

ZELLKULTURMEDIEN UND REGULARIEN

Medien, GMP und ISO:13485.

Ein kurzer Leitfaden für Anwender

Version 1.0 • 15 October 2019



Zusammenfassung

Zwar existieren keine "GMP – zertifizierten" Zellkulturmedien, die Zusammenarbeit mit dem richtigen Medienhersteller gewährleistet aber auch denjenigen Kunden, die selber hohen regulatorischen Anforderungen unterliegen, eine ausreichende und GMP – konforme Dokumentation des Rohmaterials "Zellkulturmedium".

Zellkulturmedien und "Regulatory" – Eine Einleitung

Zellkulturmedien - Kunden, die nicht ausschließlich im Bereich der Forschung tätig sind, die planen, in clinical trials zu gehen oder aus der Biopharmazie kommen, stehen häufig vor den gleichen Fragen:

- *Wie kann ich als Anwender die Qualität und Sicherheit meiner Zellkulturmedien beurteilen?*
- *Wie kann ich das auch dokumentieren?*
- *Worauf ist bei der Auswahl meines Medienherstellers zu achten?*

Zellkultur-basierte Techniken finden heutzutage Anwendung in diversen Bereichen: Von etablierten Verfahren in der Vakzinherstellung über toxikologische Untersuchungen bis hin zu neuartigen zellbasierten Therapien (ATMPs) - Zellkultur gewinnt immer mehr an Bedeutung.

Zellkulturmedien spielen dabei eine nicht unwesentliche Rolle im Herstellungsprozess dieser Produkte und Anwendungen.

Die Hersteller solcher Produkte unterliegen wiederum häufig strengen gesetzlichen Vorschriften und (GMP-) Regularien. Sie müssen deshalb die Sicherheit aller in den Prozess eingebrachten Materialien gewährleisten und dies auch zu dokumentieren. Oft kann in der Lieferkette diese Forderung nach Qualität und Sicherheit nach unten weiter gegeben werden und z.B. durch das Vorliegen eines "GMP – Zertifikats" für das betreffende Material erfüllt werden.

Im Falle von Zellkulturmedien ist dies nicht ganz so einfach möglich. Warum das so ist - und wie es trotzdem gelingt - wird im Folgenden erläutert.

GMP für Zellkulturmedien ?

Viele Unklarheiten bezüglich der Qualität von Zellkulturmedien lassen sich herunterbrechen auf die Frage

„Gibt es GMP – zertifizierte Zellkulturmedien?“. Die Antwort hierauf lautet **„Nein“**.

Die Erklärung dafür ist letztlich simpel: Damit ein Produkt ein behördliches “GMP – Zertifikat“¹ bekommt, muss es, um überhaupt zertifizierbar zu sein, zunächst einmal unter eine entsprechende Gesetzgebung fallen².

Dies ist der Fall z.B. bei Arzneimitteln oder Wirkstoffen.³ Nicht aber bei Zellkulturmedien. Diese werden lediglich als „raw material“ (EU – GMP Leitfäden⁴) bzw. als „ancillary material“ (US – FDA) eingestuft – und fallen damit explizit nicht in die Kategorie eines GMP- zertifizierbaren Produkts. Da eine freiwillige Zertifizierung nicht möglich ist, existieren schlicht keine “GMP-zertifizierten“ Zellkulturmedien.

Es bleibt festzuhalten:

“GMP – zertifizierte“ Medien werden vom Gesetzgeber/Regulierungsbehörden nirgendwo gefordert – und existieren deshalb nicht.

Alternative Zertifikate

Was für Möglichkeiten hat der Kunde, dennoch zu erkennen, ob ein Medien-Hersteller zertifizierte hohe Qualität und Produktsicherheit bieten kann?

„Gibt es andere Zertifikate?“ Dazu lässt sich sagen **„Ja. Die ISO 13485 : 2016 für Medizinprodukte“**.

Die Zertifizierung eines Medien - Herstellers nach ISO 13485 garantiert dem Kunden etwas ganz Wesentliches:

Dass nämlich ein äußerst umfangreiches Qualitätsmanagementsystem implementiert ist und eingehalten wird. Dieses muss die gesamte Prozesskette, von der Lieferantenauswahl bis hin zur bestimmungsgemäßen Einlagerung des Endprodukts, abdecken.

Die noch recht neue ISO 13485 : 2016 hat die ältere Version (2003) abgelöst und trägt noch stärker den speziellen Anforderungen an QM – Systeme in der Medizinprodukte – Industrie Rechnung.

cGMP goes ISO : 13485

Die Neuauflage ist dabei offensichtlich so gut gelungen, dass sogar die US – amerikanische Regulierungsbehörde FDA sie adaptieren wird. Die FDA ist bereits im aktiven Prozess, die **cGMP Regularien der 21 CFR 820 zu ersetzen durch die ISO 13485 : 2016.**⁵

Dies trägt nicht nur zu einer wünschenswerten Harmonisierung internationaler Normen bei, sondern verdeutlicht auch den hohen Standard, der der neuen ISO 13485 beigemessen wird.

