

Contamination Control Strategy ist einfacher, als Sie denken

Quelle: GMP-BERATER, Kapitel 12.B Kontaminationskontrollstrategie | Contamination Control Strategy (CCS)

Definition

„Eine geplante Reihe von Kontrollen für Mikroorganismen, Endotoxine/Pyrogene und Partikel, die aus dem aktuellen Produkt- und Prozessverständnis abgeleitet sind und die Prozessleistung und Produktqualität sicherstellen. Die Kontrollen können Parameter und Attribute in Bezug auf Wirkstoff-, Hilfsstoff- und Arzneimittelmaterialien und -komponenten, Betriebsbedingungen der Anlage und Ausrüstung, Inprozesskontrollen, Spezifikationen des Endprodukts sowie die zugehörigen Methoden für Monitoring und Kontrolle sowie deren Häufigkeiten einschließen.“

Quelle: EU-GMP-Leitfaden Annex 1, Glossar

Matrix CCS-Bereiche

Die Matrix ist wie folgt zu lesen:

In der linken Spalte sind die 16 Punkte gemäß Kapitel 2.5 gelistet, die in der CCS berücksichtigt werden sollen. In den angrenzenden Spalten können Sie sehen, in welchen Kapiteln des Annex 1 hierzu entsprechende Ausführungen enthalten sind, wobei die Matrix keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

	Annex 1 Kapitel						
	4. Räumlichkeiten	5. Ausrüstung	6. Betriebsmittel	7. Personal	8. Produktion	9. Monitoring	10. Qualitätskontrolle
gem. Annex 1 Kapitel 2.5							
i. Anlagen- & Prozessdesign	X	X	X	X	X		X
ii. Räumlichkeiten und Ausrüstung	X	X		X	X	X	
iii. Personal				X		X	X
iv. Betriebsmittel		X	X		X	X	X
v. Rohstoffkontrolle (Musterzug), In-Prozess-Kontrollen			X		X	X	X
vi. Produktbehälter und Verschlüsse		X			X	X	X
vii. Freigegebene Lieferanten	X	X	X	X	X		X
viii. Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten	X			X	X		X
ix. Risikobewertung des Prozesses	X	X	X		X	X	X
x. Prozessvalidierung		X	X	X	X	X	X
xi. Validierung von Sterilisationsverfahren		X	X		X	X	X
xii. Vorbeugende Instandhaltung und Wartung	X	X	X		X		X
xiii. Reinigung und Desinfektion	X	X	X		X	X	X
xiv. Monitoring-Systeme	X	X		X	X	X	X
xv. Ursachenanalyse inkl. CAPA – Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen	X	X		X	X	X	X
xvi. Kontinuierlicher Verbesserungsprozess	X	X	X	X	X	X	X

Die im Annex 1 genannten 16 Punkte sind bei Bedarf in Anzahl und Umfang zu erweitern. In Abhängigkeit der spezifischen Kontaminationskontrollmaßnahmen ist eine detailliertere Betrachtung und Erweiterung der zu berücksichtigenden Faktoren notwendig. Weitere Punkte können z. B. Schädlingsbekämpfung oder Virussicherheit sein.

Bestandteile einer CCS nach Annex 1, Kapitel 2.5

i. Auslegung von Anlagen und Prozessen

Für die Auslegung von Anlagen, Räumen und Prozessen sind die grundlegenden Konzepte in übergeordneten und als erstes zu erstellenden GMP-Dokumenten zu finden. Der Punkt i beinhaltet Themen/Dokumente, die später nochmals (in größerer Detailtiefe) vorkommen. Hierzu zählen z. B.:

