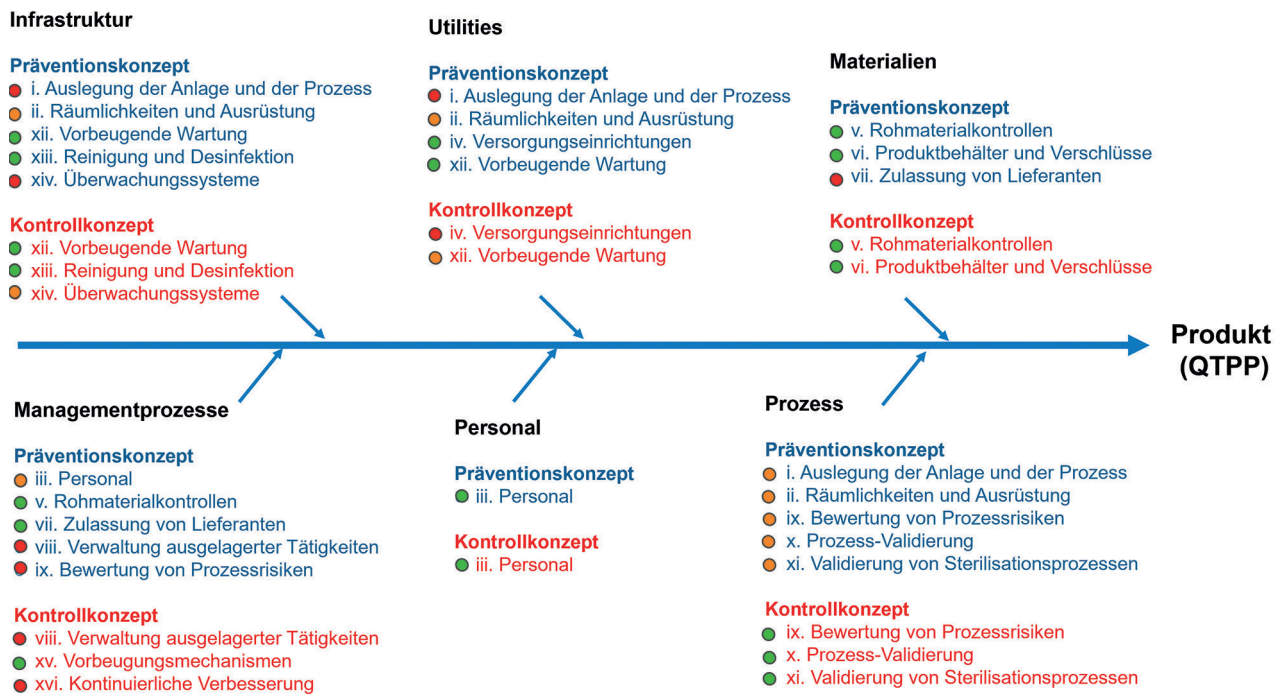


Abbildung 1: Generische Darstellung Ishikawa-Diagramm für CCS, mit Ampelsystem (Quelle aller Abbildungen: gempex).

- Präventionskonzept
- ✓ PK-01 Personal
- ✓ PK-02 Rohmaterialkontrollen
- Kontrollkonzept
- ✓ KK-01 Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten
- ✓ KK-02 Vorbeugemechanismen

ID	Name	Contamination Type	Source	Failure	Effect	CCS Aspect
PK-01	Personal	Mikrobiologie	Kleidung	Reinigung		
PK-02	Rohmaterialkontrollen	Cross-Contamination	Mix-up			
KK-01	Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten	Mikrobiologie	SUS	Unsteril		

Abbildung 2: Ishikawa/Risikotabelle.

### 2.2.2 Die zweite Stufe: Advanced

Die zweite Stufe erweitert diese Basis nun um weitere Aspekte, etwa eine detailliertere Risikoanalyse. Abbildung 2 zeigt eine solche Risikotabelle und ihren Zusammenhang zum Ishikawa-Diagramm.

Das Erstellen einer solchen Risikotabelle hat den Vorteil, dass zum einen die Prüfung der Effektivität (Monitoring) einfacher ist und zum anderen eine Erweiterung des bestehenden Konzepts schneller funktioniert.

Die Verbindung zwischen den Risiken, den Präventions- und den Kontrollkonzepten erlaubt ein Monitoring und somit eine Bewertung der Effektivität der etablierten Maßnahmen bzw. Konzepte. Darstellen kann man das dann z. B. mittels eines Ampelsystems (Abb. 1). Die Daten basieren auf dem Input der Monitoringsysteme, welches ein fester Bestandteil des Pharmazeutischen Qualitätssystems (PQS) ist (z. B. Abweichungen, Reklamationen, Out of Specification usw.).

