

WISSENSWERTES

INJEKTIONSPRÄPARATE – QUALIFIZIERT UND SICHER IN DER HERSTELLUNG

SANUM-Kehlbeck

Die Herstellung von Injektionspräparaten stellt jede Firma vor große Herausforderungen. Neben den Anforderungen in der praktischen Herstellung müssen auch gesetzliche Richtlinien im Herstellungsprozess berücksichtigt werden. Denn die größte Sorge sowohl des Herstellers, als auch des Gesetzgebers, gilt der Sicherheit des Patienten, welcher mit einem Injektionspräparat behandelt werden soll. In einer Ampulle dürfen sich weder Bestandteile der Ampulle oder der Raumumgebung (wie Glasbruch, Staub) oder Kontaminationen (wie Bakterien) befinden.

Um die Gesundheit der Patienten zu schützen muss bei der Herstellung von sterilen Arzneimitteln der EU-GMP-Leitfaden berücksichtigt werden. Dieser geht zurück auf den Artikel 47 der Richtlinie 2001/83/EG vom 28. November 2001. Für die Herstellung von Arzneimitteln für Injektionen ist besonders der Annex 1 (Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens) von Bedeutung, welcher am 25.08.2023 in neuer Version in Kraft getreten ist. Die vorherige Fassung war seit 2009 „in operation“, 2018 wurde ein erster Entwurf veröffentlicht, und für die finale Version wurden über 8000 Kommentare berücksichtigt. Die Anzahl an Artikeln hat sich mehr als verdoppelt und dem Qualitätsrisikomanagement wird viel Raum gegeben. Wurde im alten Annex das Wort „Risiko“ vereinzelt erwähnt, so enthält die finale Fassung das Wort „Risiko“ 124-mal. Allein von 2020 bis 2022 gab es 1362 Änderungen, welche jedoch jeweils von den Firmen sofort umgesetzt werden müssen. Dies stellt die Firmen seit einigen Jahren permanent vor große Herausforderungen in der Umsetzung der geltenden Gesetze,

besonders auch deshalb, weil es in der aktuellen Version des Annex 1 viele Unklarheiten gibt. Neu ist auch, dass der Annex 1 erstmals auch Handlungsanweisungen für Hersteller nicht steriler Arzneimittel enthält. Zu den Grundsatzänderungen kommt die Forderung nach einer formalen, ganzheitlichen Kontaminationskontrollstrategie hinzu. Die Erwartungshaltung ist es, ein formales Dokument zu erstellen, das die standortweite Strategie zur Kontaminationskontrolle in Bezug auf die sterile Herstellung widerspiegelt.

Um eine Kontamination in der Herstellung zu vermeiden, muss man sich zunächst die Frage stellen: Wo sind mögliche Kontaminationsquellen? Sicherlich ist der Mensch eine der Hauptkontaminationsquellen. Die Haut wird vollständig von Mikroorganismen besiedelt, in der Achselhöhle sind es $2,4 \times 10^6/\text{cm}^2$, auf der Stirn $2,0 \times 10^5/\text{cm}^2$ und selbst auf der Fingerkuppe sind es noch 20-100 Mikroorganismen pro cm^2 . Auch durch Haare und Hautschuppen kann eine Kontamination erfolgen. So verliert jeder Mensch täglich 10^9 Hautzellen, das sind immerhin 700.000 Hautzellen pro Minute. Dazu kommen noch 40-100 Kopfhare, die man täglich verliert. Grundsätzlich befinden sich an jeder Hautschuppe, an jedem Haar Mikroorganismen, daher sind sie bei der Herstellung ein Kontaminationsrisiko. Die Verteilung von Hautschuppen im Raum der Herstellung versucht man durch spezielle Reinraumoveralls zu minimieren. Jedoch können weiterhin an den Ärmeln, am Reißverschluss und natürlich auch unter der Kapuze und der Gesichtsmaske Partikel entweichen. Damit nicht auch an den Nähten des Reinraumoveralls Partikel entweichen, werden diese mit einer