Weitere Dokumentation

Eine umfassende, regulatorischen Anforderungen genügende Dokumentation ist für Zellkulturmedien-Kunden, die selbst zulassungspflichtige Stoffe produzieren, essentiell.

An dieser Stelle sollte Wert gelegt werden auf dokumentierte, **erweiterte Testungen** (Sterilität nach Pharm.Eu, Endotoxinlevel, evtl. Funktionstest auf Zellkultur) die im **CoA**⁶ festgehalten werden.

Weitere Dokumente wie MSDS⁶, CoO⁶ oder ggfs. Zertifikate, die Freiheit von tierischen Komponenten bestätigen, sollten auf Anfrage zur Verfügung stehen. Vor allem aber sollte der Medienhersteller in der Lage sein, die Einhaltung von wichtigen Prozessparametern während der gesamten Medienproduktion zu belegen und zu dokumentieren:

Das geschieht am Besten in Form eines umfangreichen **Master-Batch-Records (MBR)**, der Ihnen als Kunde mit dem Produkt zugeht. Hierin sollten auch Dinge wie z.B. Chargennummern des Ausgangsmaterials, Wägeprotokolle und Ergebnisse von in-process-control Testungen festgehalten sein.

Fragen Sie Ihren Hersteller nach einem MBR – Muster.

Es sollte Kunden, die selbst aus einem regulierten Umfeld kommen, bekannt vorkommen – vieles findet sich sicher ähnlich in ihren eigenen Protokollen wieder. Ein guter Medienhersteller wird zudem in der Lage sein, auch an dieser Stelle auf kundenspezifische Anforderungen einzugehen.

Die vorgenannten Dokumente (CoAs etc.) und das MBR können so ausführlich gestaltet werden, dass alle regulatorisch relevanten Parameter abgedeckt sind.

Damit liegt für Sie als Kunden eine GMP-konforme Gesamtdokumentation des Rohmaterials "Zellkulturmedium" vor.

Praktische Anforderungen

Darüber hinaus gibt es natürlich auch „praktische“ Anforderungen, nach denen ein Kunde seinen Medienhersteller fragen kann und sollte:

Der gesamte Produktionsprozess muß in einem Reinraumsystem stattfinden, das für die Produktion von Zellkulturmedien ausgelegt ist. Ein besonderes Augenmerk sollte der Kunde hier auf den eigentlich kritischen Prozessschritt bei der Medienherstellung legen, nämlich die aseptische Abfüllung:

Die **aseptische Abfüllung** von Zellkulturmedien sollte, um Kontaminationen zu vermeiden, auf jeden Fall **gemäß EU – GMP Regularien für sterile Arzneimittel in der Raumklasse “GMP A in B“** erfolgen⁷.

Ein weiterer Punkt, der für die Produzenten zulassungspflichtiger Stoffe von Bedeutung sein kann:

Bietet Ihr Medienhersteller die Produktion in **Single-Use und/oder “Dedicated Equipment“** an, also in Equipment, das ausschließlich für die Produktion **Ihrer Medien** verwendet wird?

Das kann eine sehr wirksame Maßnahme sein, um Cross – Kontaminationen von vornherein auszuschließen – ohne großen Validierungsaufwand.

Lernen Sie Ihren Medienhersteller kennen

Oftmals macht aber vor allem eines Sinn: Lernen Sie Ihren Medienhersteller besser kennen. Besprechen Sie Ihre Anforderungen und wie diese umgesetzt werden können.

Wenn möglich auditieren Sie ihn. Auch wenn das zunächst mit Aufwand verbunden ist: es lohnt sich sicher im “long run“.

Appendix

¹ - der umgangssprachliche Terminus "GMP – Zertifikat" ist tatsächlich die "Bestätigung der Übereinstimmung eines Herstellers mit GMP" – und gilt lediglich für das zertifizierte Produkt, nicht etwa für den Hersteller oder die Produktionsstätte an sich.

² - für den Pharmabereich: Richtlinie 2003/94/EG für Humanarzneimittel und Richtlinie 91/412/EWG für Tierarzneimittel. Ersteres übersetzt in deutsches Recht im „Arzneimittelgesetz“ (AMG)

³ - siehe dazu §13 AMG

⁴ - siehe u.a. GMP Leitfaden Annex 2, S.9, Punkt 18; Guidelines on Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products, S.11, Punkt 2.30

⁵ - siehe z.B. hier: <https://www.fda.gov/media/123488/download>

⁶ - CoA = Certificate of Analysis ; MSDS = Material Safety Data Sheet ; CoO = Certificate of Origin

⁷ - siehe Anhang 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis (Herstellung steriler Arzneimittel), S.4