

Reinraum-Qualifizierungsmessungen im Sterilbereich – Teil 1

Regulatorische Ableitung und risikobasierte Festlegung

Stefan Erens • Testo industrial services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Stefan Erens, Testo industrial services GmbH, Gewerbestraße 3, 79199 Kirchzarten; E-Mail: SErens@testotis.de

Zusammenfassung

Die Sterilherstellung ist durch die Kritikalität der hergestellten Produkte von zahlreichen Regularien und Normen geprägt. Die Qualifizierung und die permanente Überwachung der Reinräume und reinlufttechnischen Anlagen (RLT-Anlagen) bilden dabei einen Schwerpunkt der Qualitätssicherung, da die Produktionsumgebung einen direkten Einfluss auf die Qualität der hergestellten Produkte und den Reinheitsstatus der angrenzenden Bereiche hat. Besonders in den letzten Jahren sind durch die hohen Forderungen von Schutzmaßnahmen im Sterilbereich zahlreiche internationale Regularien und Guidelines neu veröffentlicht oder überarbeitet worden.

Durch diese Fülle an Vorgaben und Anforderungen, fällt es zunehmend schwer zwischen regulativem, empfehlendem und informativem Charakter zu unterscheiden und die einzelnen Kernaussagen und Hilfestellungen praktikabel zu filtern. Darüber hinaus unterscheiden sich die Anforderungen und Ausführungen in ihrem Detaillierungsgrad und Aussagegehalt, so dass man für eine angemessene Qualitätssicherung im Bereich Reinraum und RLT-Anlagen die Essenz häufig aus mehreren Regularien und Vorgaben exponieren muss.

Neben den umfassenderen und primär technisch ausgelegten normativen Anforderungen ist es zudem dringend erforderlich einen risikobasierten und lebenszyklusorientierten (GMP-)Ansatz für die Spezifizierung von Qualifizierungsumfängen zu implementieren. Gerade in solch sensiblen Bereichen wie der Sterilherstellung ist ein adäquates und gut strukturiertes Qualitätsrisikomanagement daher unabdingbar.

Die nachfolgende Abhandlung wird – getrennt in zwei separate Teile – die zentralen und einschlägigen Normen, Regularien und Guidelines und ihre Kerninhalte vergleichen und in Relation zueinander setzen: Durch die vollumfängliche Implementierung des Risikomanagements können dann im Hinblick auf die Reinraumqualifizierung mit Hilfe von qualitätssichernden Maßnahmen Risiken gesteuert und qualitätsbeeinflussende Faktoren minimiert werden. Weiterhin dient das Risikomanagement als Entscheidungsgrundlage und ermöglicht dadurch z. B. Qualifizierungsumfänge für die individuellen Gegebenheiten zu adaptieren.

Einleitung

Die Qualifizierung reiner Räume und raumlufttechnischer Anlagen steht seit jeher für alle Sterilhersteller im Fokus der Qualitätssicherung in der pharmazeutischen und (GMP)compliance regulierten Industrie.

Die („qualifizierten“) Umgebungsbedingungen haben in Bezug auf die Produkteigenschaften steriler Arzneimittel einen maßgeblichen und direkten Einfluss auf deren Qualität.

Je empfindlicher ein Produkt – sei es eine pharmazeutische Formulierung, ein Wirkstoff oder ein Medizin-

Autor



Stefan Erens

Stefan Erens wurde 1970 in Kempen (Ndrh.) geboren und studierte Chemieingenieurwesen an der Fachhochschule Niederrhein. Anschließend startete er bei Shimadzu im Vertriebs-Außendienst für analytische Geräte ins Berufsleben.

1996 wechselte er zur Astrid Twardy GmbH – einem mittelständischen OTC-Arzneimittelhersteller – und übernahm dort die Leitung des analytischen Labors. Die ersten Erfahrungen im Engineering-Bereich sammelte er ab dem Jahr 2000 bei der Triplan AG, wo er Projekte im Qualifizierungs- und Validierungsbereich bei namhaften pharmazeutischen Unternehmen umsetzte.