- Reinraum: Zonenkonzept, Druckzonenplan, Druckkaskade
- VMP, Qualifizierung der Gewerke, Anlagen und Systeme (DQ, IQ, OQ, PQ), Änderungen an Geräten und Prozessen, Austausch („like-for-like“, neue/andere Geräte)
- Anlagen, Equipment, Produktionslinien (Zusammensetzung, Umgebung, Standort), Schleusen, Durchreichen
- Personal-, Materialfluss, Lüftungssystem, Filter (Vorfilter, HEPA-Filter), CIP-System, Reinstmedien (z. B. Wasser, Dampf, Gase)
- Prozessbeschreibung, Prozessfluss

ii. Räumlichkeiten und Ausrüstung

HVAC & Containment

- **Reinräume:** Zonenkonzept, Reinheitsklassen, Reinraumdesign, Druckzonenplan, Personal-/Materialschleusen (Design), Durchreichen, Separates Ein-/Ausschleusen (Kreuzkontamination)
- **Lüftungsanlagen:** Druckkaskaden, Differenzdrücke, Soll-, Limit-, Informations-, Alarmwerte (Verzögerung, Kritikalität), Luftströmung (unidirektional, turbulenzarme Verdrängung, Verdünnung), Luftwechselrate
- Luftversorgung über Endständige **HEPA-Filter:** Filterlecktest, visuelle Kontrolle, Partikelmonitoring-Trends, Austauschfrequenz
- Einsatz von **Barriere-Systemen** (Restricted Access Barrier Systems (RABS), Isolator, Sicherheitswerkbank), Dekontaminationskonzept, Handschuhe (visuelle Kontrolle, Integritätstest, Austauschfrequenz), Isolator (Über-/Unterdruck, Integritätstest)
- **Reinigungs-, Desinfektions- und Dekontaminationsprozesse** der Reinräume, Schleusen/Durchreichen (Wisch-, Sprühdesinfektion, Begasung, Bestrahlung). Gewidmete Reinigungsgeräte für jede Reinheitsklasse („dedicated equipment“).
- Festlegung und Kontrolle der **maximalen Personenanzahl** in den jeweiligen Reinheitsklassen (RHK) entsprechend den Prozessanforderungen bei Herstellung, Monitoring, Rüstung, Wartung, Instandhaltung
- Physikalische und mikrobiologische Bedingungen: **Normkonforme (Re-)Qualifizierung** nach EN ISO 14644 und 17141 (Frequenz, Historie, Trendanalysen)
- Requalifizierungsstrategie in der Routine, nach Betriebsabschaltung („shut-down“, nach Instandhaltung/Wartung, nach Filtertausch)

Equipment

- **Geräte und Produktionsanlagen:** Beurteilung der Qualifizierungsrelevanz (Folgeabschätzung), sowie der entsprechenden Qualifizierungsdokumente aus den DQ/IQ/OQ/PQ-Phasen
- **Kalibrierung, Wartung und Instandhaltung:** Pläne für Durchführung, relevante Standardarbeitsanweisungen inkl. (Wieder-)Inbetriebnahme, Vorgehen bei ungeplantem Stillstand bzw. Ausfall von Anlagen
- **Reinigung, Desinfektion, Sterilisation und Depyrogenisierung** von Anlagen, Geräten und Komponenten erfolgt gem. validierter Verfahren (CIP/SIP, COP, Reinigungs- und Desinfektionsgeräte (RDG), manuell). Zusammenstellung der Reinigungs- und Dekontaminationsverfahren inkl. Medien, Abreicherung, Frequenz. Aktuelle Liste der regelmäßig durchzuführenden Revalidierungen sowie die Arbeitsanweisungen für die Revalidierungsprozesse (z. B. „worst-case“-Ansatz, Einsatz von Bioindikatoren, Probenahme, Auswertung)
- **Anlagen- und gerätespezifische Auslegung,** Parameter (z. B. Druck, Temperatur, Gewicht, Durchfluss, pH-Wert, Leitfähigkeit), Instrumentierung, R&I-Schemata
- Einsatz und **Integrität** von **Single Use Systems (SUS)**, aseptischen Verbindungen, Rapid Transfer Port (RTP)-Systemen
- **Monitoring und Alarmierung,** Überschreitung von Sollwerten (Limit, Spezifikation), Festlegung von Informations-, Warn- und Aktionswerten, Rationale zu Verzögerungen von Alarmen, Beurteilung der Kritikalität gem. Prozessvalidierung

