ADCs: Anforderungen an GMP und Arbeitsschutz

Herausforderungen durch eine neue Generation hochaktiver pharmazeutischer Produkte zur Behandlung von Krebs

Richard Denk • SKAN AG, Allschwil
Dr. Andreas Flückiger • F. Hoffmann-La Roche AG, Basel

Korrespondenz: Richard Denk, Leiter Vertrieb Containment, SKAN AG, Binningerstrasse 116, CH-4123 Allschwil;
e-mail: richard.denk@skan.ch

Zusammenfassung

Antibody Drug Conjugates (ADCs) sind eine neue Generation hochaktiver pharmazeutischer Produkte, die unter anderem auch zur gezielten Behandlung von Krebs eingesetzt werden. Die meisten dieser ADCs erfordern aus Gründen des Arbeitsschutzes ein Containment im 2- oder 3-stelligen ng/m^3-Bereich.
Die Herstellung von ADCs ist eine neue Herausforderung speziell in der aseptischen Produktion. Isolatoren werden dort als Produktschutz bereits seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt. Diese Isolatoren sollen aber auch einen aktiven Mitarbeiterschutz gewähren. Ein Widerspruch? Der erste Eindruck sagt „Ja". Einerseits muss der aseptische Prozess gemäß Anforderungen von Good Manufacturing Practice (GMP) im Überdruck betrieben werden, andererseits stehen Personenschutzisolatoren typischerweise im Unterdruck, um zu verhindern, dass die gefährliche Substanz austritt. Durch spezielle Abdichtungen am Isolator, innovative Filtertechnik und ein durchdachtes Druckstufenkonzept mit aktiven Mouseholes können sowohl Produkt- als auch Personenschutz erreicht werden.

Key Words

- Antibody Drug Conjugates
- Containment
- Isolator
- hochaktive APIs
- active mousehole
- FiPa-Filterkassette

1. Einführung: Was sind ADCs und was macht diese so gefährlich?

Antibody Drug Conjugates (ADCs) sind Makromoleküle, die typischerweise aus einem monoklonalen Antikörper (monoclonal antibody, MaB) verbunden mit mehreren Molekülen einer kleinmolekularen antineoplastischen Substanz bestehen. Diese kleinmolekularen antineoplastischen Substanzen werden auch als „Toxine", „Warheads" oder „Payload" bezeichnet. Die Verbindung des MaB mit der antineoplastischen Substanz wird durch einen Linker sichergestellt. Die Aufgabe des MaB in diesen ADCs ist es, die „Payload" gezielt an den Tumor zu bringen, sodass möglichst wenig Schaden im gesunden Gewebe entsteht. Der Linker soll ein vorzeitiges Abspalten der Payload

Autoren

Richard Denk

Richard Denk arbeitet bei der Firma SKAN AG mit Sitz in Allschwil CH als Leiter Vertrieb Containment. Er gründete 2008 die Containment-Expertengruppe der ISPE D/A/CH, die im November 2015 das Containment Handbuch publiziert hat. Weiterhin ist er Autor beim Maas & Peither GMP-Verlag zum Thema Containment und Hygienic Design sowie einer der Autoren des ISPE Oral Solid Dosage Baseline Guide. Seit fast 20 Jahren beschäftigt er sich mit der Herstellung hochaktiver/hochgefährlicher Substanzen und hat hierzu auch die Containment-Pyramide entwickelt.

Dr. Andreas Flückiger

Dr. Andreas Flückiger, von Haus aus Internist und Arbeitsmediziner, leitet seit über 30 Jahren den Bereich Gesundheitsschutz bei Hoffmann-La Roche. In seinen Verantwortungsbereich fallen u.a. die Arbeitstoxikologie und die Arbeitshygiene. Daher befasst er sich intensiv mit dem Setzen von Grenzwerten für den Arbeitsschutz und die Anlagenreinigung sowie mit Fragen von Containment-Lösungen. Er ist Mitglied zahlreicher internationaler Fachgesellschaften und Arbeitsgruppen.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

vom MaB vor Eintreffen im Tumor verhindern.