Drei Jahre später koordinierte er als Projektleiter bei der LSMW GmbH (heute M+W Process Industries GmbH) Projekte im Bereich Reinraum und raumlufttechnischen Anlagen. Seit 2005 ist er bei der Testo Industrial Services tätig, zunächst für Business Development und Projektleitung im Bereich Reinräume und GMP-Compliance. Seit 2009 leitet er den technischen Außendienst mit mittlerweile 90 Mitarbeitern und ab 2011 den Vertrieb für GMP-Dienstleistungen. 2012 wurde er zum Prokuristen ernannt.

produkt – in Bezug auf die Beeinflussung durch die Umgebungsbedingungen ist, umso mehr Aufwand muss zum Schutz des Produktes betrieben werden und umso mehr Überwachungsaufwand muss zur Einhaltung dieses Schutzes implementiert werden. Dabei sind die

Maßnahmen zur Definition und Umsetzung des Schutzkonzeptes je nach Kritikalität sehr unterschiedlich ausgeprägt.

Die Erreichung einer für das Produkt oder den Prozess geeigneten Produktionsumgebung und nachfolgend die Aufrechterhaltung dieses geeigneten Umgebungszustandes ist ein wichtiges Ziel in der Herstellung steriler Arzneimittel und Zubereitungen. Während des gesamten Produktionsprozesses muss daher sichergestellt sein, dass die negative Beeinflussung des Produktes durch die Umgebung vollkommen vermieden oder aktiv auf ein akzeptables Maß reduziert wird.

Die Ableitung von Qualifizierungsmessungen für die Erst- und Requalifizierung von reinen Räumen und raumlufttechnischen Anlagen bildet dabei einen essentiellen Baustein des Qualitätsmanagements.

Um den gesamten Lebenszyklus eines Produktes oder Prozesses abzubilden, bietet sich eine risikobasierende Vorgehensweise als qualitätsführendes System an.

Regulatorischer Hintergrund

Gerade weil sterile oder andere kritische Arzneimittel durch die Wahl ungeeigneter Umgebungsbedingungen direkt in ihrer Produktqualität beeinflusst werden können, sind in der Vergangenheit eine Vielzahl regulatorischer und normativer Dokumente veröffentlicht worden, die sich dem Thema Sterilherstellung im Allgemeinen und Reinraumbedingungen im Besonderen widmen. Teilweise werden auch immer noch veraltete oder zurückgezogene Normen als Basis herangezogen oder in Bezug genommen.

Um über die Vielzahl regulatorischer Dokumente und Guidelines den Überblick des Themas zu behalten, ist es notwendig den Fokus auf die wichtigsten Guidelines, Rahmen-dokumente und Normen zu legen. Durch die internationale Ausrichtung vieler pharmazeutischer Sterilhersteller ist es angebracht auch die Sichtweise der FDA (Food and Drug Administration) zum Thema der umgebungsinduzierten Reinraum-messungen in die Betrachtung mit einzubeziehen. Eine Ausweitung auf alle reinraumbestimmenden Normen, Regularien und Guidelines weltweit würde sowohl jeden Rahmen sprengen, als auch eine pragmatische, risikoinduzierte Sichtweise erschweren.

Daher soll die folgende Betrachtung der risikobasierten Festlegung von Qualifizierungsmaßnahmen bei Sterilherstellern auf folgende Nor-

www.buerkert.de



Für Sieger und Gewinner.

Mit unserem neuen Robolux-Ventilblock sind Sie ganz vorne dabei. Wir haben unsere bewährte Robolux-Serie mit dem ELEMENT-Ansteuerungskonzept unserer robusten Edelstahl-Antriebe kombiniert. Herausgekommen ist ein echter Siegetyp mit besten Eigenschaften: Volumen, Totraum und Totleitungen sind auf ein Minimum reduziert, was die Reinigung zum Kinderspiel macht und die Produktivität Ihrer Anlage steigert. Die kompakte Bauweise und geringe Grundfläche sparen Platz, und dank des hohen Automatisierungsgrades meistern Sie jede Hürde in Ihrem Prozess. Auf die Plätze, fertig, los!

We make ideas flow.



men, Regularien und Guidelines fokussiert werden:

- Annex 1 (EU GMP-Leitfaden) [1] EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practise, Medicinal Product for Human and Veterinary Use: Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, 25. November 2008
- PIC/S Dokument PI 032-2 [2] GMP ANNEX 1 REVISION 2008, INTERPRETATION OF MOST IMPORTANT CHANGES FOR THE MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME, Januar 2010
- DIN EN ISO 14644-2 [3] Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2000
- Aseptic Guide [4] Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, September 2004, Pharmaceutical cGMPs.

Im weiteren Verlauf des Textes wird die Kurzbeschreibung der betreffenden Guideline verwendet um den Text übersichtlich zu halten.