iii. Personal

- **Umkleidekonzept** (Personal, Besucher, Technik) für jede RHK, Tragen von Masken und Handschuhen
- **Hygiene**, Mikrobiologie, Verhalten im Reinraum (Schulung, Training)
- **Monitoring**, Eingangskontrollen, Personalqualifikation, Disqualifizierungskriterien (historische Daten, Trends, OOS-Resultate, Überschreitung von Aktions- und Warnlimit)
- **Aseptische Arbeitsweise/Techniken**, (un-)geplante Eingriffe, Simulation während Aseptischer Prozess-Simulation (APS)
- Verwendung von elektronischen Geräten in den RHK

iv. Betriebsmittel / Reinstmedien

- Betriebsmittel, die entweder produktberührende Oberflächen erreichen, mit dem Produkt in Kontakt kommen oder Bestandteil des Produkts sind:
 - **Wasser- und Dampfsysteme**, z. B. Aqua Purificata (AP), Water for Injection (WFI), Reindampf, Reinstdampf („clean steam“)
 - **Gase** (Druckluft, Stickstoff, usw.)
 - **Probenzug** von Reinstmedien
- Qualifizierungsdokumente aus den DQ-, IQ-, OQ-, PQ-Phasen:
 - **Technische Parameter**: z. B. Flussrichtung, Gefälle, Steigung, Durchmesser, Material, Länge, Volumen, Fließgeschwindigkeit
 - **Prozess-Parameter**: z. B. Druck-Temperatur für Sattedampfbedingung
 - **Qualität**: z. B. Chemie, Mikrobiologie (aerobe, anaerobe Keime, Endotoxine), Fremdpartikel (Partikel, Fasern), TOC, Leitfähigkeit
- **Systemdetails**: Auslegung (z. B. 3D-Regel, Ventile, Dichtungen, Abfluss, Filter), Erzeugung, Loop, Lagertank, Parameter (z. B. Druck, Temperatur, Total Organic Carbon (TOC), nicht kondensierbare Gase), Entnahmestellen („points of use“), Probenahmestellen („sample points“)
- Programm für **Monitoring**: Repräsentative Probenahme (Anzahl, Frequenz, Intervall, „worst case“-Probenahmestellen)
- Programm für **Wartung**: Wartungspläne und entsprechende Arbeitsanweisungen inkl. anschließender Inbetriebnahme (z. B. (Selbst-) Sanitisierung, validierte Stillstandszeit)

v. Rohstoffkontrolle (Musterzug), In-Prozess-Kontrollen

- **Startmaterialien** (z. B. Rohstoffe, Wirkstoffe (API), Hilfsstoffe, Single Use Systems (SUS)): Lieferantenqualifizierung, Zertifikate, Transport, Musterzug (steril, partikelfrei), Lagerung, Spezifikationen, Testumfang, Rohstofffreigabe, Historie, Trending, Parametrische Freigabe (parametric release)
- **In-Prozess Kontrollen (IPC)**:
 - Parameter gem. Herstellprozess (Produkte, Reinstmedien), Spezifikation und Kontrollstrategie
 - Probennahme (z. B. Bioburden vor Sterilisation (Lösungsmittel, Lösungen, Gase), on-line Messung (z. B. TOC, Leitfähigkeit, pH)
 - Historie, Trend, Parametrische Freigabe
- **Primärpackmittel**:
 - aus Glas (z. B. Vial, Spritzen, Karpulen)
 - aus Metall (z. B. Kannen)
 - aus Kunststoff (z. B. PE-Säcke bzw. Polymergranulat, -folie bei Form-Fill-Seal (FFS) / Blow-Fill-Seal (BFS))