speziellen Technik genäht (sowohl der Overall selbst als auch die Zwischenbekleidung). Durch den Einsatz von Reinraumoveralls kann der Ausstoß an Partikeln deutlich gesenkt werden. Aber trotzdem verteilt man selbst in einem Reinraumoverall im Gehen 100.000 Partikel (im Vergleich bei „normaler“ Baumwollbekleidung 35.000.000 Partikel) im Raum, im Stehen sind es immerhin noch 29.000 Partikel (Baumwollbekleidung 875.000 Partikel). Ein wichtiges Gebot bei der Arbeit sind also langsame und ruhige Bewegungen, um möglichst wenige Partikel in der Luft im Sterilraum in Bewegung zu versetzen. Denn jeder(!) Partikel ist eine mögliche Kontamination im fertigen Arzneimittel.

Neben den Partikeln, welche von einem Menschen im Raum verteilt werden können, können auch bei der Herstellung selbst ungewollt Partikel entstehen. So muss die Ampulle vor der Befüllung geöffnet werden, dies passiert unter großer Hitze, da das Glas am Ampullenhals geschmolzen wird (siehe Abb. 1). Nachfolgend wird nun in die geöffnete Ampulle die eigentliche Injektionslösung verbracht – dabei darf unter keinen Umständen Flüssigkeit an den heißen Rand der geöffneten

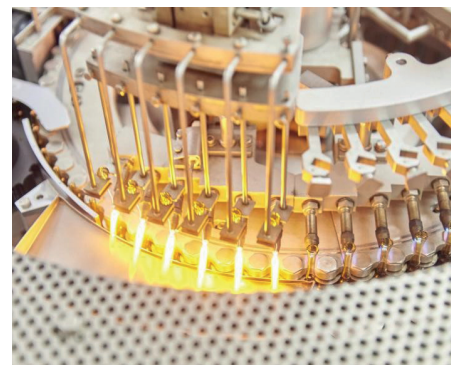


Abb. 1: Befüllung von Ampullen im Sterilbereich.

Ampulle gelangen, da dies sofort zu einer Rußbildung führen würde. Bei der Befüllung muss also eine besondere Vorsicht eingehalten werden. Und um zu vermeiden, dass schon bei der Öffnung der Ampulle Partikel ins Innere gelangen, ist es zusätzlich günstig, wenn in der Ampulle ein leichter Überdruck vorliegt. Denn durch den Überdruck können Partikel nur schwer in die Ampulle gelangen. Nach der Befüllung wird die Ampulle wieder verschlossen. Die Lösung in der Ampulle könnte jetzt terminal sterilisiert werden. Dies wäre sicherlich die einfachste Variante, um ein steriles und sicheres Produkt zu erhalten. Wenn man jedoch hitzeempfindliche, bioaktive Inhaltstoffe hat, wie bei den SANUM-Arzneimitteln, ist dies nicht der richtige Lösungsweg. In diesem Fall muss die Abfüllung unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Dies stellt für die Herstellung der Ampullen noch einmal eine zusätzliche Herausforderung dar, denn die entsprechenden Richtlinien sind sehr streng. Der Raum, in welchem die Abfüllung durchgeführt werden soll, muss besonders geschützt werden. Um den Partikeleintrag in diesen Raum zu minimieren, wird der Abfüllraum wie bei einer Zwiebel ins Innere verlegt. In Abbildung 2 ist die

Aufteilung schematisch dargestellt. Die Raumklassen A-D stellen jeweils spezifische Forderungen an die Belastung mit Keimen und Partikeln, welche gesetzlich festgeschrieben sind. In Tabelle 1 und 2 sind die zulässigen Keimzahlen bzw. Partikel angegeben. Um diese Werte einhalten zu können, müssen die Partikel in den Räumen laufend gemessen werden. Wenn man bedenkt, dass man trotz Reinraumoverall im Stehen bis zu 29.000 Partikel in die Luft abgeben kann, wird noch einmal deutlich, welche Anforderungen bei der Herstellung von Ampullen an Firmen und Mitarbeiter gestellt werden. Im Rahmen der zu erstellenden Kontaminationskontrollstrategie nach der neuen EU-Richtlinie wurde bei SANUM-Kehlbeck eine Risikoanalyse bei der Herstellung von Injektionen durchgeführt. Die Aktion „Minimierung von Partikeln“ umfasst über 60 Prozessschritte und etwa 15 zusätzliche Maßnahmen. Zusätzlich findet eine wissenschaftliche und eine toxiologische Bewertung von jedem detektierten Partikel statt. Auch Mikroorganismen sollen minimiert werden, diese Aktion umfasst noch einmal über 50 Prozessschritte und etwa fünf zusätzliche Maßnahmen. So werden z.B. ständig an verschiede-

