

# FERTIGUNG VON IMMUNOLOGISCHEN TIERARZNEIMITTELN

## Grundsatz

Die Fertigung immunologischer Tierarzneimittel weist spezielle Merkmale auf, die bei der Umsetzung und Beurteilung des Qualitätssicherungssystems zugrunde gelegt werden sollten.

Aufgrund der großen Anzahl an Tierarten und den entsprechenden Pathogenen ist die Vielfalt an gefertigten Produkten sehr groß, während die Fertigungsmenge oft gering ist, wodurch sich das Arbeiten in Form von Produktionskampagnen anbietet. Zudem müssen die Produkte aufgrund der speziellen Fertigungsweise (Anzüchtungsschritte, keine Sterilisation in der Endverpackung usw.) besonders gut vor Kontamination und Kreuzkontamination geschützt werden. Besondere Beachtung erfordern auch der Umweltschutz, insbesondere wenn bei der Fertigung Pathogene oder exotische Biologika verwendet werden, sowie der Arbeitsschutz, wenn bei der Fertigung humanpathogene Biologika verwendet werden.

In Kombination mit der inhärenten Variabilität immunologischer Produkte und besonders der relativen Ineffizienz von Endproduktqualitätskontrolltests bei der Bereitstellung ausreichender Informationen zu Produkten, bedeuten diese Faktoren dass die Rolle des Qualitätssicherungssystems außerordentlich wichtig ist. Die Notwendigkeit der Kontrolle über alle der folgenden Aspekte der GHP sowie der in diesen Leitlinien erläuterten Aspekte kann nicht genug betont werden. Vor allem ist es wichtig, dass die Daten, die durch die Überwachung der verschiedenen GHP-Aspekte generiert werden (Geräte, Betriebsstätten, Produkt usw.) konsequent ausgewertet werden und so qualifizierte Entscheidungen, die zu geeigneten Maßnahmen führen, getroffen und dokumentiert werden.

## Personal

1. Das gesamte Personal (einschließlich Reinigungs- und Wartungspersonal), das in Bereichen eingesetzt wird, in denen immunologische Produkte hergestellt werden, sollte zu Hygiene und Mikrobiologie fortgebildet und informiert werden. Das Personal sollte außerdem zusätzliche Fortbildungen speziell zu den Produkten, mit denen gearbeitet wird, absolvieren.
2. Verantwortliches Personal sollte eine formale Ausbildung in mindestens einem der folgenden Felder absolviert haben: Bakteriologie, Biologie, Biometrie, Chemie, Immunologie, Medizin, Parasitologie, Pharmazie, Pharmakologie, Virologie und Veterinärmedizin; es sollte zudem über ausreichende Kenntnisse zu Umweltschutzmaßnahmen verfügen.
3. Das Personal sollte vor möglichen Infektionen mit den bei der Fertigung verwendeten Biologika geschützt werden. Im Fall von Biologika, die bekanntermaßen beim Menschen Erkrankungen verursachen, sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um eine Infektion des Personals, das mit dem Biologikum oder entsprechenden Versuchstieren arbeitet, zu verhindern.

Gegebenenfalls sollte das Personal geimpft sein und medizinischen Untersuchungen unterzogen werden.

4. Es sollten geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um zu verhindern, dass Biologika über das Personal als Träger aus dem Fertigungsbetrieb gelangen. Je nach Art des Biologikums können diese Maßnahmen z. B. vollständige Kleidungswechsel und verpflichtendes Duschen beinhalten.
5. Bei immunologischen Produkten ist das Risiko der Kontamination bzw. Kreuzkontamination durch das Personal besonders hoch.

Eine *Kontamination* durch das Personal sollte mit einer Reihe von Maßnahmen und Verfahren verhindert werden, durch die sichergestellt wird, dass während des gesamten Herstellungsprozesses angemessene Schutzkleidung getragen wird.

Eine *Kreuzkontamination* durch im Herstellungsprozess eingesetztes Personal sollte durch eine Reihe von Maßnahmen und Verfahren verhindert werden, durch die sichergestellt wird, dass das Personal nicht von einem Bereich in einen anderen gelangen kann, ohne angemessene

Vorkehrungen zum Ausschluss des Kontaminationsrisikos getroffen zu haben. Innerhalb eines Arbeitstages sollte das Personal keine Ortswechsel von einem Bereich, in dem Kontamination mit lebenden Mikroorganismen wahrscheinlich ist oder in dem Tiere gehalten werden, zu Betriebsstätten vornehmen, in denen mit anderen Produkten oder Organismen gearbeitet wird. Sind solche Ortswechsel unvermeidbar, sollte das in solche Herstellungsprozesse eingebundene Personal klar definierte Dekontaminationsverfahren befolgen, die den Wechsel von Kleidung und Schuhen sowie ggf. Duschen beinhalten.