Die vorne beschriebenen Dokumente haben dabei sehr unterschiedliche Gewichtungen in der Auslegung und Verbindlichkeit. Während der Annex 1 eine gesetzlich verankerte Grundlage für Sterilhersteller darstellt, ist z. B. der Aseptic Guide „nur“ als Empfehlungshilfe und Inspektionsrichtlinie zu verstehen, die aber, ganz nach Auslegung der FDA, wie

eine gesetzliche Vorgabe angesehen werden kann (siehe auch Präambel des Aseptic Guide). Folgend werden die elementaren Inhalte der Rahmendokumente in Bezug auf die Reinraumqualifizierung in Sterilbereichen dargestellt.

Annex 1

Der aktuelle Annex 1 vermittelt zumindest im Bereich der Reinraumqualifizierung eine viel weniger interpretierbare Darstellung, als noch die Vorgängerversion von 2003 [5].

Viele Unstimmigkeiten wurden ausgeräumt und exakter definiert.

Dies führt zwar unter anderem in A klassifizierten Räumen zu langen Messzeiten (1 m³ Probevolumen pro Messpunkt), hat aber den klaren Vorteil, dass es keinen Interpretationsspielraum mehr z. B. zu Messzeiten gibt und somit auch in Inspektionen ein gleichlautendes Verständnis von Inspektor und Inspizierten vorherrscht.

Für Hersteller steriler Produkte stellt diese EU-weit gültige Guideline den gesetzlich verpflichtenden Rahmen zur Umsetzung aller reinrauminduzierter Maßnahmen dar. In Deutschland ist der EU GMP-Leitfaden inkl. des Annex 1 über die AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung) [7] in den deutschen Gesetzesrahmen eingebunden.

Interpretationsspielraum lässt auch der Annex 1 in der aktuell gültigen Version zu, denn es wird zwar in Abschnitt 4 zwischen Klassifizierung (=Qualifizierung) und Monitoring unterschieden, die Umfänge werden aber nur für den Bereich Monitoring näher erläutert. Vor allem der deutliche Verweis auf die Normenreihe der DIN EN ISO 14644 verbindet das pharmazeutische Regelwerk mit der als *Stand der Technik* weltweit akzeptierten ISO Norm.

Die im Abschnitt 4 des Annex 1 angesprochene Klassifizierung von Reinräumen ist durch den Verweis auf Teil 1 der DIN EN ISO 14644 nur auf die Klassifizierung der partikulären

Reinraumklasse zu werten. Die Unterscheidung zwischen Monitoringmaßnahmen (fortlaufende Überwachung des Sterilprozesses) und Klassifizierungsmaßnahmen (Qualifizierung) wird im Annex 1 deutlich vollzogen. Monitoringmaßnahmen sollen die permanente Eignung der Übereinstimmung der Umgebungsbedingungen *chargenbezogen* dokumentieren. Klassifizierungs- oder Qualifizierungsmaßnahmen sollen die *grundsätzliche* Eignung der Reinräume oder Umgebungsbedingungen nachweisen.

In Abschnitt 7 des Annex 1 wird, wie auch schon in der Vorgängerversion, der Bezug zu DIN EN ISO 14644-2 hergestellt. Dieser Teil der ISO-Normenreihe ISO 14644 beschäftigt sich eingängig mit den „Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1“, also jenem Teil der Überwachung der in vielen Firmen als Requalifizierung angesehen wird. Beide Anforderungen, sowohl die (Erst-)Qualifizierung als auch die Requalifizierungsmessungen zur fortlaufenden Eignungsbestimmung der Reinraumbereiche benötigen zur Definition der zu tätigen Umfänge Interpretationshilfen, da im Rahmen des Annex 1 keine weiteren Angaben zu Umfang und Frequenz der Messungen gegeben werden. Dies soll auch nicht der Anspruch eines übergeordneten regulatorischen Rahmendokumentes sein, da durch die Vielzahl und Komplexität pharmazeutischer Prozesse eine Definition im Einzelnen ohne genaue Prozess, Produkt und Umgebungskenntnisse nicht möglich ist.

PIC/S Leitfaden PI032-2

Der im Januar 2010 mit Version 2 gültig gesetzte Kommentierungsleitfaden der PIC/S „GMP Annex 1, Interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products“ bildet eine wichtige Brücke zu den EU-Regularien einerseits und den GMP-Rahmendokumenten der PIC/S andererseits. Ziel des Dokumentes ist es eine einheitliche, tech-

nische Interpretation der Aussagen des Annex 1 zu liefern.