nen Orten Proben genommen, um einen möglichen Eintrag von Mikroorganismen schnell zu detektieren. Die Ampulle wurde nun hergestellt und jetzt ist sie fertig für den Verkauf? Leider ist auch dieser Punkt nicht ganz so einfach, wie man sich das im Regelfall vorstellt. Während der Herstellung wurde alles getan, um einen möglichen Eintrag von Partikeln in die Ampulle zu unterbinden. Jetzt, nach der Herstellung, erfolgt die Kontrolle, ob das auch wirklich geklappt hat. Das Arzneibuch schreibt vor, wie genau eine Ampulle vor der Abgabe überprüft werden muss, nämlich nach Methode Ph. Eur. 2.9.20. Bei dieser Variante handelt es sich um den „Goldstandard“. Bei 2000-3750 Lux wird die Ampulle jeweils 5 sec. vor schwarzem und vor weißem Hintergrund gedreht und der Inhalt leicht aufgewirbelt. Der Mitarbeiter arbeitet an diesem Gerät für max. 30 Minuten, danach benötigt er mindestens 5 Minuten Pause. Aber, diese Variante der Durchsicht ist noch nicht sicher genug. Daher hat SANUM hier investiert und die Ampulldurchsicht hinsichtlich des „Goldstandards“ noch weiter verbessert. Es handelt sich um ein halbautoma-