Im Rahmen dieses Beitrags können leider nicht alle Details aufgezeigt werden, die zur Erstellung einer Basis-Variante in Umsetzung und Inspektion wie hier CCS erforderlich sind. Die Erfahrung der Autoren zeigt aber, dass man mit einer Basis-Variante wie hier vorgestellt gut zurechtkommt. Dies gilt besonders für Bereiche bzw. Herstellungen, die nicht direkt den Anforderungen des Annex 1 unterliegen.

## 3. Anpassungen eines konventionellen Reinraums an Annex 1

### 3.1 Grundlagen

Der Annex 1 führt sehr detailliert aus, welche technischen Anforderungen an die Gestaltung von Räumlichkeiten für die Herstellung steriler Arzneimittel gestellt werden. Diese Anforderungen gelten insbesondere für die aseptische Herstellung. Der Einsatz von Barriere-Systemen wie Restricted Access Barrier

Systems (RABS) oder Isolatoren stellt mittlerweile den Standard dar, an dem sich auch bestehende Herstellungsräume orientieren müssen. Während diese Anforderungen bei einem Neubau einer Produktionsstätte bereits in der Planungsphase berücksichtigt und entsprechend direkt von (Bau-)Beginn an umgesetzt werden können, kann sich das Upgrade bestehender, konventioneller Reinräume oftmals weitaus komplizierter gestalten. Das folgende Fallbeispiel behandelt ein Projekt, bei dem eine Abfülllinie für die aseptische Abfüllung von Ophthalmika überarbeitet werden musste. Dieses Beispiel veranschaulicht, welche Herausforderungen bei der Anpassung bestehender Räumlichkeiten auftreten können, und zeigt mögliche Lösungsansätze auf dem Weg zur Annex-1-Compliance.

### 3.2 oRABS als einfach nachzurüstendes Barriere-System bei begrenztem Platzangebot

Sollen bestehende Reinräume einem Upgrade unterzogen werden, stellt sich die Frage, in welchem Umfang das bestehende Layout des Reinraumbereichs weiterverwendet werden kann. Eine vollständige Umstrukturierung der Raumaufteilung ist häufig mit erheblichen Kosten sowie einem hohen Zeitaufwand verbunden und ist zudem meist aufgrund der örtlichen Gegebenheiten nicht umsetzbar. Im betrachteten Fallbeispiel bot der Reinraum, in dem die aseptische Abfüllung stattfindet (Zone A in B), gerade ausreichend Platz für die Abfüllanlage und konnte baulich nicht mehr vergrößert werden. Dies war bei der Wahl des Barriere-Systems zu berücksichtigen. Das Ziel war es, die bestehende Raumaufteilung sowie die vorhandene Lüftungsanlage ohne größere bauliche Eingriffe beizubehalten.

Die Lösung war daher die Anschaffung eines passiven open Restricted Access Barrier System (oRABS), das über das bauseits vorhandene Decken-Laminar-Air-Flow (LAF) mit H14-geluteter Luft versorgt wird. Auf diese Weise konnte der Abfüllbereich (Zone A) mit der bestehenden Abfülllinie ohne weitere Umbaumaßnahmen räumlich vom umgebenden Reinraum abgetrennt werden.

Da durch das oRABS allerdings die Sicht auf die Abfüllung eingeschränkt wurde und eine Einsehbarkeit des gesamten Prozesses auch von außerhalb des Abfüllraums gefordert ist, wurde im betrachteten Fallbeispiel die Installation von Kameras im Abfüllraum als relativ einfach umsetzbare Lösung gewählt. Die Aufnahmen wurden dabei lediglich auf einem Bildschirm im Controlled-not-Classified(CNC)-Bereich außerhalb des Reinraums angezeigt und aus Datenschutzgründen nicht gespeichert, was wiederum die Anforderungen hinsichtlich einer Qualifizierung des Kamerasystems erheblich verringerte.

### 3.3 Mock-Up-Studie als hilfreiches Tool für die Detailplanung

Nach den gemachten Erfahrungen hat sich bei der Festlegung des genauen Designs des oRABS der Aufbau eines Mock-Up-Modells zur Detailplanung vor der Fertigungsfreigabe als besonders hilfreich erwiesen. Auf diese Weise konnte die genaue Positionierung der Handschuheingriffe direkt mit den späteren

Operatoren festgelegt werden, um eine Erreichbarkeit aller wichtigen Komponenten der Abfülllinie sicherzustellen.

