Guidance Dokument für Containment

Categories : Anlagen & Komponenten, Meldungen, Pharma

Date : 30. September 2019

Die ISPE DACH stellt mit von Experten verfassten und publizierten Handbüchern zum Thema Containment und Wasser (WFI) einen wichtigen Beitrag in der Pharmawelt. Beide Dokumente sind die ersten offiziellen Guidance Dokumente die in Deutsch publiziert und anschliessend ins Englische übersetzt wurden. Die Bedeutung und der Bedarf nach diesen Dokumenten lässt sich an den hohen Verkaufszahlen sehen. Das ISPE DACH Containment Handbuch ist eine der erfolgreichsten ISPE Publikationen. Ein wesentlicher Erfolgsfaktor des Dokumentes ist der Ursprung in der DACH Region mit ihren Innovationsträgern und Marktführern bei Containment- Lösungen. Dieser Innovationsvorsprung ist ein wesentlicher Erfolgsbestandteil, es wurde von Experten geschrieben.
Die Entwicklung von hochaktiven, toxisch oder hochgefährlich eingestuften pharmazeutischen Substanzen nimmt seit Jahren zu. Durch die Publikation der EMA Richtlinie „Guideline on setting health exposure limit for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities" wurde das Thema Containment aus cGMP Sicht weiter betont. Vor der Publikation diente Containment nur dem Schutz der Mitarbeiter. Nun wird für jedes Produkt ein PDE Permitted Daily Exposure gefordert, das auch die Reinigungsgrenzwerte und Kreuzkontaminationsgrenzwerte festlegt. Neue biotechnologische Produkte tragen mit hochaktiven/toxischen Substanzen bei. Viele der neuen Kombinationsprodukte, zum Beispiel ADCs Antibody Drug Conjugates, haben einen PDE im niedrigen Nanogramm pro Tag Wert und sind in der Containment Pyramide im oberen Band 6 angesiedelt. Gemäß internationalen Schätzungen befinden sich im Moment mehr als 1.000 hochaktive/toxische oder hochgefährlich eingestufte Produkte in den Entwicklungen der Pharmafirmen.

Containment Handbuch

Die Herstellung von hochaktiven/toxischen oder hochgefährlichen Substanzen ist ein komplexes Zusammenspiel zwischen Produktschutz, Bedienerschutz, Gebäudeplanung, Prozessverständnis, Reinigung, Wartung und Abfallentsorgung. Dieses komplette Containment-Verständnis gab es vor der Veröffentlichung des ISPE Containment Handbuches nicht in einem Dokument abgebildet. Es wurden nur die geforderten Grenzwerte auf das partiell einzusetzende Containment-System, zum Beispiel ein Isolator oder eine Containment Doppelklappe betrachtet. Dass diese Containment Systeme nur in und an Prozesssystemen eingesetzt werden können die durchgängig für Containment ausgelegt sind, war vielen Anwendern nicht bewusst.
Resultierende Fehler aus der Planung einer Containment- Anlage ist das fehlende Verständnis, eine richtige Risikoanalyse durchzuführen, den Prozessablauf mit allen Schritten wie zum Beispiel der Probenehme, Restmengenentleerung, Reinigung et cetera im Detail zu betrachten. Wie kann es zu einer solchen Fehlplanung kommen und welche Auswirkungen kann dies auf die gesamte Anlagenplanung haben. Ein klassisches Beispiel ist die Herstellung von Oralen Darreichungsformen wie zum Beispiel von Tabletten. Bei der Betrachtung von Containment führt man oftmals Prozess-Schritte zusammen wie zum Beispiel einen High Shear Mischer und einen Fließbett-Trockner um sich dadurch Containment Schnittstellen zu sparen. Dies ist auch ein richtiger und wichtiger Schritt, da jeder Prozess, der nicht miteinander verbunden ist, ein Containment Transfersystem benötigt. Den Produkteintrag und -austrag am Mischer und am Trockner löst man mit zum Beispiel geeigneten Doppelklappensystemen die an einem Produktbehälter angebracht sind. Der Produkteintrag beziehungsweise -austrag kann damit geschlossen in den einzelnen Prozess erfolgen. Wichtige Punkte, die oftmals unberücksichtigt bleiben, sind die Probenahme sowie das Entleeren der Produktcharge sowie die Verschleppung der Produkte in unzugängliche Bereiche der Prozess-Systeme. Das sich schwerfließende und anhaftende Produkte an den Oberflächen eines Fließbett-Trockners oder Mischers festsetzen und dies auch in größeren Mengen