Auch im PIC/S Dokument wird nochmals deutlich zwischen Reinraum-Klassifizierung (Qualifizierung) und Reinraum-Monitoring unterschieden.

Der PIC/S Leitfaden definiert im Vortext der Interpretation die Durchführung einer formalen Risikoanalyse, die sich möglichst auf Messdaten der letzten 6 Monate beziehen soll. Dies ist bei Neuprojekten sicherlich nicht zu realisieren. Intervalle und Akzeptanzkriterien sollen prozessbasierend und mit Ergebnissen der Initialqualifizierung definiert werden.

Neben dem permanenten Monitoring soll in definierten Abständen („periodically reviewed“) die Validität der identifizierten Risiken und der getroffenen Maßnahmen zu deren Verringerung überprüft werden.

Zur Definition von Reinraum-Qualifizierungsumfängen ist vor al-

lem die Kommentierung von Abschnitt 4-7 des Annex 1 wegweisend.

Abschnitt 7 geht dabei genau auf die Definition von (Re)-Qualifizierungsmessungen ein:

“Section 7:

New text: EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.

Interpretation: This provision concerns clean room re-qualification. The company may choose to perform re-qualification of clean rooms according to provisions in EN ISO 14644-2 (including the proposed frequencies). For re-qualification of grade A areas, it is generally expected to carry out the following activities also performed during initial classification: air velocity, filter integrity, differential pressure every 6 months. Other examples

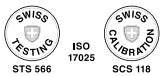
for frequencies: grade B: every 6 months at rest, once a year in operation; other grades: once a year, with maximum delay defined. If the company takes another approach, this should be justified, e.g. based on monitoring data.”

Leider wird die Kommentierung gerade an der Stelle der Definition (Umfang und Zeitrahmen) etwas unklar. Die bei Klasse A-Bereichen geforderte Differenzdruckmessung des Filters (es kann ja nur der Filter sein, da der A-Bereich keinen Differenzdruck zu B aufweist) ist zwar halbjährlich auszuführen, trägt aber nicht wesentlich zur Sicherheit bei, da gerade Filter in hochreinen Bereichen wenig bis gar nicht mit hohen Partikellasten beaufschlagt werden. Somit hätte man zumindest messtechnisch auf die Aussage verzichten können. Eine wichtige Forderung ist jedoch im Dokument bei



Reine Luft ist unser Business.

Die leistungsstarken
Partikelzähler von CLIMET



Akkreditierte Prüfstelle SCS 118 für die Kalibrierung von Luftgeschwindigkeitssensoren, CLiMET-Partikelzählern und Volumenstrom-Messhauben.

Handel von CLiMET-Partikelzählern, Dwyer-Produkte und Kanomax-Luftgeschwindigkeitssensoren.

CAS Clean-Air-Service AG
CH-9630 Wattwil
T +41 (0)71 987 01 01

D-52134 Herzogenrath
T +49 (0)2407 5656 - 0

A-1120 Wien
T +43 (0)1 71728 285

www.cas.ch



Besuchen Sie uns auf der Lounges 2014 in Stuttgart,
3.-5. Juni, Halle 1 Stand H3.1.

Tabelle 1

Angaben zu Prüfungsarten in der ISO 14644-2.

Art der Prüfung	Erklärung	Darstellung innerhalb der ISO 14644-2
Verbindliche Prüfungen	Verbindlich in Bezug zu ISO 14644-1	Tabelle 1
Zusätzliche Prüfungen	Prüfungen, abhängig von den Anwendungen im Reinraum	Tabelle 2
Fakultative Prüfungen	Zusätzlich zu normativen Prüfungen, wenn anwendbar im betreffenden Reinraum	Tabelle A.1

Tabelle 2

Intervalle von Reinraummessungen aus der ISO 14644-2.

(Qualifizierungs-) Messung	Intervall		
	Verbindlich	Zusätzlich	Fakultativ
Bestimmung der part. RR-Klasse (\leq ISO 5)	6 Monate	–	–
Bestimmung der part. RR-Klasse ($>$ ISO 5)	12 Monate	–	–
Luftvolumenstrom oder Luftgeschwindigkeit	–	12 Monate	–
Differenzdruck	–	12 Monate	–
Lecktest eingebauter Filter	–	–	24 Monate
Strömungsvisualisierung	–	–	24 Monate
Erholzeitmessung	–	–	24 Monate
Dichtheit des Containments	–	–	24 Monate

Messungen im A-Bereich deutlich getroffen: die für A-Bereiche wichtigsten Kenngröße, nämlich eine (nahezu) partikelfreie Luft in der vom Annex definierten Strömungsgeschwindigkeit von 0,36 – 0,54 m/s findet sich in den Forderungen nach der halbjährlichen Durchführung des Lecktestes der HEPA Filter und der Messung der Strömungsgeschwindigkeit wieder.