Personal, das zur Kontrolle von Kulturen in versiegelten und oberflächendekontaminierten Behältnissen einen abgeschlossenen Bereich betritt, in dem in den vorangegangenen 12 Stunden keine Organismen in Verfahren mit offenem Kreislauf verwendet wurden, würde nicht als kontaminationsgefährdet angesehen werden, sofern es sich dabei nicht um exotische Organismen handelt.

## Betriebsstätte

6. Die Betriebsstätte sollte so konstruiert sein, dass die Risiken sowohl für das Produkt als auch für die Umwelt kontrolliert werden können.  
  
Dies kann durch die Verwendung von Containment-Bereichen, Containment-Reinräumen und Kontrollbereichen erreicht werden.
7. Lebende Biologika sollten in Containment-Bereichen verwendet werden. Die Containment-Klasse sollte von der Pathogenität des Mikroorganismus sowie seiner Klassifizierung als exotisch oder nicht exotisch abhängen (zudem gelten weitere einschlägige Rechtsvorschriften, z. B. die Richtlinien 90/219/EEG<sup>1</sup> und 90/220/EEG<sup>2</sup>).
8. Inaktivierte Biologika sollten in Reinräumen verwendet werden. Reinräume sollten auch für den Umgang mit nicht infizierten, aus multizellulären Organismen gewonnenen Zellen sowie gegebenenfalls sterilfiltrierten Medien verwendet werden.
9. Verfahren mit offenem Kreislauf, bei denen Produkte oder Bestandteile verwendet werden, die anschließend nicht sterilisiert werden, sollten in einem Laminarströmungsarbeitsbereich (Klasse A) in einem Bereich der Klasse B durchgeführt werden.
10. Andere Verfahren, bei denen lebende Biologika verwendet werden (Qualitätskontrolle, Forschungs- und Diagnose-Dienstleistungen usw.) sollten in separaten Bereichen mit angemessener Containment-Stufe durchgeführt werden, sofern Herstellungsprozesse im selben Gebäude ablaufen. Die Containment-Klasse sollte von der Pathogenität des Biologikums sowie seiner Klassifizierung als exotisch oder nicht exotisch abhängen. Bei der Durchführung von Diagnoseverfahren besteht stets das Risiko der Einschleppung von hochpathogenen Organismen. Daher sollte die Containment-Stufe hoch genug für alle derartigen Risiken sein. Containment kann auch notwendig sein, wenn in Gebäuden in unmittelbarer Nähe von Produktionsstätten Qualitätskontrollen oder andere Aktivitäten durchgeführt werden.
11. Containment-Bereiche sollten einfach zu desinfizieren sein und zudem folgende Merkmale aufweisen:
  - a) Sie sollten keine direkte Entlüftung nach außen aufweisen.
  - b) Unterdruckbelüftung: Die Luft sollte durch HEPA-Filter abgesaugt werden und darf nur unter Verwendung weiterer HEPA-Filtration und ausschließlich in denselben Bereich rezirkuliert werden (grundsätzlich würde diese Bedingung erfüllt, wenn die rezirkulierte Luft

---

<sup>1</sup> Richtlinie 98/81/EG des Rates vom 26. Oktober 1998 zur Änderung der Richtlinie 90/219/EWG über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (Amtsblatt Nr. L 330 vom 05/12/1998 S. 0013 – 0031)

<sup>2</sup> Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates – Erklärung der Kommission (Amtsblatt Nr. L 106 vom 17/04/2001 S. 0001 – 0039)

durch die normalen Zufuhr-HEPA-Filter für diesen Bereich geleitet wird). Jedoch kann die Rezirkulierung von Luft zwischen Bereichen zulässig sein, sofern sie durch zwei Abluft-HEPA-Filter geleitet wird, von denen der erste kontinuierlich auf Funktionsfähigkeit überwacht wird, und angemessene Vorkehrungen zur sicheren Entlüftung im Falle seines Versagens bestehen.