sollte bekannt sein und auch das diese dann nicht ausgetragen werden. Diese können oftmals nur unter Einwirkung manueller Anwendung mit einem Hilfswerkzeug von den Wandungen entfernt werden. Da es sich dabei um sehr teure Produkte handelt, bei denen man nicht die kleinsten Mengen verlieren möchte, müssen die Prozesses geöffnet werden um die Produkte von den Oberflächen zu entfernt und dem Produktions-Batch zuzuführen. Durch das Öffnen des Prozesses bricht das Containment und die Mitarbeiter, sowie der Raum, in dem sich der Prozess befindet, wird dadurch kontaminiert. Die geplante Containment Lösung verliert dadurch an deren Bedeutung.
Ein weiterer wesentlicher Bereich bei der Herstellung von hochaktiven/toxischen oder hochgefährlichen Substanzen ist der Aspekt Mitarbeiterschutz und GMP. Bis vor einigen Jahren stand Containment für Mitarbeiterschutz und die Planung für Containment-Lösungen war alleinig darauf bezogen, den Mitarbeiter vor der Exposition der Substanz zu schützen. Dies hat sich seit 2014 mit der Veröffentlichung der EMA Guideline on setting health exposure limit for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities geändert. Seit der Inkraftsetzung im Jahr 2016 sowie der Adaption der PICs Member Staaten im Jahr 2018 richtet sich nun auch die Anforderungen der Qualitätssicherung in Bezug auf Reinigung und Kreuz Kontamination auf diese Guideline. Wie kann man nun die Anforderungen von GMP und Containment miteinander verbinden? Wenn man die Anforderungen betrachtet ergänzt sich Containment. Containment fordert den Einschluss der pharmazeutischen Substanz und falls dies mit einer primären Containment Lösung wie zum Beispiel einem Isolator umgesetzt wird, wird auch der GMP kritische Bereich zur Reinigung und der Vermeidung der Kreuz Kontamination reduziert. Ein für das herzustellende Produkt geeignete primäres Containment verhindert die Ausbreitung der Substanz in den Räumen und den Korridoren, dadurch wird das Risiko der Kreuz Kontamination vermieden. Die Reinigung bei Produktwechsel ist ebenfalls reduziert auf den Raum innerhalb des Isolators. Was bedeutet dies nun für den Isolator? Das Design für den Isolator muss nun neben den Anforderungen des Mitarbeiterschutzes auch den pharmazeutischen Anspruch auf cGMP erfüllen. Dies bedeutet, dass die Oberflächen reinig bar, gemäß dem geforderten PDE sein müssen. Eine Expertengruppe unter der Leitung von Herrn Richard Denk hat hierzu im Jahr 2017 über die PDA Parenteral Drug Assoziation ein Dokument verfasst und veröffentlicht, dass sich speziell mit der Reinigung von nicht produktberührten Oberflächen in Isolatoren sowie auch außerhalb von Isolatoren in Reinräumen beschäftigt. Dieses Dokument ist gemäß der PDA eines der meist heruntergeladenen Dokumente, die die PDA jemals veröffentlicht hat. Der Grund hierzu, dass es bislang keine Grenzwerte zur Reinigung für nicht produktberührte Oberflächen gab. Diese Grenzwerte sind nun Anhand der Tabelle empfohlen und betrachten zum einen den GMP und Arbeitsschutz.