vi. Produktbehälter und -verschlüsse

- Primärpackmittel: physikalischer und mikrobiologischer Dichtheitstest (*Container Closure and Package Integrity Test*)
- Sterilisation und Depyrogenisierung

vii. Zugelassene Lieferanten

- Lieferantenqualifizierung, Zertifikate, Auditwesen
- Transport und Lagerbedingungen (GDP)

viii. Verwaltung ausgelagerter Tätigkeiten

- Lieferantenqualifizierung für Schlüsselkomponenten/-material
- Rohstoffe, Hilfsstoffe: Analysen (z. B. Schwermetalle, Mikrobiologie) und Kontrolle (Datenblatt, visuell) vor Einsatz gem. definierter Spezifikationen
- eingekaufte Dienstleistungen von qualifizierten Lieferanten: z. B. Sterilisation von Reinraumkleidung, Schädlingsbekämpfung (Pest Control), Reinigungsdienst

ix. Risikobewertung des Prozesses

- Abweichungsmanagement
- Änderungskontrolle
- Risikoanalysen

x. Prozessvalidierung

- **Produktspezifisch** (Produktgruppierung (*Bracketing*) und entsprechend den Prozessschritten:
 - Herstellungsprozess: physikalisch / chemisch / biologisch
 - Herstellungsschritt: Abfüllung (Filling), Verpackung (Packaging), Etikettierung (Labelling) inkl. Bilanzierung (Label reconciliation)
 - Produkt-Komponenten: Bioburden-Test von Lösungen, Lösungsmittel, Prozessgasen vor Sterilfiltration
- **Rohstoffe, Startmaterialien, SUS** (z. B. Lieferantenqualifizierung, Annahme, Identifizierung, Freigabe zur Verwendung)
- **Anlage, Geräte, Herstellungslinie** (z. B. Line clearance nach Reinigung, Wartung, Sterilisation, Rüstung, Freigabe zur Produktion)
- **Qualifizierung der Reinnräume:**
 - physikalische Bedingungen (z. B. Filterintegritätstest, Reinraumklassifizierung, Luftgeschwindigkeit, Differenzdruck)
 - mikrobiologische Bedingungen: Hefen, Pilze, aerobe und anaerobe Mikroorganismen
- **Environmental Monitoring der Reinnräume:**
 - physikalische Parameter (z. B. Über-/Unterdruck im Reinraum, Druckkaskade, Temperatur, relative Feuchtigkeit, Fremdpartikel)
 - mikrobiologische Parameter (z. B. passive/aktive Luftkeimsammlung, Abklatsche (Oberflächen/Handschuhe))
- **Prozessschritte** (z. B. Lösung, Sterilfiltration, Lyophilisation, Isolierung, Trocknung, Formulierung, Abfüllung, visuelle Inspektion, Verpackung)
- **Kontrollen** (Monitoring, IPC, QC) von z. B. Reinraumumgebung, Prozessparameter, Reinigung, Sterilisation, Lagerung, Personal inkl. Schulung und Qualifizierung, Verwendung alternativer/schneller Auswertungsmethoden in der Mikrobiologie (Rapid Microbiological Methods, RMM)
- **Simulationsläufe:** APS (Aseptic Process Simulations, i.e. *solid/liquid Media Fill* inkl. Akzeptanzkriterien), Batch-/Kampagnenbetrieb
- **Verwendung von SUS** (z. B. Lieferantenqualifizierung, L&E, Adsorption von Desinfektions-/Dekontaminationsmitteln bzw. Produkt, Verpackung geeignet für den Einschleuseprozess (Mehrfachverpackung, Integrität, Sterilität der Primärverpackung, Bildung von Fremdpartikeln beim Öffnen))
- Einsatz von **BFS- und FFS-Technologie:** Bioburden/Endotoxine Probennahme, EM, intrinsische Partikelbelastung

