

STELLUNGNAHME ZUM NEUEN ANHANG 1 DES GMP-LEITFADENS

Einsatz von Sicherheitswerkbänken für die Zubereitung von Parenteralia in Apotheken und Herstellbetrieben

Thomas Hinrichs und Michael Klein, D-Elmshorn
30.09.2022

Am 25.08.2022 wurde die finale Version des neuen Anhangs 1 des EU GMP-Leitfadens veröffentlicht [1]. Dazu wurde die Vorgängerversion [2] in Zusammenarbeit der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und des Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) vollständig überarbeitet. Einige der Änderungen haben die Frage aufgeworfen, ob Sicherheitswerkbänke gemäß den dort formulierten Anforderungen weiterhin für die aseptische, patientenindividuelle Zubereitung von Arzneimitteln genutzt werden dürfen. Die Frage beruht vor allem auf einer Feststellung in Abschnitt 4 (Premises) des neuen Anhangs, in der es heißt:

„Restricted Access Barrier-Systeme (RABS) oder Isolatoren sind vorteilhaft, um die erforderlichen Bedingungen zu gewährleisten und die mikrobielle Kontamination im Zusammenhang mit direkten menschlichen Eingriffen in der kritischen Zone zu minimieren. Ihr Einsatz sollte im Rahmen der CCS [Contamination Control Strategy] berücksichtigt werden. Alle alternativen Ansätze zum Einsatz von RABS oder Isolatoren sollten begründet werden.“

In Abschnitt 8 (Production and Sepecific Technologies) wird ergänzend angeführt:

„Wenn möglich, sollte der Einsatz von Geräten wie RABS, Isolatoren oder anderen Systemen in Betracht gezogen werden, um die Notwendigkeit kritischer Eingriffe in die Klasse A zu verringern und das Kontaminationsrisiko zu minimieren.“

Auch die Beschreibung geeigneter Barriere-Technologien im neuen EU GMP-Anhang 1 hebt speziell auf RABS und Isolatoren ab.

Bedeutet dies, dass Parenteralia-herstellende Apotheken und vergleichbare Einrichtungen zukünftig auf Isolatoren umsteigen müssen, um den gesetzlichen Anforderungen zu entsprechen?

Unser Standpunkt:

Beim EU GMP-Leitfaden [3] handelt es sich um einen Standard, mit dessen Hilfe die Produktqualität bei der industriellen Herstellung von Arzneimitteln sichergestellt werden soll. Er entspricht damit dem in seinen Anforderungen gleichlautenden PIC/S GMP Guide PE 009-16 [4]. Dies gilt auch für den inzwischen an den neuen EU GMP-Anhang 1 angeglichenen PIC/S PE 009-16 Annex 1 [5].

Der gewollte Gleichlaut beider Regelwerke ist insofern bedeutsam, als es neben den genannten und mit den EU-Richtlinien inhaltlich identischen PIC/S-Empfehlungen für die industrielle Herstellung von Sterilprodukten einen weiteren PIC/S-Standard gibt, der sich ausdrücklich von den Vorgaben für die Industrie abgrenzt. Diese Richtlinie mit der Bezeichnung PE 010-4 [6] beschreibt Anforderungen an die Herstellung von Arzneimitteln in Einrichtungen der medizinischen Versorgung. Dort hergestellte Produkte sind für die direkte Versorgung der Patienten vorgesehen. Die Voraussetzungen, auf die sich PIC/S PE 010-4 bezieht, entsprechen damit denen einer Parenteralia-zubereitenden selbstständigen Apotheke oder einer Krankenhausapotheke. Die in diesen Einrichtungen geltende Anforderungen an Geräte sind folgerichtig dem PIC/S Guide PE 010-4 zu entnehmen und nicht dem PIC/S GMP Guide PE 009-16 bzw. dem EU GMP-Leitfaden. Sie bleiben demzufolge von der Revision des Anhangs 1 unberührt.

Welche Anforderungen in Bezug auf die einzusetzenden Geräte sind zu berücksichtigen?