- c) Luft aus Fertigungsbereichen, in denen exotische Organismen verwendet werden, sollte durch zwei in Serie angeordnete HEPA-Filter-Einheiten entlüftet werden, und generell sollte Luft aus Produktionsbereichen nicht rezirkuliert werden.
  - d) Es sollte ein System zum Sammeln und Desinfizieren flüssiger Ableitungen geben, einschließlich kontaminiertem Kondensat aus Sterilisatoren, Biogeneratoren usw. Feste Abfälle, einschließlich Tierkadavern, sollten sachgemäß desinfiziert, sterilisiert oder verbrannt werden. Kontaminierte Filter sollten auf sichere Art und Weise entfernt werden.
  - e) Umkleidebereiche sollten für die Nutzung als Luftschleuse konstruiert und genutzt werden und erforderlichenfalls über Wasch- und Duschköglichkeiten verfügen. Luftdruckunterschiede sollten sicherstellen, dass keine Luftströme zwischen dem Arbeitsbereich und der äußeren Umgebung zustande kommen und außerhalb des Arbeitsbereichs getragene Oberbekleidung nicht kontaminiert werden kann.
  - f) Das Luftschleusensystem sollte so ausgelegt sein, dass Geräte hindurch passen und dabei keine kontaminierte Luft zwischen dem Arbeitsbereich und der äußeren Umgebung strömen kann und in der Luftschleuse kein Kontaminationsrisiko für die Geräte besteht. Die Luftschleuse sollte groß genug sein, um eine effektive Oberflächendekontamination der hindurchgeschleusten Materialien zu ermöglichen. Die Anbringung eines Zeitmessgeräts an den Schleusentüren sollte in Erwägung gezogen werden, sodass durch eine ausreichende Dauer die Effektivität des Dekontaminationsprozesses gewährleistet wird.
  - g) In vielen Fällen kann zur sicheren Beseitigung von Abfallstoffen und zum Einführen steriler Artikel ein Doppeltür-Autoklav verwendet werden.
12. Geräte-Durchreichen und Umkleideräume sollten über einen Sicherheitsmechanismus oder ein anderes sachdienliches System verfügen, das das gleichzeitige Öffnen von mehr als einer Tür verhindert. Umkleideräume sollten mit gefilterter Luft versorgt werden, die denselben Standards entspricht wie die Luft im Arbeitsbereich, und das Luftabsaugungssystem sollte unabhängig vom Arbeitsbereich den Luftaustausch sicherstellen. Geräte-Durchreichen sollten grundsätzlich genauso belüftet werden, jedoch können auch unbelüftete Durchreichen oder Durchreichen, die lediglich über eine Luftzufuhr verfügen, ebenfalls zulässig sein.
13. Herstellungsverfahren wie Zellerhaltung, Medienaufbereitung, Virusanzüchtung usw., bei denen eine Kontaminierung wahrscheinlich ist, sollten in separaten Bereichen durchgeführt werden. Beim Umgang mit Tieren und tierischen Erzeugnissen sollten geeignete Vorkehrungen getroffen werden.
14. Besonders desinfektionsresistente Biologika (z. B. sporenbildende Bakterien) sollten bis zur Inaktivierung der Biologika in separaten, speziell für diesen Zweck vorgesehenen Produktionsbereichen verarbeitet werden.
15. Mit Ausnahme von Mischvorgängen und anschließenden Abfüllvorgängen sollte in einem Bereich jeweils immer nur ein Biologikum gleichzeitig verarbeitet werden.
16. Produktionsbereiche sollten so konstruiert sein, dass eine Desinfektion mit validierten Verfahren zwischen Produktionskampagnen möglich ist.
17. Die Herstellung von Biologika darf in Kontrollbereichen erfolgen, sofern dabei vollständig abgeschlossene und hitzesterilisierte Geräte verwendet werden und sämtliche Verbindungen nach dem Herstellen und vor der Trennung ebenfalls hitzesterilisiert werden. Es kann zulässig sein, Verbindungen unter einem lokalen laminaren Luftstrom herzustellen, sofern es sich um eine kleine Anzahl handelt, geeignete aseptische Arbeitstechniken angewandt werden und kein Austrittsrisiko besteht. Die vor der Trennung der Verbindungen angewandten Sterilisationsparameter müssen für die verwendeten Organismen validiert sein. Verschiedene Produkte dürfen in verschiedenen Biogeneratoren im gleichen Bereich platziert werden, sofern kein Risiko einer unbeabsichtigten Kreuzkontamination besteht. Jedoch sollten Organismen, die

üblicherweise speziellen Containment-Anforderungen unterliegen, in Bereichen aufbewahrt werden, die ausschließlich für derartige Produkte bestimmt sind.