Auch konnten am aufgebauten Mock-Up-Modell bereits erste Visualisierungen der Luftströmung durchgeführt werden. So wurden mögliche negative Einflüsse auf die Strömungsverhältnisse im Reinraum durch das oRABS bereits in der Planungsphase frühzeitig erkannt und im finalen Design vermieden.

Bei der Ausführung des Mock-Ups wurde ein einfaches Holzgestell mit Folienverkleidung auf Grundlage der Planungsunterlagen des Lieferanten als pragmatische und einfach umsetzbare Lösung gewählt.

### 3.4 Requalifizierung des Reinraums

Nach dem Abschluss der Installationsarbeiten und den Reparaturen am Reinraum (z. B. die Erneuerung der Silikonnähte und Neubeschichtung der Hohlkehlen) war eine Requalifizierung des Reinraums erforderlich. Auch hier gibt es einige neue Anforderungen aus dem Annex 1.

So ist z. B. neu gefordert, die sog. Clean-Up-Zeit zu bestimmen, d. h. die Zeit, die ein Reinraum benötigt, um vom Zustand „in operation“ wieder die Partikelgrenzwerte für den „at-rest“-Zustand zu erreichen. Im betrachteten Praxisbeispiel hat sich gezeigt, dass hier auch auf Lieferantenseite noch Unsicherheit herrscht, wie eine Bestimmung genau stattzufinden hat. Nach Erfahrung der Autoren bietet es sich an, die Messung ähnlich wie die Bestimmung der Recovery-Zeit nach ISO 14644-3 durchzuführen, bei der Aerosolaufgabe aber die „in-operation“-Grenze zu simulieren, um dann die Zeit bis zum Erreichen der „at-rest“-Werte bestimmen zu können.

Die Clean-Up-Zeit ersetzt dabei nicht die Bestimmung der Recovery-Zeit. Die Recovery-Zeit wird oft im Zusammenhang mit der Festlegung von Schleusenverriegelungszeiten genannt. Während in der Praxis Verriegelungszeiten von meist unter 1 min üblich sind, hat sich im betrachteten Fallbeispiel gezeigt, dass die Recovery-Zeiten der Schleusen mehrere min betragen können. Die Recovery-Zeiten sind daher hilfreich bei der generellen Einschätzung einer Erholzeit (z. B. nach längerem Ausfall der Lüftungsanlage). Sie 1:1 als Verriegelungszeiten zu übernehmen war jedoch nicht sinnvoll, da nicht praxistauglich.

Einen weiteren essenziellen Teil der Reinraumqualifizierung stellt die Durchführung von Strömungsvisualisierungen dar. Hier hat die Behörde einen besonderen Fokus bei der Inspektion gelegt. So wurden bei der Inspektion explizit auch aufgenommene Videos der Rauchstudien im Reinraum angesehen – speziell auch solche bei geöffneten oRABS-Türen. Also war wichtig, dass die Luftströmung in den Videos deutlich zu erkennen war. Ein Filmen gegen einen schwarzen Hintergrund (z. B. einen schwarzen Karton) hat dies ermöglicht.

Von der Behörde wird weiterhin gefordert, zu zeigen, wie die Ergebnisse dieser Strömungsvisualisierungen im späteren Raum-Monitoring berücksichtigt werden. Hierfür wurde eine detaillierte Risikoanalyse erstellt, die die Messpositionen sowohl im oRABS als auch im umgebenden Reinraum auf Grundlage der Strömungsverhältnisse und der Personenbewegungen definiert. Diese Lösung fand Akzeptanz in der Inspektion.

### 3.5 Materialtransfer – Rüsten des oRABS und Ausschleusen aus der Zone A

Die Behördenseite zollte auch dem Materialtransfer Aufmerksamkeit. Es wurde ein detailliertes Konzept vorgeschrieben, das genau beschreibt, wie beim Einschleusen in eine höhere Reinraumzone Umverpackungen zu entfernen und wie die erforderlichen Desinfektionsmaßnahmen durchzuführen sind. Bei der Validierung dieses Prozesses wurde ebenfalls erwartet, den Wechsel der verwendeten Desinfektionsmittel entsprechend zu berücksichtigen.

