

LOGFILE Feature 43/2021

Nicht-sterile Arzneimittel: Mikrobielle Risiken

Ein Bericht von der 2021 PDA/FDA Joint Regulatory Conference

von Dr. Sabine Paris

Die 30. gemeinsame Konferenz von PDA und FDA fand vom 27. bis 29. September als virtuelle Veranstaltung statt. Themenschwerpunkt der Konferenz war die Rolle effektiver Qualitätssysteme, die durch ein wachstames Management von Herstellungs- und Qualitätsrisiken einen kontinuierlichen Kontrollzustand während des gesamten Produktlebenszyklus gewährleisten.

Die Session **Nicht-sterile Arzneimittel: Mikrobielle Risiken** drehte sich um die von *Burkholderia cepacia* complex (BCC) ausgehenden Risiken und die entscheidende Rolle der Ausrüstung bei einer Kontamination.

"Nicht sterile, wässrige Arzneimittel sind die technisch anspruchsvollsten Arzneimittel für die Mikrobiologen!" Diese Schlussfolgerung zog **Erika Pfeiler, CDER**, in ihrem Vortrag *The Complex: Science, Policy, and Case Studies of The Burkholderia Cepacia Complex in Aqueous Non-Sterile Drugs*.

Das Vorhandensein von Wasser ist ein besserer Prädiktor für Mikroorganismen als die Darreichungsform, da Wasser für die mikrobielle Vermehrung notwendig ist und zudem eine eigene biologische Belastung hat. Herstellungskontrollen für wässrige, nicht sterile Produkte sind z. B.:

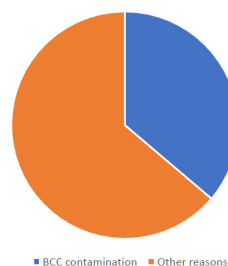
- Umgebungsmonitoring – Wassermonitoring
- Reinigung und Reinigungsvalidierung – Wassersystem
- Kontrollen der eingehenden Komponenten
- Zusätzlicher Schritt: Reduzierung der Keimbelastung

***Burkholderia cepacia* complex (BCC)** ist eine problematische Bakterienart. **"Es ist ein 'perfekter Sturm' für die Herstellung"**, sagte Erika Pfeiler. BCC bildet Biofilme, kann sich von fast allem ernähren und ist gegen viele Konservierungsstoffe resistent. Produkttests auf BCC wurden vor 2015 nur sehr selten durchgeführt. Zwischen 2008 und 2018 gab es in den USA 116 Rückrufe von nicht sterilen Arzneimitteln. 42 dieser Rückrufe waren auf eine Kontamination mit BCC zurückzuführen.



- **116** non-sterile drug product recall events from 2008 to 2018 (involving 575 products).
- **42** of the recall events (involving 84 products) were for contamination with *Burkholderia cepacia* (BCC) (i.e., liquid stool softener, infant gas relief drops, mouthwash)
- **Devices are also affected – saline flush associated outbreak of 2016**

Nonsterile Product Recalls, 2008-2018



Special thanks to Dr. Daniel Schu

Beobachtungen, die auch in Fallstudien gemacht wurden:

- Eine BCC-Kontamination kann über mehrere Wege erfolgen.
- BCC ist in der Lage, sich in Gegenwart von Konservierungsmitteln zu vermehren.
- Wassersysteme sind häufig die Ursache.

Die Reaktionen der Behörde:

- Die FDA fragt die Antragsteller für neue Arzneimittel routinemäßig nach einer BCC-Risikobewertung und/oder -Spezifikation.
- USP Monographie <60> Microbiological Examination of Non-Sterile Products Tests for Burkholderia Cepacia Complex & FDA's Position on BCC – in Kraft seit 2019
- FDA-Leitfaden: Microbiological Quality Considerations in Non-sterile Drug Manufacturing: Guidance for Industry – Veröffentlichung in Kürze

Andrew Dick von KDC/One beschrieb eindrucksvoll die Rolle von Geräten und Anlagen bei der Kontamination anhand von zahlreichen praktischen Beispielen. "**Geräte und Anlagen sind in der Regel die Hauptquelle für Kontaminationen**", betonte er und erklärte auch warum.

Equipment Role in Contamination

- Usually, the primary source of contamination
- Why?
 - Variable cleaning outcomes-leaves behind food
 - Incomplete drainage of water
 - Preventative maintenance may be lacking
- Complex design/geometry and many different materials of construction
 - Stainless steel joints to gaskets and o-rings
 - Moving parts (rotors, impellers)
 - Pipe diameter changes (2" to 3")
 - Bends and elbows
 - Long length of piping and hoses



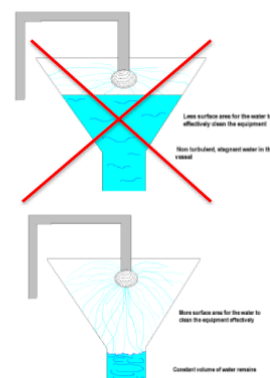
2021 PDA/FDA JOINT REGULATORY CONFERENCE 27-29 SEPTEMBER

"Aus den Augen, aus dem Sinn", daher ist ein **hygienisches Design** von größter Bedeutung. Die Geräte sollten unter anderem vor Ort leicht zu reinigen und für Inspektion und Wartung zugänglich sein.

Beim Einsatz von **Sprühkugeln als CIP-Technologie** ist es entscheidend, dass nur ein Teil des Tanks mit Reinigungslösung gefüllt ist. Andernfalls hat man ausschließlich nicht-turbulentes, stehendes Wasser im Tank, das nicht effektiv reinigt.

CIP (Clean in Place Technology)

- Need sanitary equipment to execute
- Most commonly used technique for cleaning
 - Spray Balls
 - Have only portion of tank filled with cleaning solution
 - Water/Detergent/Caustic Flush
 - Recirculated with high velocity (>5 feet/second)
 - Need centrifugal pump
 - Drain
 - Equipment usually not disassembled often enough
- Should use a CIP skid!



2021 PDA/FDA JOINT REGULATORY CONFERENCE 27-29 SEPTEMBER

"Nichts ist für immer hygienisch!" – Daher sind ständige Inspektion, Wartung und Überwachung erforderlich. Eine ständige Überwachung ist notwendig, um mikrobiologische Risiken zu verringern (z. B. Reinigung und Desinfektion, Wartung, Entleerung von Geräten).

"Wenn Nahrung, Wasser und Zeit vorhanden sind, vermehren sich die Mikroorganismen. Wenn die Wachsamkeit nachlässt, werden die Mikroorganismen die Bedingungen ausnutzen".

Autorin

Dr. Sabine Paris
Senior GMP Expertin / Chefredakteurin GMP Compliance Adviser
E-Mail: sabine.paris@gmp-verlag.de

GMP-BERATER

Aktuelles GMP-Wissen auf einen Klick Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen? Gehen Sie kein Risiko ein.



Der **GMP-BERATER** vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie den GMP-BERATER Online kostenlos und unverbindlich kennen

[> Jetzt den kostenlosen Testzugang anfordern!](#)

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:
[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)