18. Gebäude, in denen für die Produktion bestimmte oder verwendete Tiere untergebracht werden, sollten angemessenen Containment- bzw. Reinraum-Maßnahmen unterliegen und von anderen Tierunterbringungen getrennt sein.

Gebäude, in denen für die Qualitätskontrolle mit pathogenen Biologika verwendete Tiere untergebracht werden, sollten angemessenen Containment-Maßnahmen unterliegen.

19. Der Zugang zu den Fertigungsbereichen sollte auf befugtes Personal beschränkt sein. Klare und präzise schriftliche Arbeitsverfahren sollten gegebenenfalls ausgehängt werden.
20. Die Dokumentation zu den Betriebsstätten sollte in Form eines „Plant Master File“ leicht verfügbar sein.

Das Gelände und die Gebäude des Produktionsstandorts sollten (mithilfe von Plänen und schriftlichen Erläuterungen) ausreichend detailliert beschrieben werden und die Bezeichnungen und Betriebsbedingungen sämtlicher Räume korrekt angegeben werden, einschließlich der Biologika, mit denen darin gearbeitet wird. Die Bewegungen von Menschen und Produkten sollten ebenfalls klar gekennzeichnet sein.

Die Tierarten, die in den Gebäuden oder auf dem Gelände untergebracht sind, sollten angegeben werden.

In der Nähe des Geländes durchgeführte Aktivitäten sollten ebenfalls angegeben werden.

In Plänen von Containment- bzw. Reinraum-Bereichen sollte das Belüftungssystem beschrieben werden, mit Angaben zu Luftzufuhr und -auslass, Filtern und ihren technischen Daten, der Anzahl der Luftwechsel pro Stunde und Druckgradienten. Aus ihnen sollte hervorgehen, welche Druckgradienten durch die Druckanzeige kontrolliert werden.

## Geräte

21. Geräte sollten so konstruiert und gebaut sein, dass sie die speziellen Fertigungsanforderungen des jeweiligen Produkts erfüllen.

Vor der Inbetriebnahme sollten alle Geräte qualifiziert und validiert werden und anschließend regelmäßig gewartet und validiert werden.

22. Gegebenenfalls sollten die Geräte ein angemessenes primäres Containment der Biologika gewährleisten.

Gegebenenfalls sollten die Geräte so konstruiert und gebaut sein, dass eine einfache und effektive Dekontamination bzw. Sterilisation möglich ist.

23. Geschlossene Geräte für das primäre Containment von Biologika sollten so konstruiert und gebaut sein, dass Undichtigkeit sowie die Bildung von Tröpfchen und Aerosolen verhindert wird.

Jede Gaszufuhr und jeder Gasauslass sollte so geschützt sein, dass ein angemessenes Containment ermöglicht wird, z. B. durch hydrophobe Sterilisationsfilter.

Das Einführen und Entfernen von Materialien sollte mithilfe eines sterilisierbaren geschlossenen Systems oder gegebenenfalls in einem angemessenen laminaren Luftstrom erfolgen.

24. Geräte sollten erforderlichenfalls vor der Verwendung möglichst mithilfe von unter Druck stehendem Trockendampf sterilisiert werden. Andere Verfahren können zulässig sein, wenn Dampfsterilisation aufgrund der Beschaffenheit eines Gerätes nicht verwendet werden kann. Dabei ist es wichtig, auch Einzelgeräte wie Labor-Zentrifugen und Wasserbäder einzuschließen.

Geräte, die zur Aufreinigung, Abscheidung oder Konzentrierung verwendet werden, sollten zumindest vor der Verwendung für ein anderes Produkt sterilisiert oder desinfiziert werden. Die Auswirkungen der Sterilisationsverfahren auf die Effektivität und Validität der Geräte sollten untersucht werden, um die Nutzungsdauer der Geräte zu ermitteln.

Alle Sterilisationsverfahren sollten validiert sein.

25. Die Geräte sollten so konstruiert sein, dass unterschiedliche Organismen und Produkte nicht verwechselt werden können. Leitungen, Ventile und Filter sollten gemäß ihrer Funktion bezeichnet werden.