Besonders der Transfer der autoklavierten Anlagenteile beim Rüstprozess in die Zone A im oRABS wurde hinterfragt. Auch hier wurden von der Behörde detaillierte Visualisierungen zum Strömungsverhalten beim Rüstprozess und bei geöffneten oRABS-Türen gefordert.

Generell wurde bei der Prüfung des Zonen- und Materialflusskonzepts durch die Behörde darauf geachtet, dass es beim Materialtransfer zu keinem Zonensprung kommt. Die Lösung war hier, dass eine aktiv belüftete Materialdurchreiche (Passbox), über die das Material von einem Reinraum der Zone D in die Zone B des Abfüllraums eingebracht werden kann, durch eine vorgeschaltete LAF-Einheit abgesichert wurde. Eine vergleichbare Lösung wurde ebenfalls für die Ausschleusung verschlossener Objekte aus der Abfüllung in eine CNC-Zone umgesetzt.

### 3.6 Früher Austausch mit der Behörde als Schlüssel zum Erfolg

Ein frühzeitiger Austausch mit der zuständigen Behörde hat sich als besonders wertvoll erwiesen. So bestand die Möglichkeit, das geplante Konzept bereits in einer frühen Projektphase vorzustellen. Auch wenn die Behörde naturgemäß keine beratende Rolle einnimmt, konnten im Dialog dennoch wichtige Hinweise eingeholt werden, wo aus behördlicher Sicht noch Bedenken zur geplanten Umsetzung bestanden.

## 4. 100 %-Dichtigkeitsprüfung verschweißter Behältnisse

### 4.1 Grundlagen

Eine wesentliche Neuerung des Annex 1 ist die Anforderung, dass verschweißte Behälter (ob Glass oder Kunststoff) 100 % auf Dichtigkeit/Unversehrtheit zu kontrollieren sind (Annex 1 § 8.22). Dies gilt für Behältnisse mit einem Füllvolumen von  $\leq 100$  ml. Bei größeren Behältern kann eine reduzierte Probenahme akzeptiert werden. Besonders wird darauf hingewiesen, dass die *visuelle Inspektion allein keine akzeptierte Methode zur Prüfung auf Unversehrtheit* darstellt. Aus der Anforderung lässt sich jedoch leider nicht genau ableiten, welche Testmethode verwendet werden soll. Zudem ist nicht eindeutig definiert, was mit Dichtigkeit gemeint ist.

### 4.2 Definitionen

Es folgt ein Beispiel zur Verdeutlichung, warum es wichtig ist, sich mit den Grundlagen der Dichtigkeitsprüfung zu beschäftigen.

Mittels Blow-Fill-Seal-Prozess hergestellte Kunststoffampullen wurden zu 100 % in einer Testkammer geprüft und danach visuell auf Austreten von Flüssigkeit kontrolliert. Der Test wurde *validiert*, indem Behältnisse mit einem wässrigen Farbstoff befüllt und mit einer Nadel punktiert wurden. Die verwendeten Nadeln hatten einen Durchmesser von 0,5 mm und 1 mm. Ergebnis: Die Testmethode ist in der Lage, diese Undichtigkeiten zu detektieren.

Warum ist „validiert“ im obigen Absatz kursiv dargestellt? Nun: Die Validierung und damit die Testmethode ist so nicht brauchbar. Zum einen gibt es keine Begründung, warum Undichtigkeiten von 0,5 mm und 1 mm repräsentativ für diese Behältnisse sind und den Worst-Case in Bezug auf die Produktqualität darstellen. Zum anderen sind nicht alle der mit dieser Methode geprüften Produkte rein wässrige Lösungen. Es ist nicht klar, ob die Methode bei höher viskosen Flüssigkeiten ebenso funktioniert.

Um zu wissen, welche Testmethode für ein Produkt geeignet ist, ist es ratsam, sich über die Definitionen zu Dichtigkeit und deren Einfluss auf die Qualität des Produktes schrittweise anzunähern. Undichtigkeit meint einen Spalt oder Bruch im Verpackungssystem, über den Flüssigkeit oder Gas austreten kann. Leckage meint das unbeabsichtigte Eindringen oder Entweichen von Stoffen (fest, flüssig, gasförmig) durch undichte Stellen in der Verpackung oder zwischen Verpackungsbestandteilen.