xi. Validierung von Sterilisationsverfahren

- **SIP-Systeme:** Dampf-, Heißluft-, Begasungssterilisation
 - Sterilisation der **Produktionslinie** (in-line), Frequenz, Chargen-/Kampagnen-/Jahresweise
 - Sterilisation im **Autoklaven** (z. B. Primärpackmittel, Instrumente)
 - Sterilisation und Depyrogenisierung im **Hitzesterilisationstunnel**
 - Sterilisation des Isolators bzw. der Materialdurchreiche durch **Begasung** (z. B. mit Wasserstoffperoxid (H₂O₂), Formaldehyd (HCHO), Ethylenoxid (Et₂O))
- Sterilisation durch **Bestrahlung** (z. B. hitze-empfindliche Güter, SUS, Hilfsstoffe).
- **Sterilisationslogik** (z. B. 30 min bei > 121,1 °C, Abbruchkriterien), Routinesterilisation und „worst case“-Ansatz bei Sterilisationsvalidierung, Verwendung des F0-Prinzips, Zyklusentwicklung, Einsatz von entsprechenden Bioindikatoren (z. B. *Geobacillus stearothermophilus*) bei der (Re-)Qualifizierung
- *Line clearance*, definierte und validierte Beladungsarten (z. B. Autoklav, Hitzesterilisationstunnel, Durchreiche, Isolator), Verteilung der Thermosonden und Bioindikatoren, Akzeptanzkriterien
- Endsterilisation des Produkts
- **Sterilfiltration** von Flüssigkeiten und Gasen über 0,2 µm Sterilfilter:
 - Filtervalidierung (z. B. L&E Studien, Adsorption, Bakterienretentionstest (*Brevundimonas diminuta*), physikalischer Integritätstest der Sterilfilter (in-line, off-line, Testprinzip)
 - Einsatz von Vorfilter(n) (Bioburdenreduktion), Verwendung eines zweiten Sterilfilters (Risikominimierung)
 - Einsatz der Sterilfilter (*single/multiple-use*), Standzeiten, Einsatzdauer (Kampagnenherstellung), Filterwechsel (Umgebung RHK C, Personalschulung), Simulation bei APS
 - Durchführung des Integritätstest vor/nach der Filtersterilisation, vor/nach Produktfiltration, insbesondere des PUPSIT

xii. Vorbeugende Instandhaltung und Wartung

- Instandhaltungs-, Wartungs-, Kalibrierungsprogramm
- Gerätespezifische Instandhaltungs-, Wartungs-, Kalibrierungspläne
- Wartungs- Rüstzeit
- Kalibrierung, Eichung

xiii. Reinigung und Desinfektion

- Reinraum, Schleusen, Durchreichen, Barrier-Systeme: Methode, Prozessbeschreibung, Frequenz (Zeit-, Produkt-, Prozessabhängigkeit)
- Reinigung/Desinfektionsmittel: Herstellung, Validierung der Methode (Konzentration, Einwirkzeit), Einsatzdauer, Wechselfrequenz (Vermeidung von Resistenzbildung), Einsatz sporizider Mittel, Schulung des Personals, Lieferantenqualifizierung, Eingangskontrolle bei zugekauften Desinfektionsmitteln
- Anlagen: Kampagnen- und Chargen-Produktion, Reinigungsvalidierung (CIP-System, RDG, manuell), Validierung von Standzeiten (dirty hold time, clean hold time, etc.)
- RDG (Waschmaschinen, Waschautoklaven): Methode, Frequenz, Abreicherungsstudien (Endotoxine, Fremdpartikel)

xiv. Monitoringsysteme

- **Environmental Monitoring der Reinräume:**

Normkonforme Qualifizierung/periodische Requalifizierung der Reinräume (z. B. Filterintegritätstest, Reinraumklassifizierung, Luftgeschwindigkeit, Differenzdruck, Mikrobiologie), Festlegung von Messpunkten, Durchführung und Frequenz (on-line/manual sampling) gem. Risikoanalysen (Personal-/Materialfluss, Anlagenspezifikation) sowie Erkenntnisse aus der Strömungsvisualisierung, Routine-Monitoring-Programm, Berichterstellung