Für infizierte und nicht infizierte Behältnisse sowie generell für verschiedene Organismen und Zellen sollten separate Brutschränke verwendet werden. Brutschränke, die mehr als einen Organismus oder Zelltyp enthalten, sind nur dann zulässig, wenn geeignete Schritte zur Abdichtung, Oberflächendekontamination und Isolierung der Behältnisse unternommen werden. Kulturgefäße usw. sollten individuell gekennzeichnet werden. Da die Reinigung und Desinfektion von Artikeln ggf. besonders schwierig sein kann, sollte sie mit besonderer Aufmerksamkeit erfolgen.

Zur Lagerung von Biologika oder Produkten verwendete Geräte sollten so konstruiert und verwendet werden, dass Verwechslungen unmöglich sind. Alle aufbewahrten Artikel sollten klar und eindeutig gekennzeichnet und in auslaufsicheren Behältnissen aufbewahrt werden. Artikel wie Zell- und Organismus-Stammkulturen sollten in speziell dafür vorgesehenen Geräten aufbewahrt werden.

26. Bestimmte Geräte, z. B. solche, die einer Temperaturregelung bedürfen, sollten mit Systemen zur Aufzeichnung bzw. Fehlermeldung ausgestattet sein.

Um Ausfälle zu vermeiden, sollte ein System der vorbeugenden Wartung zusammen mit einer Trendanalyse aufgezeichneter Daten eingesetzt werden.

27. Das Befüllen von Gefriertrocknern erfordert einen geeigneten Reinraum-/Containment-Bereich.

Das Entleeren von Gefriertrocknern kontaminiert die nähere Umgebung. Daher sollte der Reinraum für einendige Gefriertrockner dekontaminiert werden, bevor eine weitere Fertigungscharge in den Bereich eingeführt wird, sofern diese nicht dieselben Organismen enthält; Doppeltür-Gefriertrockner sollten nach jedem Zyklus sterilisiert werden, sofern sie nicht in einem Reinraum geöffnet werden.

Die Sterilisation von Gefriertrocknern sollte gemäß Punkt 24 erfolgen. Falls auf Basis von Produktionskampagnen gearbeitet wird, sollten sie mindestens nach jeder Kampagne sterilisiert werden.

## **Tiere und Tierunterbringung**

28. Grundsätzliche Anforderungen an Tierunterbringungen, -pflege und -quarantäne sind durch Richtlinie 86/609/EWG<sup>3</sup> vorgegeben.
29. Tierunterbringungen sollten von den restlichen Produktionsbereichen getrennt und zweckmäßig konstruiert sein.
30. Der Gesundheitszustand der für die Produktion verwendeten Tiere sollte definiert sein und überwacht und aufgezeichnet werden. Manche Tiere sollten gemäß den Definitionen bestimmter Monographien gehalten werden (z. B. spezifiziert pathogenfreie Bestände).
31. Tiere, Biologika und durchgeführte Tests sollten einem Identifizierungssystem unterliegen, um jegliche Verwechslungsgefahr auszuschließen und alle potenziellen Risiken zu minimieren.

## **Desinfektion – Abfallentsorgung**

32. Desinfektion bzw. Abfall- und Abwasserentsorgung können gerade bei der Fertigung von immunologischen Produkten besonders wichtig sein. Daher sollte Verfahren und Geräten zur

---

<sup>3</sup> Richtlinie 2003/65/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Juli 2003 zur Änderung der Richtlinie 86/609/EWG des Rates zur Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere (Text von Bedeutung für den EWR) (Amtsblatt Nr. L 230 vom 16/09/2003 S. 0032 - 0033)

Vermeidung von Umweltkontamination sowie ihrer Validierung bzw. Qualifizierung besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

## Produktion

33. Aufgrund der großen Vielfalt an Produkten, der oft großen Anzahl an Fertigungsschritten bei immunologischen Tierarzneimitteln und der Natur biologischer Prozesse muss der Einhaltung validierter Verfahrensabläufe, der ständigen Überwachung der Produktion bei jedem Schritt und prozessinternen Kontrollen besondere Aufmerksamkeit gelten.

Zudem sollte Ausgangsmaterialien, Medien und der Verwendung eines Saatkultursystems besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

## Ausgangsstoffe

34. Die Eignung der Ausgangsstoffe sollte in schriftlichen Spezifikationen klar definiert sein. Diese sollten Informationen zum Lieferanten, der Fertigungsverfahren, der geografischen Herkunft und der Tierart, aus der die Materialien gewonnen wurden, beinhalten.