Eine integrale, also dichte Verpackung ist somit eine, die keine Undichtigkeiten aufweist, welche die Qualität des Produktes gefährden könnten. Damit wurde ein wichtiger Aspekt für die Auswahl einer geeigneten Testmethode benannt: die Qualität des Produktes. Angelehnt an die US Pharmacopeia (USP) Chapter 1207 könnte man 3 Kategorien für Undichtigkeiten definieren:

- Kategorie 1: Eindringen von Mikroorganismen = unsteriles Produkt
- Kategorie 2: Auslaufen von Produkt oder Eindringen von Flüssigkeit oder Feststoffen = Veränderung der physikalischen/chemischen Qualitätsmerkmale
- Kategorie 3: Eindringen von Gasen (Luft/Wasserdampf) oder Verlust von Vakuum/Stickstoff = Veränderung der physikalischen/chemischen Qualitätsmerkmale

Somit ist klar, dass ein mikrobiologischer Challenge-Test nicht zwingend bedeutet, dass die Verpackung auch dicht genug ist, um die Qualität des Produkts nicht zu beeinflussen. Gase kommen durch kleinere Leckagen als Mikroorganismen.

Dies führt zu einem weiteren Aspekt, der die Dichtigkeit einer Verpackung beschreiben soll: Maximum Allowable Leakage Limit (MALL), das maximal zulässige Undichtigkeits-Limit – ein etwas sperriger Begriff. Das MALL wird angegeben in  $\text{mbar}^*1/\text{s}$  und steht für das maximale Limit für eine Undichtigkeit, die noch ohne Einfluss auf die Produktqualität zu tolerieren ist.

Welche Limits bei sterilen Produkten anzusetzen sind, wurde in einigen Studien untersucht. Eine gute Quelle für Informationen hierzu sind die USP-Monografien Chapter 1207 bis 1207.3.

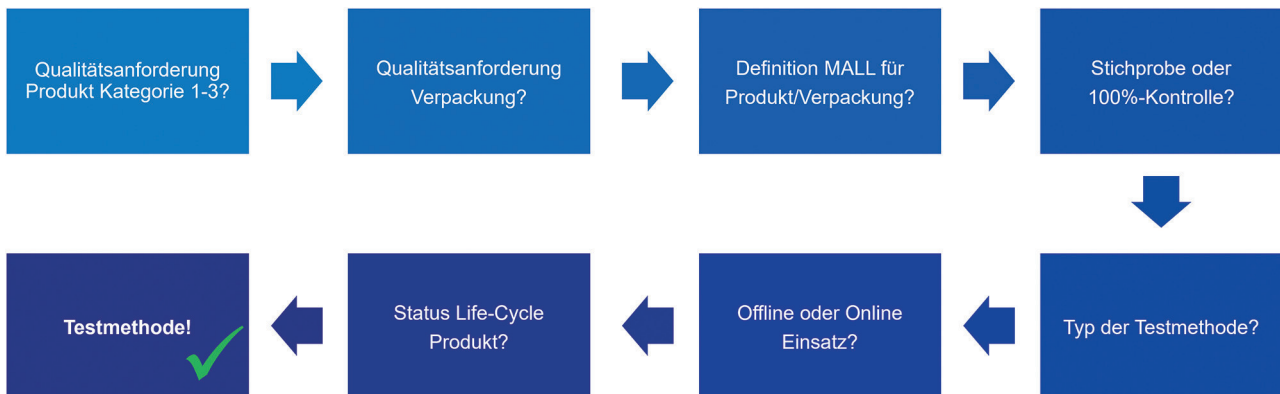


Abbildung 3: Bestimmung Testmethode zur Dichtigkeitsprüfung.

### 4.3 Methoden zur Dichtigkeitsprüfung

Wichtig ist es, zu verstehen, dass das MALL für jede Produkt-/Verpackungskombination unterschiedlich sein kann. Daher sollte diese basierend auf wissenschaftlichen Daten und des Risikos für das Produkt ermittelt werden.

Die Festlegung ist wichtig, da die Methoden zur Dichtigkeitsprüfung nicht für jedes MALL gleich gut geeignet sind. Basierend auf der USP Chapter 1207 kann man für die Auswahl der richtigen Testmethode die folgenden Parameter heranziehen:

- Status im Life-Cycle des Produktes (Entwicklung, Klinik, Produktion)
- Leck-Detektionsrate (MALL)
- Eigenschaften des Packmaterials
- Einsatz online oder offline
- Stichprobe oder 100 %-Kontrolle

Folgende Methoden stehen zur Verfügung und kommen aktuell zum Einsatz:

- Deterministische Methoden:
  - Highvoltage Leak Detektion (HVLVD)
  - Headspace Analysis
  - Pressure Decay (Druckverlust)
  - Tracer Gas (Vakuum)
  - Vacuum Decay (Vakuumverlust)
- Probabilistische Methoden:
  - Mikrobiologischer Challenge-Test
  - Farb-/Blaubad-Test
  - Blasentest
  - Tracer Gas (Sniffer)

Der Methodentyp ist wichtig, da die probabilistischen Methoden bzgl. Sensitivität und der Reproduzierbarkeit im Nachteil zu den deterministischen Methoden sind. Dadurch wird die Validierung probabilistischer Methoden aufwendiger.