In der Forschung und Entwicklung befinden sich auch ADCs, bei denen das kleine Molekül (z.B. ein Antibiotikum) keine antineoplastische Wirkung hat. Diese Konjugate sind dann auch in der Regel weniger toxisch als jene gegen Krebs. Man wird also in Zukunft fragen müssen, was im Einzelfall genau die „Drug" im ADC ist. Die Forschung arbeitet ebenfalls an Konstrukten, bei denen MaBs oder Teile davon mit hochaktiven anderen Proteinen oder mit Peptiden (z.B. Cytokinen) verbunden werden. Diese Konstrukte werden typischerweise nicht ADCs, sondern Fusionsproteine genannt, können aber genau so toxisch sein wie ADCs. Des Weiteren gibt es natürlich Peptide, Polypeptide und Proteine wie z.B. Interleukine, die ebenfalls den Makromolekülen zugerechnet werden, aber weder ADCs noch Fusionsproteine sind und dennoch eine vergleichbar hohe biologische Aktivität aufweisen.

Dank der Spezifität des MaB binden sich antineoplastische ADCs selektiv an die Krebszelle, werden dort inkorporiert, die Verbindung zwischen MaB und Toxin durch den Linker wird gespalten und die Payload kann ihre Wirkung entfalten. Durch diesen Mechanismus kann die Belastung des gesamten Körpers mit dem Krebsmittel gering gehalten werden, was die Verträglichkeit stark verbessert.

Inzwischen können als Payloads auch Moleküle eingesetzt werden, die schon lange bekannt waren, aber als konventionelle Therapie, d.h. als ungebundene kleine Moleküle, zu toxisch waren. Zu diesen Molekülen gehören etwa die Maytansinoide oder Auristatine.

Die Herstellung von ADCs geschieht in 3 Hauptschritten: fermentative Herstellung des MaB, Herstellung des Warhead und Vereinigung der beiden Elemente (Konjugation) zum ADC. Der Linker wird separat hergestellt und vor der Konjugation entweder an den Warhead oder an den MaB gekoppelt. Bei der Konjugation wird in der Regel jeder MaB mit einigen wenigen Toxinmolekülen beladen. Nach der Konjugation, auf die einige Trennverfahren folgen, liegt die fertige parenterale Lösung vor. Diese wird vor der Abfüllung nur noch ein- oder mehrmals sterilfiltriert und kommt als Lösung oder als Lyophilisat auf den Markt.

Die biologische Aktivität der MaBs ist in der Regel gering. Der Herstellungsprozess ist technisch und bezüglich Aseptik heikel, aber es existieren keine nennenswerten Arbeitsschutzprobleme.

Viele der in den ADCs verwendeten kleinen antineoplastischen Moleküle sind biologisch extrem wirksam. Sie haben oft Occupational Exposure Limits (OELs – Arbeitsplatzgrenzwert) im einstelligen ng/m^3-Bereich, manchmal sogar darunter. Weil die MaBs die Toxine gezielt in den Tumor bringen, ist der Mengenbedarf aber typischerweise gering. Die Ansatzgröße bewegt sich auch im kommerziellen Maßstab oft im Bereich von einigen Dutzend Gramm bis maximal wenigen Kilogramm.

Bei der Konjugation werden noch kleinere Mengen von Toxin eingesetzt, d.h. aus einem Batch Toxin können mehrere Ansätze Konjugat (ADC) hergestellt werden. Der Konjugationsschritt führt zu einer Verdünnung der Toxinmoleküle, woraus eine Reduktion der Toxizität des zu handhabenden Materials resultiert. Ein ADC-Molekül enthält typischerweise nur wenige Prozent Toxinanteil. Das bedeutet: Die OELs der ADCs liegen deutlich höher als jener der unverdünnten Toxine, aber dennoch oft immer noch im Bereich zwischen 50 ng/m^3 und 1 µg/m^3. Die parenterale Lösung besteht zudem hauptsächlich aus Wasser; der ADC-Gehalt in der Lösung liegt also deutlich unter 10 %. Wird die Lösung lyophilisiert, so muss davon ausgegangen werden, dass der ADC-Gehalt im Lyophilisat etwa um den Faktor 10 höher ausfällt als jener in der rekonstituierten Lösung. Diese Verdünnungs- und Konzentrationseffekte haben natürlich Auswirkungen auf die Toxizität des zu handhabenden Materials und müssen entsprechend bei der Festlegung des notwendigen Containment berücksichtigt werden.