Die Kontrollen, denen Ausgangsstoffe unterzogen werden sollen, müssen ebenfalls angegeben werden. Mikrobiologische Kontrollen sind besonders wichtig.

35. Die Untersuchungsergebnisse der Ausgangsstoffe müssen mit den Angaben übereinstimmen. Bei zeitintensiven Tests (z. B. bei Eiern aus spezifiziert pathogenfreien Beständen) ist es möglicherweise erforderlich, mit der Verarbeitung von Ausgangsstoffen bereits vor dem Vorliegen der Ergebnisse der analytischen Kontrollen zu beginnen. In diesen Fällen ist die Freigabe des Enderzeugnisses an zufriedenstellende Ergebnisse der Tests an den Ausgangsstoffen geknüpft.

36. Spezielle Aufmerksamkeit sollte der Kenntnis des Qualitätssicherungssystems des Lieferanten gelten, sodass die Eignung einer Bezugsquelle sowie der Umfang der notwendigen Qualitätskontrollen bemessen werden kann.

37. Wenn möglich sollte Erhitzen das bevorzugte Verfahren zur Sterilisation von Ausgangsstoffen sein. Ggf. können auch andere Verfahren, z. B. Bestrahlung, genutzt werden.

### *Medien*

38. Die Fähigkeit eines Mediums, das gewünschte Wachstum zu ermöglichen, sollte im Voraus sachgerecht validiert werden.

39. Medien sollten vorzugsweise in situ oder in line sterilisiert werden. Hierfür ist Erhitzen das bevorzugte Verfahren. Gase, Medien, Säuren, Basen, Entschäumungsmittel und andere Materialien, die in sterile Biogeneratoren eingeführt werden, sollten selbst steril sein.

### *Saatkultur- und Zellbanksystem*

40. Um unerwünschte Veränderungen von Eigenschaften zu vermeiden, die durch wiederholte Subkulturen oder eine große Anzahl an Generationen ausgelöst werden könnten, sollte die Produktion von immunologischen Tierarzneimitteln, die durch mikrobielle, Zell- oder Gewebekulturen oder durch Vermehrung in Embryos oder Tieren hergestellt werden, auf einem Saatkultur- bzw. Zellbanksystem basieren.

41. Die Anzahl an Generationen (Verdoppelungen, Passagen) zwischen Saatkultur bzw. Zellbank und dem Endprodukt sollte mit den Angaben in den Marktzulassungsunterlagen übereinstimmen.

42. Saatkulturen und Zellbanken sollten sachgemäß charakterisiert und auf Kontaminanten getestet werden. Es sollten Zulassungskriterien für neue Saatkulturen festgelegt werden. Saatkulturen und Zellbanken sollen so aufgebaut, gelagert und verwendet werden, dass das Risiko für Kontamination bzw. Veränderungen aller Art minimiert wird. Während des Aufbaus der Saatkultur und der Zellbank soll weder im gleichen Bereich noch von der gleichen Person anderes lebendes oder infektiöses Material (z. B. Virus- oder Zelllinien) verarbeitet werden.

43. Der Aufbau der Saatkultur und der Zellbank sollte sowohl zu deren Schutz als auch gegebenenfalls zum Schutz des Personals und der äußeren Umgebung in einem angemessenen Umfeld erfolgen.
44. Ursprung, Form und Lagerungsbedingungen der Saatkultur sollten vollständig beschrieben werden. Nachweise für die Beständigkeit und Erholung der Saatkultur sollten bereitgestellt werden. Aufbewahrungsbehältnisse sollten hermetisch verschlossen, klar gekennzeichnet und bei geeigneter Temperatur gelagert werden. Lagerbedingungen sollen angemessen überwacht werden. Es sollte ein Bestandsverzeichnis geführt und jedes Behältnis darin erfasst werden.
45. Es sollte ausschließlich befugtem Personal erlaubt sein, mit dem Material zu arbeiten, und diese Arbeit sollte unter der Aufsicht einer verantwortlichen Person durchgeführt werden. Verschiedene Saatkulturen und Zellbanken sollen so gelagert werden, dass jegliche Verwechslung bzw. Kreuzkontamination vermieden wird. Es ist wünschenswert, die Saatkulturen und Zellbanken aufzuteilen und an verschiedenen Standorten zu lagern, um das Risiko des Totalverlustes zu verringern.