 - physikalische Parameter (z. B. Überdruck, Druckkaskade, Temperatur, rel. Feuchtigkeit, Fremdpartikel)
 - mikrobiologische Parameter (z. B. passive/aktive Luftkeimsammlung, Abklatsche (Oberflächen/Handschuhe), Hefen, Pilze, aerobe/anaerobe Mikroorganismen)
- Validierung der mikrobiologischen Messmethoden anhand Standard-Mikroorganismen und Hauskeim(en) bzgl. Wachstumsfähigkeit/Fertilität, Wiederfindungsrate, Effektivität der Desinfektionsmittel, Bildung von Resistenzen

- Definition der Warn- und Aktionsgrenzen insbesondere für nicht festgelegte Werte der Partikelbestimmung basierend auf den Messwerten aus der Initialqualifizierung bzw. auf den historischen Trends
- Prozessbedingte Einschränkungen (z. B. Pulverabfüllung, besondere Sicherheitsanforderungen) und spezifische Anpassung bei der Durchführung des Umgebungsmonitorings (z. B. intermittierende Partikelmessung, erhöhte Frequenz mikrobiologischer Messungen)
- Einsatz neuer mikrobiologischer Messmethoden
- **Environmental Monitoring des Personals:**
verstärkt für die RHK A und B, insbesondere bei manuellen und aseptischen Tätigkeiten
- **Monitoring von Produkt-Komponenten:**
Bioburden-Test von Lösungen, Lösungsmitteln, Prozessgasen vor Sterilfiltration
- **Environmental Monitoring des Prozesses:**
anhand von Prozesssimulationsläufen (APS / *Aseptic Process Simulations, i.e. solid/liquid Media Fill*) inkl. Akzeptanzkriterien
- Risikobetrachtung des aseptischen/sterilen Prozesses, Liste der geplanten Eingriffe, Frequenz der APS, Validierung der Sterilhaltezeiten (z. B. nach Durchführung der Sterilisation und der aseptischen Zusammensetzung der Anlage, nach Produktionsstart für den Batch-/Kampagnenbetrieb) für z. B. Herstellungslinie, Anlage, Barriere-System für Abfüllung
- Kriterien für die Anzahl der abzufüllenden Primärgebinde, der Anzahl von Ausscheidung und Invalidierungen
- EM überwacht die Effektivität der Kontrollelemente

xv. Ursachenanalyse inkl. CAPA – Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen

- Kontrolle des Produktes (u. a. Sterilitätstest)
- Prozessabweichung, OOE/OOS-Resultate in Routineproduktion/Requalifizierung/Validierung, Freigabeanalytik
- QM-System gemäß ICH Guideline Q10
- Aufrechterhaltung von GMP-Anforderungen (Abweichungen, Untersuchungen, Risikomanagement, Change Control)
- Prozessmonitoring: Nährmedienabfüllung, IPC, QC, APS

xvi. Kontinuierlicher Verbesserungsprozess (KVP)

- Prozessdokumentation (z. B. Chargenprotokoll, Eingriffe)
- KVP: Abweichungen, Trending, Ursachenanalyse, Monitoring, Effektivität der CAPA-Maßnahmen
- *QA Oversight* (regelmäßige Überprüfung von Prozessen, Personal und Anlagen, um das Kontaminationsrisiko zu verringern)

xvii. Pest Control

- Gebäudeschutzmaßnahmen, Fallen, Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen, Frequenz inkl. Anordnung
- Einfluss auf Produkte, Packmittel oder Rohstoffe
- Auswertung, Dokumentation

xviii. Virussicherheit

- Rohstoffauswahl, Wareneingangstest, Identifizierung von Adventiv-Agenzien
- Maßnahmen zur Reduktion einer Viruskontamination (z. B. High Temperature Short Time (HTST)-Pasteurisierung, Virus-Filtration, Rohstoffe nicht-tierischen Ursprungs, Einsatz virusresistenter Zelllinien)