



// Die **Contamination Control Strategy** im **Fokus**  
- Was bedeutet das für Ihre **Prozesse**? ///



**BAUSCH+STRÖBEL**

## Neu im Annex 1: Die **Contamination Control Strategy** (CCS) im Fokus – Was bedeutet das für Ihre Prozesse?

Nach nunmehr fünfjähriger Überarbeitung des Annex 1 des Europäischen GMP-Leitfadens tritt dieser am 25. August 2023 in Kraft. Die wichtigsten ableitbaren Forderungen der Überarbeitung umfassen das Erstellen einer Contamination Control Strategy (CCS), sowie die konsequente Anwendung von Quality-Risk-Management (QRM) Prinzipien <sup>1</sup>. Fokus dieses Artikels soll die CCS sein.

Die CCS ist ein übergreifendes Werkzeug, das alle Kontrollmaßnahmen und Kontaminationsquellen sämtlicher Schritte des Produktionsprozesses in einem Dokument zusammenführt: Von der Qualifizierung der Lieferanten und Qualitätskontrolle der Materialien bis zu Verpackung und Transport. Initial wird die CCS von einem interdisziplinären Expertenteam aus den Bereichen Wissenschaft und Technik unter Anleitung eines Autors oder CCS-Champions erstellt. Es handelt sich hierbei um ein lebendes, dynamisches Dokument, mit zyklischen Updates. Das Ziel ist es, das Kontaminationsrisiko zu minimieren <sup>1,2</sup>.



In einer GxP konformen Produktion bestehen bereits verwendbare Dokumente, die für eine funktionierende CCS zusammengeführt und ergänzt werden müssen. Ziel der CCS ist eine kontinuierliche Verbesserung der Herstellungs- und Kontrollmethoden. Die Verbesserung erfolgt durch das Auswerten von Daten (Trending Ursachenanalyse) aus dem Umgebungs- und Prozessmonitoring und den daraus abgeleiteten Verbesserungsmaßnahmen <sup>1</sup>. Jeglicher Einfluss auf die Produktqualität wird festgehalten, analysiert und bewertet <sup>3</sup>. Aus diesem Grund wird die Überprüfung der CCS mit Sicherheit ein zentrales Element vieler Audits bilden.

Nachfolgend möchten wir Ihnen aufzeigen, was die Implementierung einer CCS für die pharmazeutische Produktion bedeutet und wie Bausch+Ströbel Sie hierbei unterstützen kann:



## Equipment

Neuanlagen, sowie Bestandsanlagen müssen den Anforderungen des überarbeiteten Annex 1 entsprechen. Im Moment besteht, bis zum 23. August 2023, eine Übergangsfrist, um die Maschinen anzupassen. Zum Teil ergeben sich bauliche Änderungen, die umgesetzt werden sollten <sup>4</sup>. Nachfolgend ein Auszug möglicher Anforderungen, die eine Anpassung am Maschinenequipment bewirken könnten:

- + Keine Unterbrechung der First Air durch technische Einbauten, insbesondere über pharmazeutischem Produkt oder Primärpackmittel. → UDAF mit homogener Luftgeschwindigkeit zwischen 0,36 – 0,54 m/s in Arbeitsposition, oder wissenschaftlich gerechtfertigte Ausnahme dokumentiert in CCS.
- + Strikte Trennung der Zonen, z. B. Maschinenunterbau und Maschinentischplatte, aber auch zwischen den Maschinenmodulen.
- + Keine kontinuierliche Durchführung zwischen unterschiedlichen Zonen, z. B. über Transportbänder, Ausnahme Depyrogenisierungstunnels.
- + Sterilisierbarkeit von indirekt und direkt produktberührenden Teilen. Eine isolierte Behandlung mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder VHP ist nicht ausreichend.
- + Produktberührende Komponenten müssen in Form und Größe derart ausgelegt sein, dass sie reinigbar und dampfsterilisierbar sind.
- + Handschuheingriffe müssen im Risikomanagement betrachtet werden. Handschuhe in Reinraumklasse A sollten mit validierter Methode sterilisiert und vor jeder Herstellung bio-dekontaminiert werden.
- + Spezielle Anforderungen an das Design von Airlocks und Pass-through hatches, wie zum Beispiel das effektive Spülen mit gefilterter Luft.
- + Wo möglich, sollte der Operator aus der Produktionsumgebung entfernt werden: Hierbei wird die Verwendung von RABS und Isolatoren empfohlen. In Anhang 1 wurde ein spezieller Abschnitt verfasst, der die Erwartungen an die Barriere Technologie beschreibt. Hierbei geht es auch um die Mindestanforderungen, die Prüfung der Handschuhintegrität und die Dekontamination oder Desinfektion des Systems <sup>1</sup>.
- + Es wird empfohlen Rapid Transfer Ports, wann immer möglich, zu verwenden. Diese sollten über eine effektive Biodekontamination verfügen. Außerdem sollten „no-touch“-Auspackgeräte installiert werden, die direkt an RABS oder Isolator angebracht sind.