#### *Arbeitsweisen*

46. Die Bildung von Tröpfchen und Schaum während des Fertigungsprozesses sollte vermieden oder minimiert werden. Zentrifugier- und Mischvorgänge, die zu Tröpfchenbildung führen können, sollten in geeigneten Containment-Bereichen oder Containment-Reinräumen durchgeführt werden, um die Übertragung lebender Organismen zu verhindern.
47. Versehentliches Auslaufen, vor allem von lebenden Organismen, muss schnell und sicher behoben werden. Validierte Dekontaminationsmaßnahmen sollten für jeden Organismus vorliegen. Sofern es sich um verschiedenen Stämme einer Bakterienart oder sehr ähnliche Viren handelt, reicht es aus, wenn das Verfahren nur für jeweils einen der Stämme/Virustypen validiert ist, es sei denn es besteht Grund zur Annahme, dass dessen Resistenz gegen das/die verwendete(n) Mittel maßgeblich von der der anderen abweicht.
48. Verfahren, bei denen Materialien wie sterile Medien, Kulturen oder Produkte transferiert werden, sollten nach Möglichkeit in vorsterilisierten, abgeschlossenen Systemen durchgeführt werden. Sollte dies nicht möglich sein, müssen Transfervorgänge durch Laminarströmungsarbeitsbereiche geschützt werden.
49. Medien und Kulturen sollten Biogeneratoren und anderen Behältnissen ausschließlich unter streng kontrollierten Bedingungen zugeführt werden, um Kontaminationen zu vermeiden. Beim Hinzufügen von Kulturen ist besonders auf korrekte Verbindungen zwischen Behältnissen zu achten.
50. Sofern erforderlich, zum Beispiel wenn sich zwei oder mehr Fermenter innerhalb eines Bereichs befinden, sollten Probenentnahme- und Zuführ-Anschlüsse sowie Verbindungen (nach dem Herstellen, vor dem Produktfluss und nochmals vor der Trennung) dampfsterilisiert werden. Unter anderen Umständen können die chemische Desinfektion von Anschlüssen und ein Laminarströmungsschutz von Verbindungen zulässig sein.
51. Geräte, Glasgeräte sowie die äußeren Oberflächen von Produktbehältnissen und ähnlicher Materialien müssen vor dem Transfer aus einem Containment-Bereich heraus mithilfe eines validierten Verfahrens (siehe 47 oben) desinfiziert werden. Die Dokumentation von Chargen kann eine besondere Herausforderung sein. Nur das für den Betrieb nach GMP-Standards absolut erforderliche Minimum sollte in den Bereich ein- und aus dem Bereich herausgeführt werden. Sofern offensichtlich kontaminiert, zum Beispiel durch Verschütten oder durch Aerosole, oder falls der betroffene Organismus exotisch ist, muss die Dokumentation sachgemäß durch eine Geräte-Durchreiche desinfiziert werden oder die Information durch Mittel wie Fotokopien oder Fax heraustransferiert werden.
52. Flüssige und feste Abfälle wie z. B. Feststoffe, die bei der Verwendung von Eiern zurückbleiben, Kulturflaschen zum einmaligen Gebrauch, unerwünschte Kulturen oder Biologika sollten möglichst vor dem Transfer aus einem Containment-Bereich heraus sterilisiert oder desinfiziert werden. Jedoch können sich in manchen Fällen auch Alternativen wie versiegelte Behältnisse oder Leitungen anbieten.