### 4.4 Was ist zu beachten?

Nachdem die Grundlagen der Dichtigkeitsprüfung besprochen wurden, stellt sich die Frage, wie die Umsetzung aussehen kann.

Bei einer vom Annex 1 geforderten 100 %-Kontrolle auf Dichtigkeit bei verschweißten Behältnissen müssen die Fähigkeiten der Testmethoden berücksichtigt werden. Folgende Fragen sind zu stellen:

- Welche Größe von Defekten muss die Methode detektieren können?
- Welchen Einfluss hat die Methode auf das Produkt (gilt für HVLVD)?
- Ist die Methode online oder offline umsetzbar (kontinuierlich versus batchweise)?
- Wie kann die Methode validiert werden?

Sind diese Fragen geklärt, sollte es nicht schwierig sein, eine passende Methode zu finden und diese zu implementieren.

Abbildung 3 zeigt den Entscheidungsprozess auf.

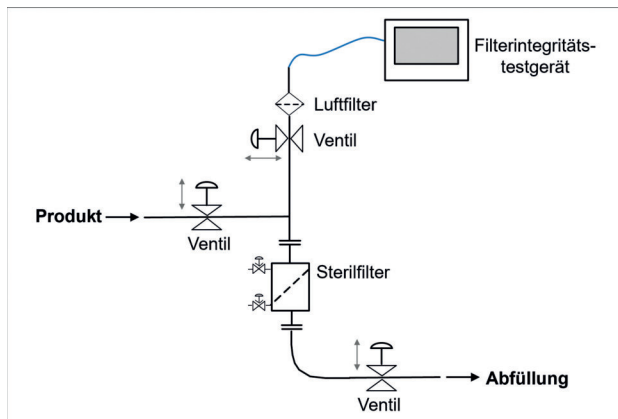
Die im Annex 1 geforderte 100 %-Dichtigkeitsprüfung für verschweißte Behältnisse ist eine große Herausforderung bei der Implementierung, der man jedoch mit guter Vorbereitung und Einarbeitung in das Thema begegnen kann.

## 5. PUPSIT: Theorie und Praxis

### 5.1 Grundlagen

Eine zentrale Forderung des Annex 1 betrifft die Integritätsprüfung eines eingesetzten Produkt-Sterilfilters und der dazugehörigen Komponenten vor der Verwendung (Pre-Use) – aber nach der Installation, also im sterilen Zustand (Post Sterilisation). Ein solcher Pre-Use Post Sterilisation Integrity Test (PUPSIT) dient zum einen dazu, sicherzustellen, dass der Filter und die Komponenten durch die Sterilisation oder das Handling bei der Installation im Vorfeld nicht beschädigt wurden. Zeitgleich soll aber auch verhindert werden, dass vorhandene Beschädigungen am Filter, die evtl. während der Filtration durch Bestandteile des zu filtrierenden Produkts wieder verschlossen wurden, bei der nachgeschalteten Integritätsprüfung (Post-Use) nicht mehr entdeckt werden (sog. Filter Masking).

Vielerorts herrscht dabei noch Unsicherheit, wie ein möglicher PUPSIT-Aufbau aussehen und wie der Prozess in der Praxis genau etabliert werden kann, ohne die Sterilität des Filtrationsaufbaus durch die zusätzlich notwendigen Eingriffe zu gefähr-



**Abbildung 4: Schematischer Filtrationsaufbau mit nur einem Sterilfilter und für Filter Wetting mit Produkt.**

den. Besonders herausfordernd ist dies, wenn die Möglichkeit für PUPSIT für eine bestehende Anlage nachgerüstet werden muss.

Aufgrund eben dieser Unsicherheiten bei der Umsetzung und der möglichen Risiken, die sich durch den komplexeren Filtrationsaufbau ergeben, stellt sich die Frage, ob auch ein Verzicht auf PUPSIT möglich ist, zumal der Annex 1 (§ 8.87) diese Möglichkeit unter Voraussetzung einer detaillierten Risikobewertung explizit offenlässt. Die Erfahrung mit Vertretern der Behörde hat allerdings gezeigt, dass diese meist auf einer Umsetzung von PUPSIT bestehen – es sei denn, dies erweist sich als absolut nicht durchführbar.