Im PIC/S Guide PE 010-4 heißt es dazu:

„Die Handhabung und Abfüllung von aseptisch zubereiteten Produkten [...] sollte in einer Klasse-A-Umgebung in einem Laminar-Flow-Cabinet (LFC) oder einem pharmazeutischen Überdruck-Isolator erfolgen.“

Diese Vorgaben decken sich mit den Empfehlungen der Bundesapothekerkammer, wie sie im Kommentar der entsprechenden Leitlinie [7] veröffentlicht wurden:

„Alle kritischen Arbeitsschritte müssen in einem Bereich der Reinraumklasse A (Sicherheitswerkbank/Isolator) durchgeführt werden. Für die Herstellung applikationsfertiger Parenteralia mit CMR-Eigenschaften der Kategorie 1A oder 1B muss eine Sicherheitswerkbank oder ein Isolator nach DIN 12 980 eingesetzt werden.“

In der Apothekenbetriebsordnung [8] finden sich zu diesem Aspekt der Zubereitung keine Vorgaben. Sie übernimmt in Bezug auf Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung (§ 35) aus Anhang 1 des EU GMP-Leitfadens lediglich die Definition der erforderlichen Reinraumklassen, nicht jedoch spezifische Vorgaben in Bezug auf geeignete Geräte.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln in Betrieben mit Herstellerlaubnis nach § 13 des Arzneimittelgesetzes [9] müssen die Vorgaben des EU GMP-Leitfadens umfassend beachtet werden. Aber auch hier ist der Einsatz eines Isolators nicht zwingend gefordert, wie die oben aufgeführten Zitate aus dem neue EU GMP Anhang 1 zeigen. Alternative Systeme, vornehmlich also Sicherheitswerkbänke, sind erlaubt, sofern deren Einsatz begründet ist. Dies ist auch in Herstellungsbetrieben überall dort geboten, wo die Individualität der hergestellten Arzneimittelzubereitungen eine weitgehende Automatisierung technisch und wirtschaftlich erschwert oder gar verhindert. Wie eingangs erwähnt, sind die eingesetzten Systeme zukünftig in eine übergeordnete Strategie zur Kontaminationskontrolle einzubinden, um Risiken durch eine Verunreinigung mit „Mikroorganismen, Endotoxinen/Pyrogenen und Partikeln“ zu erkennen und zu minimieren (Informationen dazu z. B. in [10] und [11]).

Fazit

Die Anforderungen des neue EU GMP Anhangs 1 zielen auf Herstellung steriler Produkte im industriellen Maßstab ab. Auf die Zubereitung steriler Arzneimittel im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs treffen diese Voraussetzungen nicht zu. Sie ist deshalb von den Änderungen nicht betroffen. Entsprechende Arbeiten können also weiterhin in einer Sicherheitswerkbank durchgeführt werden, sofern die in der Apothekenbetriebsordnung und im PIC/S Guide PE 010-4 vorgegebenen Rahmenbedingungen eingehalten werden. Auch für vergleichbare Tätigkeiten in Herstellungsbetrieben sind Sicherheitswerkbänke weiterhin das Mittel der Wahl, da sie sich meist nicht durch aufwendige, automatisierte Systeme ersetzen lassen. Der neue EU GMP Anhang 1 erkennt dies als Alternative zu geschlossenen Systemen an, verlangt aber zukünftig eine Begründung für deren Einsatz sowie die Einbindung in entsprechende CCS-Maßnahmen.


Dipl.-Ing. Thomas Hinrichs
Geschäftsführender Gesellschafter
Berner International GmbH


Michael Klein
Dipl.-Biochem. Michael Klein
Leiter Forschung
Berner International GmbH

Verweise:

- [1] 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.* Stand: 22.08.2022, https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf.
- [2] European Commission. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products.* Stand: 25.11.2008, https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2008_11_25_gmp-an1_en_0.pdf.
- [3] 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,* https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_de.
- [4] PIC/S. *Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Part I. PE 009-16 (Part I).* Stand: 01.02.2022, <https://picscheme.org/docview/4588>.
- [5] PIC/S. *Revised Annex 1 (Manufacture of sterile medicinal products) to Guide to good manufacturing practise for medicinal products.* Stand: 09.09.2022, <https://picscheme.org/docview/4737>.
- [6] PIC/S. *Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments. PE 010-4.* Stand: 01.03.2014, <https://picscheme.org/docview/3443>.
- [7] *Kommentar zur Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung. Aseptische Herstellung und Prüfung applikationsfertiger Parenteralia.* Stand der Revision: 13.11.2019, <https://www.abda.de/fuer-apotheker/qualitaetssicherung/leitlinien/leitlinien-und-arbeitshilfen/>.
- [8] *Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO).* Stand: 28.06.2022, https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/BJNR005470987.html.
- [9] *Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG).* Stand: 04.06.2022, https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/.
- [10] ECA Foundation. *ECA Task Force on Contamination Control Strategy. How to Develop and Document a Contamination Control Strategy.* Stand: 01/2022, <https://www.eca-foundation.org/news/eca-foundation-ccs-task-force-guidance.html>.
- [11] Sandle, T. (2021), *An Anatomy Of A Contamination Control Strategy For Sterile Manufacturing.* GMP Review 25(2):1-10. https://www.researchgate.net/publication/350441966_An_Anatomy_Of_A_Contamination_Control_Strategy_For_Sterile_Manufacturing.