2. Geeignetes Containment zur Erreichung des geforderten Grenzwertes von 50 ng/m^3

Was bedeutet es, über einen Grenzwert von 50 ng/m^3 zu sprechen? Man betrachte eine Süßstofftablette, die ein Gewicht von ca. 100 mg hat. Um diese 100 mg auf eine Konzentration von 50 ng/m^3 zu verdünnen, benötigt es ein Volumen von 2 Mio. m^3 (von 100 mg/m^3 zu 100 ng/m^3 = Faktor 1 Mio.; von 100 ng/m^3 auf 50 ng/m^3 nochmals Faktor 2; also insgesamt 2 Mio. m^3).

Eines der Gebäude mit dem größten Raumvolumen ist das Empire State Building in New York. Das Empire State Building mit einer Höhe von 450 m hat ein Raumvolumen von ca. 1 Mio. m^3 . Mit diesem Raumvolumen können 100 mg auf eine Konzentration von 100 ng/m^3 verdünnt werden. Um nun eine Konzentration von 50 ng/m^3 zu erreichen, benötigt man nochmals einen Faktor 2, also 2 Empire State Buildings. Aufeinandergestellt ergeben diese 2 Empire States Buildings eine Gesamthöhe von 900 m. Zur Einhaltung eines Arbeitsplatzgrenzwertes OEL von 50 ng/m^3 bedarf es einer Reihe wichtiger Maßnahmen.

3. Maßnahmen zum Einhalten des Grenzwerts

Beim Herstellprozess von ADCs ist der erste Schritt die Herstellung des Toxins, der sog. Payload. Hier spricht man von der hochaktiven Substanz, die eine Expositionseinschränkung auf ein definiertes niedriges OEL fordert. Bei der Aufgabe des Payload in den Konjugationsprozess wird nochmals das reine Toxin gehandhabt, weshalb auch dies einen Prozessschritt darstellt,

© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

der hohes Containment erfordert. Nach der Sterilfiltration sind die Abfüllung des Produktes in die Vials, der Bereich der Gefriertrocknung sowie die Bördelung der Vials als kritisch einzustufen.

Welche Technologien gibt es, um den Anforderungen extrem niedriger OEL-Grenzwerte gerecht zu werden?

Im letzten Jahrzehnt wurden viele Technologien entwickelt, um hochaktive oder hochgefährliche Produkte sicher in oder aus einem Herstellprozess zu transferieren. Um einen Grenzwert von unter 100 ng/m^3 sicher zu erreichen, wird in den meisten Fällen die Isolatortechnologie eingesetzt. Diese rigiden Isolatoren sind eine Entwicklung aus der Nuklearindustrie und werden auch in der pharmazeutischen Herstellung für hochaktive Substanzen seit vielen Jahren erfolgreich angewendet. Bei einem solchen Isolator handelt es sich um einen in sich geschlossenen Raum mit Zugriffen ins Innere mittels Handschuhen, die in eine gläserne Isolatorwand integriert sind (s. Abb. 1). Das Innere des Isolators steht je nach Anforderung im Unter- oder Überdruck zur Umgebung. Als reiner Personenschutz wird der Isolator im Unterdruck betrieben, um zu vermeiden, dass die gefährliche Substanz nach Außen tritt. In der aseptischen Herstellung ist der Produktschutz vorrangig und dadurch ein Betrieb des Isolators im Überdruck notwendig.

Vor der Sterilfiltration des ADC steht meist der Personenschutz im Vordergrund, darum werden vor diesem Schritt oft reine Personenschutzisolatoren eingesetzt, die im Unterdruck betrieben werden. Auch bei Isolatoren gibt es Unterschiede und Feinheiten, die diesen für Substanzen mit OELs < 50 ng/m^3 erst geeignet machen.

Folgende Anforderungen bedarf es für einen OEL < 50 ng/m^3:

- geeignetes Schleusensystem zum Einbringen der hochaktiven Substanz in den Isolator sowie zum Ausschleusen von Material und Abfall
- High-Performance-Filtertechnologie
- Hygiene-Design zur Reinigung bei Produktwechsel
- dichtes System, insbesondere dichte Handschuhe (Handschuhtest)

4. Schleusensysteme

Bei den Systemen, mit denen Material in den Isolator hinein- und aus diesem herausgebracht werden, bei der Filtertechnologie und bei den Handschuhen werden die meisten Designfehler gemacht.