53. Artikel und Materialien, einschließlich Dokumentation, die in einen Produktionsraum eingeführt werden, sollten sorgfältig überprüft werden, um sicherzustellen, dass ausschließlich für die Produktion notwendige Artikel und Materialien eingeführt werden. Es sollte ein System bestehen, mit dem sichergestellt wird, dass Artikel und Materialien, die in einen Raum eingeführt werden, mit solchen, die aus dem Raum herausgeführt werden, abgeglichen werden, sodass innerhalb des Raums keine Ansammlungen entstehen.
54. Hitzebeständige Artikel und Materialien sollten durch eine doppelwandige Autoklave oder einen doppelwandigen Ofen in Reinraum-/Containment-Bereiche eingeführt werden. Hitzeunbeständige Artikel und Materialien sollten durch eine Luftschleuse mit verriegelbaren Türen, in der sie desinfiziert werden, eingeführt werden. Die Sterilisation von Artikeln und Materialien an einem anderen Ort ist zulässig, sofern sie doppelt verpackt und mit sachgemäßen Vorsichtsmaßnahmen durch eine Luftschleuse eingeführt werden.
55. Vorsichtsmaßnahmen müssen ergriffen werden, um jegliche Kontamination oder Verwechslung während der Inkubation zu vermeiden. Für die Reinigung und Desinfektion der Brutschränke sollte ein Standardarbeitsverfahren bestehen. Behälter in Brutschränken sollten sorgfältig und deutlich gekennzeichnet werden.
56. Mit Ausnahme von Mischvorgängen und anschließenden Abfüllvorgängen (oder wenn vollständig geschlossene Systeme verwendet werden) sollte in einem Produktionsraum jeweils immer nur ein lebendes Biologikum gleichzeitig verarbeitet werden. Produktionsräume müssen zwischen Arbeiten mit verschiedenen lebenden Biologika effektiv desinfiziert werden.
57. Produkte sollten durch das Hinzufügen eines Inaktivators in Kombination mit ausreichendem Schütteln inaktiviert werden. Sofern das Gefäß nicht die passende Größe und Form besitzt, um durch Umdrehen und Schütteln sämtliche inneren Oberflächen mit der Endkultur-Inaktivator-Mischung zu benetzen, sollte die Mischung anschließend in ein weiteres steriles Gefäß umgefüllt werden.
58. Gefäße, die inaktivierte Produkte enthalten, sollten nicht in Bereichen, die lebende Biologika enthalten, geöffnet werden oder Proben daraus entnommen werden. Sämtliche anschließenden Verarbeitungsschritte von inaktivierten Produkten sollten in Reinraum-Bereichen der Klasse A-B oder in abgeschlossenen, speziell für inaktivierte Produkte vorgesehenen Geräten vorgenommen werden.
59. Besondere Sorgfalt sollte der Validierung der Verfahren zur Sterilisation, Desinfektion, Virusentfernung und Inaktivierung gelten.
60. Das Abfüllen sollte schnellstmöglich nach der Produktion erfolgen. Behälter, die Massengut zum Abfüllen enthalten, sollten versiegelt, sachgemäß gekennzeichnet und unter festgelegten Temperaturbedingungen gelagert werden.
61. Es sollte ein System zur Gewährleistung der Unversehrtheit und Dichtigkeit der Behälter nach dem Befüllen bestehen.
62. Fläschchen, die lebende Biologika enthalten, müssen auf eine Art und Weise verschlossen werden, die eine Kontamination anderer Produkte und das Entweichen des lebenden Biologikums in andere Bereiche und die äußere Umwelt verhindert.
63. Aus verschiedensten Gründen kann es zwischen dem Befüllen der Endbehälter und ihrer Etikettierung und Verpackung zu Verzögerungen kommen. Es sollten Verfahren für die Lagerung von noch nicht etikettierten Behältern festgelegt werden, die Verwechslungen verhindern und sachgemäße Lagerbedingungen gewährleisten. Besondere Aufmerksamkeit sollte der Lagerung von hitzeunbeständigen sowie photosensitiven Produkten gelten. Lagertemperaturen sollten festgelegt werden.
64. Für jeden Produktionsschritt sollte der Produktertrag mit dem vom entsprechenden Prozess erwarteten abgeglichen werden. Wesentliche Abweichungen sollten untersucht werden.

## Qualitätskontrolle

65. Inprozesskontrollen spielen eine besonders wichtige Rolle bei der Gewährleistung einer gleichbleibenden Qualität von biologischen Arzneimitteln. Kontrollen, die für die Qualität



entscheidend sind (z. B. Virusentfernung), die aber nicht am Endprodukt vorgenommen werden können, sollten während einer geeigneten Produktionsphase vorgenommen werden.

66. Es kann notwendig sein, Proben von Zwischenprodukten in geeigneten Mengen und unter sachgemäßen Lagerbedingungen zurückzuhalten, um eine Wiederholung oder Bestätigung einer Chargenkontrolle zu ermöglichen.
67. Es kann zudem notwendig sein, Daten während des gesamten Produktionsprozesses kontinuierlich zu überwachen, zum Beispiel die physikalischen Parameter bei der Fermentierung.
68. Die kontinuierliche Kultivierung von biologischen Produkten ist gängige Praxis, und den für dieses Produktionsverfahren geltenden Qualitätskontrollanforderungen sollte besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.