Im Folgenden sollen erste Erfahrungen aus der Praxis sowie aus dem Austausch mit Aufsichtsbehörden dargelegt werden, um die Herausforderungen bei der Umsetzung und Etablierung von PUPSIT aufzuzeigen.

## 5.2 Benetzung des Sterilfilters

Beim Design des PUPSIT-Filtrationsaufbaus ist eine entscheidende Frage, wie die Benetzung des Sterilfilters stattfinden kann. Wird eine zusätzliche Benetzungsflüssigkeit (üblicherweise Wasser oder ein Gemisch aus Wasser und Alkohol, aber auch Pufferlösungen – je nach eingesetzter Filtermembran) für das Filter Wetting benötigt, sind zusätzliche Anschlüsse am Filtrationsaufbau erforderlich. Die Benetzungsflüssigkeit muss steril im Abfüllraum zur Verfügung gestellt werden. Ebenso muss sie nach dem Filterintegritätstest unter sterilen Bedingungen wieder aus dem Filter entfernt werden.

Aus diesen Gründen hat sich im betrachteten Praxisbeispiel eine Benetzung direkt mit Produkt als sinnvolle mögliche Alternative erwiesen. Voraussetzung hierfür ist, dass neben den unabhängig davon notwendigen Bacterial-Retention-Studien zur Validierung der Sterilfiltration die spezifischen Parameter für den Filterintegritätstest mit Produkt ermittelt werden. Da diese Studien i. d. R. oft nur vom Lieferanten des Filters durchgeführt werden können, war auch im betrachteten Beispiel eine Beauftragung des Herstellers zur Parameterermittlung notwendig. Dabei hat sich gezeigt, dass diese Studien (je nach Auslastung des Lieferanten) meh-

rere Monate in Anspruch nehmen können. Dieser Zeitaufwand darf nicht unterschätzt werden und muss entsprechend eingeplant werden.

## 5.3 Filtrationsaufbau am „Shadowboard“

Ein schematischer Aufbau für die Filtrationseinheit, wenn der Sterilfilter vorab mit Produkt benetzt werden kann, kann entweder vollständig als Single-Use-System ausgeführt werden oder in einer hybriden Form, bei der lediglich Schläuche und Filter als Single-Use-Komponenten eingesetzt werden. Die letztere Variante wurde im betrachteten Fallbeispiel umgesetzt. Dabei wurden zusätzlich Rohrstücke und TriClamp-Verbinder verwendet. Angesichts der Komplexität des beschriebenen Filtrationsaufbaus ist der Einsatz eines Montageboards empfehlenswert, um einen korrekten und reproduzierbaren Zusammenbau sicherzustellen.

Während die hybride Variante kostengünstiger ist, weist sie jedoch auch ein erhöhtes Risiko für Undichtigkeiten auf. Undichtigkeiten können sowohl während des manuellen Zusammenbaus der Komponenten vor der Sterilisation als auch infolge thermischer Ausdehnung der Komponenten während der (Dampf-)Sterilisation entstehen. Aus diesem Grund ist vor dem Benetzen des Filters ein Druckhaltetest erforderlich, um mögliche Leckagen zu erkennen – insbesondere auf der sterilen Seite.

Zur finalen Installation des Filtrationsaufbaus im Reinraum nach der Sterilisation hat sich ein sog. Shadowboard bewährt. Zur Organisationshilfe ist auf diesem die feste Anordnung aller Komponenten gekennzeichnet. Von behördlicher Seite wird besonderes Augenmerk auf eine detaillierte und bebilderte Montageanweisung des Filtrationsaufbaus (Abb. 4) gelegt, sowohl die Vormontage vor der Sterilisation als auch die Installation am Shadowboard betreffend.

Während der Annex 1 selbst keine Vorgabe macht, dass 2 redundante Sterilfilter in Serie eingesetzt werden müssen, wird dies doch von verschiedenen Behörden erwartet. Ein solcher Aufbau ist also um einen zweiten Filter inkl. Anschlussmöglichkeit für das Filterintegritätstestgerät zu erweitern. Dadurch erhöhen sich auch die notwendigen Verbindungen und damit das Risiko für eine Undichtigkeit.