Abbildung 1: ADC Aseptic Fill & Finish Füll-Linien-Isolator mit der Möglichkeit der Lyophilisation (Quelle alle Abbildungen: SKAN AG).

Ein Ein- und Ausschleusesystem wird benötigt, um die hochaktive pharmazeutische Substanz in den Isolator zu bringen sowie auch leere Behälter oder Produktreste aus dem Isolator zu entfernen. Da diese Transfersysteme eine Verbindung zwischen dem Isolatorinneren und dem Außenraum darstellen, sind diese auch kritisch. Es gibt unterschiedliche Systeme, um diese Transfers durchzuführen:

- Transferschleuse mit verriegelten Türen von der Vorkammer zur Hauptkammer des Isolators
- Endloslinertechnologien
- Rapid Transfer Ports (RTP), auch Alpha-Beta-Ports genannt

Diese Systeme haben alle kleinere und größere Schwachstellen, die einen möglichen Containment-Bruch zur Folge haben können. Sie erreichen oftmals nicht den Grenzwert von < 50 ng/m^3. Ein Containment < 50 ng/m^3 erfordert typischerweise eine Kombination aus zwei Barrieresystemen – z. B. einen RTP zwischen Außenwelt und der Schleuse (Vorkammer) am Isolator sowie eine verriegelte Türe von der Schleuse ins Isolatorinnere. In der Schleuse herrscht höherer Druck als in der Hauptkammer des Isolators. Ein Beispiel für ein weiteres Zwei-Barrieren-System ist eine Schleuse mit einem Endloslinersystem zwischen der Materialschleuse und der Hauptkammer und einem weiteren Endlosliner zum Ausschleusen von Material aus der Vorkammer nach außen.

5. Filtertechnologie

Die Filtertechnologie am Isolator ist ebenfalls ein kritischer Bereich.

Da Personenschutzisolatoren im Unterdruck betrieben werden, benötigen diese geeignete Filtertechnologien am Lufteintritt und Luftaustritt des Isolators.

Mögliche Filtersysteme sind:

- Bag-in/Bag-out-Filter
- Push-push filter cartridge
- FiPa Filter cartridge

Alle diese Filtersysteme sind geeignet, um eine Ausbreitung der hoch-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

aktiven Substanz aus dem Isolator zu unterbinden. Die meisten Filtersysteme stellen jedoch ein Risiko in puncto Good Manufacturing Practice (GMP) dar, da es etwa bei den Bag-in/Bag-out-Filtern sowie bei den Push-push-Filtern beim Filterwechsel zu einer Rückkontamination vom alten gebrauchten zum neuen Filter kommen kann. Vom neuen Filter können sich Partikel alten Produkts lösen und in den Produktraum gelangen. Dies ist kritisch, da diese Rückkontamination oftmals nicht entdeckt wird. Die FiPa-Filterpatrone schließt dies aus (s. Abb. 2). Die FiPa-Filtertechnologie wurde als Filterisolator entwickelt. Die FiPa ist als ein geschlossenes Gehäuse aufgebaut, das sich in Richtung Isolatorinneres öffnen lässt. Die geschlossene FiPa wird an den Isolator angedockt und der Verschluss an der FiPa zur Innenseite des Isolators von außen geöffnet. Dadurch kann die mit Staub beladene Luft aus dem Isolator in die FiPa eindringen, und der Staub wird am Filter abgeschieden. Bei Produktwechsel wird die FiPa von außen wieder gegenüber dem Isolatorinnenraum verschlossen. Der Isolator kann nun gereinigt werden. Nach der Reinigung wird die FiPa entnommen – ohne Risiko für den Bediener oder für das nächste herzustellende Produkt.[1)]

6. Hygienedesign und Handschuhtest

Hygienedesign bedeutet eine optimale Reinigbarkeit der sich im Inneren des Isolators befindlichen Oberflächen oder der in den Isolator eingebauten Geräte. Die Reinigbarkeit ist – wie bereits am Anfang erwähnt – von großer Bedeutung, da Produktreste an diesen Flächen aus GMP-Sicht ein Risiko der Kreuzkontamination zwischen 2 unterschiedlichen nacheinander hergestellten Substanzen darstellt. Besondere Bedeutung beim Design eines Isolators

