

LOGFILE Leitartikel 32/2022

Der neue Annex 1 zur Herstellung von sterilen Arzneimitteln – Fokus: Barriere-Systeme

von Richard Denk

Die erste Draft-Veröffentlichung der Version 9 des Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens am 20. Dezember 2017 hat global sehr großes Interesse geweckt – zum einen, weil es die erste Veröffentlichung zu dem Thema nach fast einem Jahrzehnt war, und zum anderen, da PIC/S und WHO das Dokument miterstellt haben.

Die öffentliche Konsultation des ersten Entwurfs führte zu mehr als 6.000 Kommentaren und hat für viele inhaltliche Anpassungen gesorgt. Verschiedene Organisationen, wie zum Beispiel die ISPE, wurden bei der zweiten Draft-Veröffentlichung gebeten, Anmerkungen von der Industrie zu konsolidieren und in einem Dokument zusammenzufassen. Als Mitautor dieses Dokumentes konnten wir diese Zusammenfassung im August 2021 übermitteln.

Neben vielen anderen wichtigen Kapiteln sind Barrier-Systeme wie RABS (Restricted Access Barrier Systems) und Isolatoren ein Schwerpunkt im neuen Annex 1. Die Vermeidung der partikulären und mikrobiologischen Verunreinigung durch Barrieren wie Isolatoren stehen im Fokus. Ein Satz in Kapitel 4 tritt dabei besonders hervor:

4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) or isolators are beneficial in assuring required conditions and minimizing microbial contamination associated with direct human interventions in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified.

Sollte man eine andere Technologie als einen RABS oder Isolator einsetzen, wird eine Rechtfertigung in der Contamination Control Strategy erwartet. Dies ist eine klare Botschaft hin zu Barrieren. Am 1. und 2. Februar 2022 fand die Konferenz *ISPE Facility of the Future* in den USA statt. Ein Sprecher der FDA unterstrich das Thema nochmals in Bezug auf Isolatoren als die bevorzugte Technologie, da der Zugriff auf kritische Prozesse nur durch eine geschlossene Barriere wie einen Isolator gewährleistet wird.

Auch wurde erwähnt, dass sich die höheren Investitionskosten bereits nach einigen Jahren amortisieren. Gründe hierzu sind, dass der Isolator in Zone C oder D installiert werden kann und dadurch Schleusen, Monitoring und auch die Luftaufbereitung und Luftwechsel reduziert werden können, was einen erheblichen Teil der Kosten ausmacht.

Auch etliche weitere Punkte sprechen für den Einsatz von Isolatoren, da die Oberflächendekontamination mittels verdampften oder versprühten Wasserstoffperoxids durch eine validierte und integrierte Methode stattfindet. Auch kann die Luftführung zur Arbeitshöhe besser kontrolliert werden, da bei einem Isolator die Türen nicht geöffnet werden können, was bei einem RABS jedoch möglich ist und die Luftführung an kritischen Positionen damit nicht mehr aufrecht erhalten werden kann.



Abbildung 1 Isolator mit Handschuheingriffen

Ein weiterer Punkt an Barrier-Systemen sind Handschuhe (Beispiel siehe Abb. 1). Diese erlauben den Eingriff in das Barrier-System wie zum Beispiel einen Isolator. Handschuhe und deren Ärmel sollen regelmäßig auf deren Einsatz und auf Fehler (wie zum Beispiel kleine Löcher) überprüft werden. Gemäß dem neuen Annex 1 sind diese vor und nach einem Batch/einer Kampagne mit einem Testgerät, wie zum Beispiel einem automatischen und auf eine definierte Lochgröße validierten Druckabfalltest, zu prüfen. Vor und nach einem Eingriff durch die Handschuhe in den Isolator sollen diese zusätzlich visuell auf Beschädigungen durch eine geschulte Person geprüft werden.

In der Zwischenzeit werden schon Systeme installiert, die ohne jeglichen Einsatz von Handschuhen funktionieren: sogenannte handschuhlose robotisierte Anlagen. Auf diese Technologie wurde bereits im ersten Entwurf des Annex 1 in 2017 eingegangen, und dies ist in dem Dokument auch in den weiteren Überarbeitungen ohne Änderungen verblieben.

Genauer Wortlaut hierzu aus dem Kapitel 2, *Principles*:

*Facility, equipment and process should be appropriately designed, qualified and/or validated and where applicable, subjected to ongoing verification according to the relevant sections of the Good Manufacturing Practices (GMP) guide. The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barriers Systems (RABS), isolators, **robotic systems**, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to **increase the protection of the product from potential extraneous sources of endotoxin/pyrogen, particulate and microbial contamination such as personnel, materials and the surrounding environment**, and assist in the rapid detection of potential contaminants in the environment and the product.*

Zum Beispiel in der Sterilabfüllung kommen handschuhlose robotisierte Anlagen zum Einsatz. Dort wurden in den letzten Jahren sehr gute Technologien entwickelt. Ein zu erwähnendes System ist die RoboCell (siehe Abb. 2). Die RoboCell wurde gemäß den Anforderungen des Entwurfs des neuen Annex 1 entwickelt und beinhaltet alle notwendigen Betrachtungen, um diesen umzusetzen. Als zu nennende Beispiele: *First air* und damit keine bewegten Teile über oder nahe sterilen Komponenten und Produkt. Keinen klassischen Sortiertopf mehr, sondern eine intelligente Zufuhr der Stopfen,

Plunger oder Kappen. Vollautomatisiertes Line Setup und Positionierung der Füll-Nadeln, vollautomatisiertes mikrobiologisches Monitoring sowie viele weitere Aspekte, die einen handschuhlosen Betrieb ermöglichen.



Abbildung 2 Robocell-System zur Sterilabfüllung

Der neue Annex 1 beschreibt und ermöglicht auch neue Technologien in der Sterilherstellung und deren Einsatz.

Autor

Richard Denk
Senior Consultant Aseptic Processing & Containment bei SKAN AG
E-Mail: denkrich@googlemail.com

Das können Sie zum Annex 1 vom GMP-Verlag erwarten:

- Eine deutsche Fachübersetzung des Annex 1 stellen wir den Kund*innen [unseres Online-Wissensportals GMP-BERATER](#) noch im September zur Verfügung.
- Parallel wird die bewährte Gegenüberstellung „Annex 1: Was ist neu? – Ein Vergleich“ (E-Book) aktualisiert. [In unserem Webshop können Sie diesen wichtigen Vergleich bereits jetzt vorbestellen.](#)
- Auch die Praxiskapitel der Wissensportale [GMP-BERATER](#) und seines englischen Pendant, dem [GMP Compliance Adviser](#), werden derzeit an die Neuerungen im Annex 1 angepasst.

[>>> Testen Sie hier kostenlos den GMP-BERATER online!](#)

[>>> „Annex 1: Was ist neu? – Ein Vergleich“: jetzt vorbestellen!](#)



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