## 5.4 Komplexe Abläufe erfordern Visualisierung

Ist der Filtrationsaufbau am Shadowboard installiert, müssen die nachfolgenden Tests gemäß der in der Abb. 5 dargestellten Reihenfolge durchgeführt werden.

Für jeden Test sind komplexe Abläufe notwendig. Können die verschiedenen Tests nicht voll automatisiert werden, müssen bei jedem Test verschiedene Ventile in definierten Schrittfolgen manuell geöffnet und geschlossen werden. Aufgrund dieser hohen Komplexität der Abläufe hat sich in der Praxis die Installation eines Human Machine Interface (HMI) mit einer detaillierten Ablaufsteuerung bewährt, an der sich die Bediener bei der Durchführung orientieren können.

Die Umsetzung von PUPSIT ist besonders bei bestehenden Anlagen eine Herausforderung, für die es nicht die eine universelle Lösung gibt.

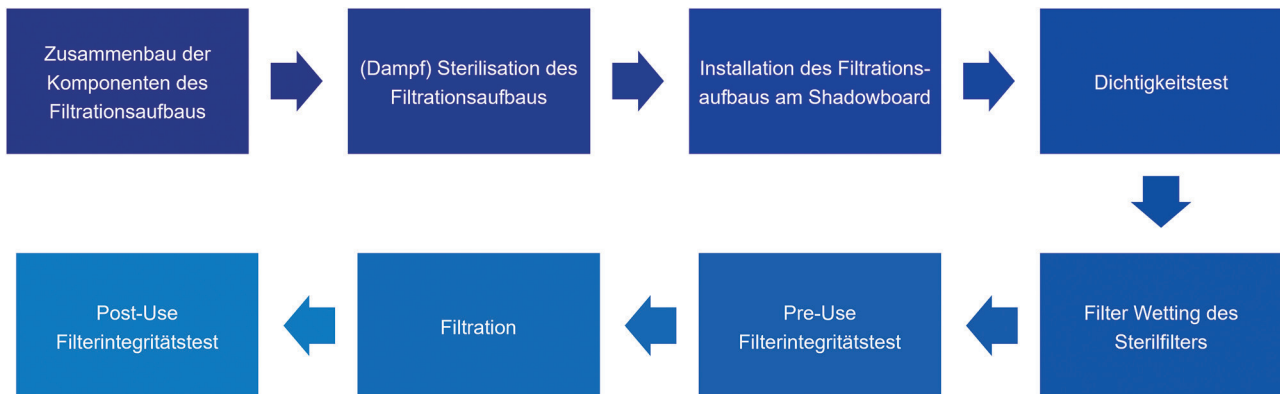


Abbildung 5: Reihenfolge durchzuführender Tests vor und nach PUPSIT.

Die in diesem Kapitel geschilderten Möglichkeiten zur Umsetzung sind als Beispiel zu sehen. Die Erfahrung aus der Praxis hat jedoch gezeigt, dass die hier beschriebene Lösung von den Überwachungsbehörden akzeptiert wurde.

## 6. Fazit

Allen geschilderten Beispielen gemein ist, dass es einen allgemeinen Lösungsansatz (one size fits all) nicht gibt. Alle Lösungen müssen die spezifischen Besonderheiten der jeweiligen Organisation, der Gebäude und Ausrüstungen sowie die Anforderungen an das Produkt berücksichtigen.

So ist die Erstellung einer CCS in der Variante „Advanced“ etwas komplexer, bietet aber den Vorteil, dass eine einfache Erweiterung und gute Überwachung der Effektivität der CCS möglich ist. Die Entscheidung für eine der Varianten hängt auch von den vorhandenen Ressourcen der Organisation ab.

Bei den Anforderungen an die Gestaltung von Räumlichkeiten (besonders aber bei der Anpassung bestehender Reinräume)

hat sich gezeigt, dass neben den Vorgaben des Annex 1 auch deren Interpretation durch die Behörden wichtig ist und berücksichtigt werden muss.

Für die Implementierung einer aussagekräftigen Dichtigkeitsprüfung ist es entscheidend, die Anforderungen und die Eigenschaften von Produkt und Verpackung zu kennen. Ebenso sind bei der Implementierung eines PUPSIT Kenntnisse über die räumlichen Möglichkeiten vor Ort und der Eigenschaften der Produkte notwendig.

## Literatur

- [1] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Available from [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)
- [2] ECA Foundation. ECA Guide "How to Develop and Document a Contamination Control Strategy". Available from <https://www.eca-foundation.org/contamination-control-strategy-guide.html>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 10. Nov. 2025.