Abbildung 2: FiPa geöffnet zur Isolatorinnenseite.

haben hierbei die Abdichtungen der Glasfronten oder Glastüren. Die einfachste Variante (und dadurch auch am kritischsten zu sehen) sind statische Dichtungen. Statische Dichtungen haben den Nachteil, dass sie mit der Zeit einem Verschleiß unterliegen und sich dadurch an kritischen Stellen Stäube ab- und einlagern können. Auch kann es durch diesen Verschleiß zu einer Undichtigkeit des Isolators kommen. Speziell bei oder nach der Reinigung kann sich beim Öffnen der Glasscheibe das ab- und eingelagerte Produkt von der Dichtung lösen und nach außen oder ins Isolatorinnere gelangen. Besser sind hier sog. hygienically designed inflatable seals. Diese Dichtungen ermöglichen bei einem optimalen Design eine präzise Abdichtung an der Glasscheibe. Auch kann die Dichtung über validierte Prüfmittel abgefragt und deren Funktion so überprüft werden.

Weitere wichtige Punkte sind das Design der Abdichtungen für die Handschuhe sowie auch die Prüfung der Handschuhe. Beim Design der Handschuhbefestigung gibt es unterschiedliche Varianten, die für die Einhaltung des zu erreichenden Containments unerlässlich sind. Die meisten Handschuhbefestigungen funktionieren mittels einer doppelten O-Ring-Nut. Die doppelte O-Ring-Nut wird benötigt, um einen geschlossenen Wechsel bei einem Handschuhdefekt zu ermöglichen. Aus Containment-Sicht sind diese O-Ring-Befestigungen ein Schwachpunkt, da durch unsachgemäße Befestigung das Containment gefährdet sein kann. Zudem sollte vermieden werden, dass die hochaktive Substanz in den Bereich der O-Ringe kommt, da sich diese dort ablagern wird und dieser Bereich auch schwierig zu reinigen ist. Eine ideale Lösung ist hier eine zusätzliche Abdichtung am O-Ring und am Handschuhärmel, die verhindert, dass Substanz in den Bereich des O-Ring gelangt.

Die Handschuhprüfung schließt die Sicherheitsüberprüfung dieses Bereiches ab (s. Abb. 3). Mit der Handschuhprüfung werden die Handschuhe auf kleine Risse oder Pinholes hin analysiert. Die Handschuhe werden zum Arbeiten im Isolator eingesetzt und sind dadurch der Gefahr der Beschädigung ausgesetzt. Diese Untersuchung auf Beschädigung sollte regelmäßig durchgeführt werden. Das Dokument „How Risky are Pinholes in Gloves? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators“ der Parenteral Drug Association (PDA) gibt weitere Auskünfte (s. Weiterführende Literatur).

7. Abwiegen des Toxins und Transfer des Toxins in den Konjugationsreaktor

Liegt das Toxin/Payload als Pulver vor, sollte nach dem Abwiegen (Dispensing) vermieden werden, dass ein

Abbildung 3: Drahtloses Handschuhprüfgerät.

[1)] Zum kontaminationsfreien Filterwechsel s. Weiterführende Literatur.

© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

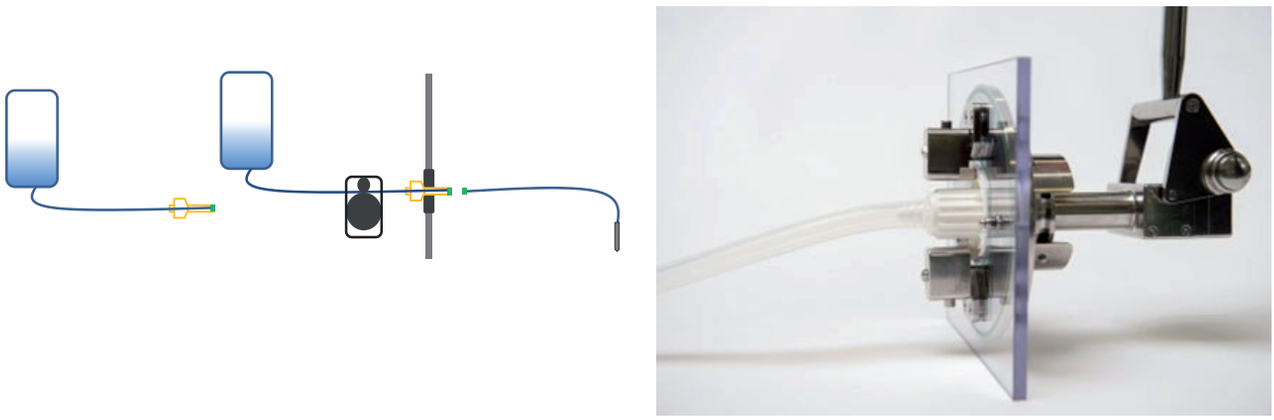

Abbildung 4: AT Connect zum sicheren Transfer der Lösung in den Konjugationsbehälter.

weiterer Transferschritt mit Pulverhandhabung stattfinden muss, nämlich der Transfer des abgewogenen Materials in den Konjugationsreaktor. Aktuell gibt es nur bedingt geeignete Transfersysteme für diesen Verbindungsschritt. Empfehlenswert ist die Lösung oder Suspension der pulverförmigen Substanz in einer geeigneten Flüssigkeit innerhalb des Isolators. Nachdem die hochaktive Substanz in der Flüssigphase ist, sollte diese entweder über eine Peristaltikpumpe (Schlauchquetschpumpe) oder über einen AT Connector (s. Abb. 4) in den Konjugationsbehälter transferiert werden. Beide Systeme sind Single-Use-Systeme und können einen sicheren und genügend geschlossenen Transfer gewährleisten. Bei der Peristaltikpumpe ist zu beachten, dass die Produktschläuche zum Konjugationsbehälter erst gereinigt werden müssen, bevor man sie entfernt. Hier ist das Design der Schlauchübergänge wichtig, damit es zu keinem Spillage beim Abkoppeln der Schläuche kommt. Das AT Connect schließt dies durch einen speziellen An- und Abkopplungsprozess aus. Das System AT Connect wurde entwickelt, um sterile Flüssigkeiten aus einem Behälter in einen Isolator zur sterilen Abfüllung in Vials oder Spritzen zu fördern. Das gleiche Prinzip kann auch zum geschlossenen Transfer einer Flüssigkeit von einem Isolator in einen Behälter verwendet werden: Der passive Adapter des AT Connect wird am Konjugationsbehälter angebracht. Am Isolator befindet sich der Aktivteil des AT Connect Adapters. Das Passivteil wird vom Konjugationsbehälter an das Aktivteil des Isolators angekoppelt und die Teile werden miteinander verriegelt. Nach der Verriegelung kann das Aktivteil geöffnet werden und mit dem Flüssigbehälter im Isolator verbunden werden. Anschließend kann der geschlossene und sichere Transfer stattfinden.

8. Aseptic Fill & Finish

Nachdem das ADC sterilfiltriert wurde, findet der Fill-&-Finish-Prozess statt. Bei diesem Herstellprozess gilt es Folgendes zu beachten:

- ADC-Transfer zum Vial-Füllbereich
- Vial Filling
- Gefriertrocknung (Lyophilisation)
- Bördelung
- Waschen der Außenoberfläche des Vials
- Inspektion
- Verpackung

Der gesamte Herstellprozess vom Füllen der Vials bis zum gefriergetrockneten pharmazeutischen Produkt findet unter Reinraumklasse ISO 5 statt. Da es sich bei dem ADC-Produkt um eine hochaktive Substanz handelt, empfiehlt es sich, diese Herstellschritte unter Isolatortechnologie zu handhaben. Isolatortechnologien sind in der aseptischen Herstellung weit verbreitet und haben den Vorteil, dass die kritischen aseptischen Bereiche keinen offenen Zugriff des Bedienpersonals erfordern (s. Abb. 1).

Die Anforderungen zur aseptischen Herstellung im Isolator sind beschrieben im PDA-Papier „Development and Quantification of H_2O_2 Decontamination Cycles“ (s. Weiterführende Literatur).

Gemäß GMP-Richtlinien zur aseptischen Herstellung werden die Isolatoren aus Produktschutzgründen im Überdruck betrieben. Der Personenschutz würde allerdings einen Betrieb im Unterdruck vorziehen. Dadurch würde besser verhindert, dass die aktive Substanz nach außen dringt. Wie kann man GMP und Personenschutz miteinander in Einklang bringen?