## **Environmental & Process Monitoring**

Das Environmental Monitoring ist ein wichtiger Teil der CCS und überwacht unterschiedliche Kontaminationsarten wie beispielsweise Mikroorganismen, Partikel und Pyrogene.

Die Erwartung im Rahmen des neuen Annex 1 ist, dass die Environmental Monitoring-Strategie mithilfe von historischen Daten, Prozesskenntnissen und entsprechend eines risikobasierten Ansatzes aufgebaut wird <sup>1</sup>. Empfohlen ist ein kontinuierliches Environmental Monitoring lebensfähiger Partikel, sowie die Berücksichtigung von Luftströmungsmustern und komplexen Gasströmungswegen.

Im Kern des aseptischen Prozesses, der Abfüllung, ist es daher von entscheidender Bedeutung, eine evidenzbasierte Entscheidung zu treffen: Wo müssen Partikel- und Keimzähler platziert werden, um größte Prozesssicherheit zu gewährleisten und unnötige Kosten zu umgehen?

Bausch+Ströbel hat, entsprechend Punkt 9.4 des Annex 1, Studien durchgeführt, die für die Module einer Abfüllanlage (kritische) Kontrollpunkte mit wissenschaftlichen Daten begründet. Die Positionen von Partikel- und aktiven sowie passiven Keimzählern wurden anhand von Luftströmungssimulationen und den daraus resultierenden sterischen Belastungen berechnet. Auch technische Einflüsse auf die First Air wurden berücksichtigt. In systematischer Herangehensweise wurden die einzelnen



Operationsmodi innerhalb eines Maschinentyps einer Gefahrenanalyse unterzogen (Hazard Analysis Critical Control Points (HACCPs)). Die Wirksamkeit eines Environmental Monitoring-Programms hängt von der ordnungsgemäßen Identifizierung kritischer Kontrollpunkte (CCPs) im Rahmen einer Risikobewertung ab <sup>5</sup>. Jeder Kontrollpunkt wird einer ID zugeordnet. Die Risikoprioritätszahl (RPZ) wurde wie folgt berechnet: Schweregrad x Auftreten x Erkennung. Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass unterschiedliche Kontrollpunkte mit einer unterschiedlichen RPZ bewertet werden konnten.

Aus den Daten konnte also abgeleitet werden, welche Kontrollpunkte besonders kritisch sind. Unabhängig von den Details des Prozesses, bieten die Studien, auf Basis von wissenschaftlichen Daten, einen Ansatz für eine CCS Strategie.

### Ergebnisse Environmental Air Monitoring Kontrollpunkte

Maschinentyp/ Module	Beschreibung	Reinraum- klasse	Vorgang der durch Überwachung erfasst wird	ID	RPZ
DDMXXX*	Entdeckeln des Tubs und automatisierter Transfer mit Roboterarmen zur Auslaufplatte.	A	Entdeckeln des Tubs mit Heizrahmen, vorübergehendes Bereithalten des offenen Tubs.	A1	192
			Transfer offener Behälter mit Roboterarmen.	A2	160
			Transfer offener Vials mit Roboterarmen.	A3	160

Tabelle 1: Kontrollpunkte innerhalb des Maschinentyps DDMXXX, Auszug aus Evaluierung einer gesamten Abfüllanlage.

\*Information wird aus vertraulichkeitsgründen nicht zur Verfügung gestellt.

### Zusammenfassung

Die Erstellung der CCS benötigt wissenschaftliche Daten und Erfahrung. Die Zusammenarbeit mit Bausch+Ströbel bietet insbesondere in den Kapiteln „Equipment“ und „Environmental & Process Monitoring“ einen echten Mehrwert: Eine wissenschaftlich fundierte Strategie zur Erreichung der Forderungen des neuen Annex 1 können wir Ihnen an die Hand geben werden. Sprechen Sie uns an.

**Referenzen****August 2023**

- <sup>1</sup> 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: Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. [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).
- <sup>2</sup> Krebsbach T, ed. Sterilherstellung in der pharmazeutischen Industrie: Aseptische Herstellung und terminale Sterilisation. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2023.
- <sup>3</sup> Dr. Florian Blauert. EU GMP – Annex 1 Die Änderungen im Überblick. <https://j-k-consulting.de/en/0201/02/15/eu-gmp-annex-1-die-aenderungen-im-ueberblick/>. Accessed June 5, 2023.
- <sup>4</sup> Sebastien Trichot JL. Impact of Annex 1 revision on new vial filling line at Sanofi Pasteur Marcy-l'Étoile. <https://www.a3p.org/en/impact-of-annex-1-revision-on-new-vial-filling-line-at-sanofi-pasteur-marcy-letoile/>.
- <sup>5</sup> PDA. Contamination Control Strategy Development in Pharmaceutical Manufacturing: Contamination Control Strategy Development in Pharmaceutical Manufacturing.



## **Noch Fragen?** Reden Sie mit uns!

Wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema wünschen, können Sie uns gerne kontaktieren.