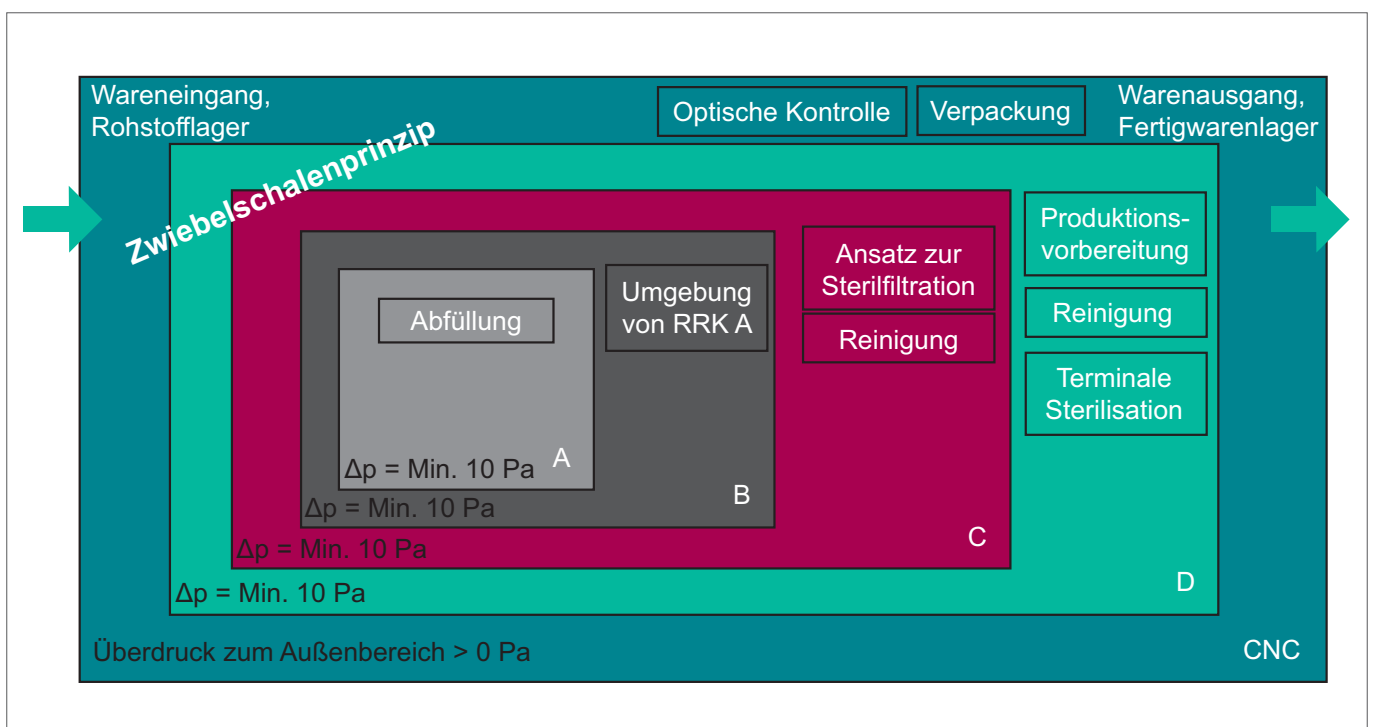


Abb. 2: Aufbau einer Reinraumkaskade, CNC = Controlled not Classified

Klasse	Luftprobe KBE/m ³	Sedimentationsplatten KBE/4 Stunden	Kontaktplatten KBE/Platte
A	kein Wachstum		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Tab. 1: Anforderung an Keime

Klasse	Höchstwerte für Gesamtpartikel ≥ 0,5 µm/m ³		Höchstwerte für Gesamtpartikel ≥ 5 µm/m ³	
	Ruhezustand	Betriebszustand	Ruhezustand	Betriebszustand
A	3520	3250	29	29
B	3520	352000	29	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	nicht vorgegeben ^(a)	29300	nicht vorgegeben ^(a)

Tab. 2: Anforderung an Partikel, (a)= vom Hersteller festzulegen

tisches Gerät, welches mit 120.000 Lux die Ampulle beleuchtet (Abb. 3). Die Ampulle wird vergrößert und alle Ampullen werden immer identisch maschinell bewegt. Die Mitarbeiter arbeiten max. 30 Minuten mit 5 min. Pause und nach 4 Stunden wird eine andere Tätigkeit durchgeführt. Das Gerät befindet sich in einem abgedunkelten, ruhigen Raum, damit ungestört gearbeitet werden kann. Auf diese Weise wird jede einzelne Ampulle überprüft, bevor sie die Herstellung endgültig verlässt.

Um noch einmal auf den Anfang zurückzukommen, die Herstellung von Ampullen ist eine große Herausforderung für das Unternehmen. SANUM-Kehlbeck kann hier auf eine über 50-jährige Erfahrung zurückblicken in der mehrere Millionen Ampullen produziert und ohne Nebenwirkungen angewendet wurden. Besonders die aseptische Herstellung von Ampullen erfordert ein großes Engagement der Firma und der Mitarbeiter. Werden die Ampullen nach der Herstellung final sterilisiert, dann genügen für die Herstellung die Auflagen der Klasse C. Bei den Wirkstoffen der SANUM-Arzneimittel

handelt es sich aber um temperatur-empfindliche biologisch aktive Inhaltsstoffe. Durch Druck und Hitze bei einer abschließenden Sterilisation würden diese ihre biologische Struktur verändern. Daher geht SANUM-Kehlbeck den schwierigen Weg über alle Reinraumklassen, damit der wertvolle Wirkstoff der Arzneimittel bei der Herstellung der Ampullen unverändert vorliegt und den Patienten und Therapeuten die SANUM-Arzneimittel in gewohnter Qualität erhalten bleiben.



Im Newsbereich unserer Homepage finden Sie eine wöchentlich aktualisierte Liste unserer lieferbaren Injektionsprodukte.

› www.sanum.com



Abb. 3: Durchsichtgerät für Ampullen