Dies lässt sich durch die Integration zusätzlicher Sicherheitssysteme realisieren. Im Grunde sind diese Sicherheitssysteme ähnlich wie jene für den in diesem Beitrag beschriebenen Personenschutzisolator:

- Absicherungen der Dichtungen an den Glasfronten mit deren Überwachung
- FiPa-Technologie, um die hochgefährliche Substanz nicht in die Lüftungskanäle zu verschleppen
- absolutes Hygienedesign

Auch die Ausbreitung der Substanz innerhalb des Isolators soll bei einem möglichen Vialbruch verhindert werden. Dies wird durch unterschiedliche Druckkaskaden realisiert. Je kritischer der Bereich ist, desto nied-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

Abbildung 5: Verpackungsmaschine mit integrierter Isolatortechnologie.

riger fällt der Druck im Vergleich zu den anderen Bereichen aus. Die gezielte Luftströmung zu den FiPa-Filtern reduziert die Ausbreitung der Substanz – dies gilt speziell bei der Befüllung der Vials sowie auch bei der Entladung des Gefriertrockners. Durch diese Maßnahmen wird ein Containment auf ein Niveau < 10 ng/m^3 möglich. Dieses hochgradige Containment wurde verifiziert in Anlehnung an den Good Practice Guide der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) „Assessing the particulate containment performance of pharmaceutical equipment" (s. Weiterführende Literatur).

9. Verpackung

Nach der Gefriertrocknung befindet sich trockenes Pulver in den geschlossenen Vials. Diese werden vor dem Austritt aus dem Isolator noch auf der Außenseite gewaschen, um ggf. Kontaminationen durch Spuren von Produkt zu beseitigen, das bei der Abfüllung oder durch Bruch anderer Vials auf die Vial-Außenseite gelangt ist.

Die Gefahr eines Vialbruchs ist jedoch bei der Inspektion und der Verpackung weiterhin gegeben. Die Schritte der Inspektion und auch der Verpackung der Vials müssen aus diesem Grunde ebenso mit geeigneter Isolatortechnologie (s. Abb. 5) abgesichert werden.

10. Fazit

ADCs sind eine neue Generation von hochaktiven und damit höchst anspruchsvollen Substanzen in der pharmazeutischen Industrie, für deren Herstellung Containment nach dem neuesten Stand der Technik benötigt wird. Auch wenn die Herstellmengen in der Anfangsphase der Entwicklung eher gering sind, ist die Gefahr groß, ohne geeignete Schutzmaßnahmen mit dem Produkt in Kontakt zu kommen. Isolatorentechnologien eignen sich dafür, ADCs sicher handzuhaben, fordern jedoch innovative Lösungen und Sicherheitsvorkehrungen.

Weiterführende Literatur

Angela Gessler, Alexander Staerk, Volker Sigwarth, Dr. Claude Moirandat: "How Risky Are Pinholes in Gloves? A Rational Appeal for the Integrity of Gloves for Isolators", PDA paper, Vol. 64, No. 3, May-June 2011.

Frank Lehmann, Jörg Lümkemann: "Safe change filter systems for containments in the pharmaceutical industry", Pharm. Ind. 73, Nr. 9, 1683 – 1694 (2011).

Patrick Vanhecke, Volker Sigwarth, Dr. Claude Moirandat: "A Potent and Safe H2O2 Fumigation Approach", PDA Paper, Vol. 66, No. 4, July/August 2012.

Volker Sigwarth, Dr. Claude Moirandat: "Development and Quantification of H_2O_2 Decontamination Cycles", PDA Paper, Vol. 54, No. 4, July/August 2000.

ISPE Good Practice Guide "Assessing the particulate containment performance of pharmaceutical equipment" 2nd edition 2012. Erhältlich unter *www.ispe.org*.

ISPE-Containment-Handbuch. Erhältlich unter *www.ispe-dach.org*.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

Redaktion: Chefredakteur: Claudius Arndt, Redakteur: Jens Renke. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25-94 01 20, Fax: +49 (0) 75 25-94 01 27. e-mail: redaktion-tp@ecv.de. http://www.ecv.de.
Herstellung: Reemers Publishing Services GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.