Wichtige Messungen wie die Klassifizierung der RR-Klasse sind nicht erwähnt, aber durch Bezug auf die

DIN EN ISO 14644 Normenreihe eindeutig festgelegt. Für die B-Bereiche ist dann nur noch die Frequenz, nicht mehr der Umfang definiert.

Die Differenzierung in „at rest“ und „in operation“ ist hier bezogen auf die Bestimmung der partikulären Reinraumklasse. Alle übrigen Messungen wie z.B. Filterlecktest oder Volumenstrom sind unabhängig vom gewählten Betriebszustand. Im letzten Satz der Kommentierung zu Abschnitt 7 wird die Möglichkeit eines Alternativansatz-

zes vorgeschlagen. Dieser soll in den folgenden Kapiteln entwickelt werden.

DIN EN ISO 14644-2

Die Normenreihe DIN EN ISO 14644 bildet weltweit den „Stand der Technik“ bezüglich reiner Räume ab. Dabei fokussiert der erste Teil zuerst stark die partikulären Grenzen von Reinräumen. In der DIN EN ISO 14644-2 werden dann die Prüf- und Überwachungsmessungen festgelegt, um mit den Forderungen aus DIN EN ISO 14644-1 fortlaufend übereinzustimmen. Die in DIN EN ISO 14644-2 definierten Prüfungen können als Mindestanforderungen interpretiert werden, die vor allem bei „besonderen Betriebsanforderungen“ einer Risikobewertung zu unterziehen sind. Beispielsweise kann es notwendig sein die Dichtheit des Containments öfter als alle 2 Jahre zu prüfen (schon alleine aus sicherheitsrelevanter Sichtweise ist dies verpflichtend).

DIN EN ISO 14644-2 unterscheidet zwischen verbindlichen, zusätzlichen und fakultativen Prüfungen (Tabelle 1):

Fast man alle Prüfungen zusammen, ergeben sich die in Tabelle 2 genannten Prüfungen und Intervalle zur Durchführung. Dabei können die definierten Intervalle als „maximal zulässiger Zeitraum“ (verbindlich und zusätzlich) oder als „maximal empfohlener Zeitabstand“ (fakultativ) angesehen werden.

Ein in der Norm nur nebensächlich behandelte Aspekt ist der risikobasierte Ansatz in Bezug auf die angestrebte Reinraumklasse und das dort herzustellende Produkt. Die Norm gibt hier kein standardisiertes Verfahren vor, mit dem z.B. die Festlegung von Intervallen zur Requalifizierung aufgrund kritischer Prozesse verkürzt werden kann. Ebenso ist eine Verlängerung des Intervalls nicht beschrieben, auch wenn kritische Prozessparameter durch Permanentmonitoring erfasst werden. Damit ist ein Interpretationsspielraum gegeben, der

Tabelle 3			
Angaben zu Reinraummessungen aus dem Aseptic Guide.			
Messung	Raumklasse	Intervall	Auslegung
• Luftvolumenstrom oder Luftgeschwindigkeit	–	Suitable	„Risk based“
• Lecktest eingebauter Filter	Processing Facility	Suitable	„Risk based“
	Aseptic processing room (Critical Area)	6 Monate	„Must have“

es schwieriger macht die Prüfungen zu definieren und geeignete Intervalle zuzuweisen.

Aseptic Guide

Seit September 2004 ist die „Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice“, kurz Aseptic Guide, gültig. Obwohl diese mittlerweile neun Jahre veröffentlicht ist, hat der Aseptic Guide nichts von seiner Aktualität und vor allem von seiner direkten Forderungsmoralität verloren. Anders als viele regulative Dokumente ist der Aseptic Guide in vielen Aussagen sehr klar formuliert, was zur Umsetzung sicherlich hilfreich ist. Dabei stellt der Aseptic Guide nur eine Umsetzungsempfehlung dar und entbindet den pharmazeutischen Hersteller keinesfalls von der allumfassenden Erfüllung der technischen und regulatorischen Rahmenbedingungen. Das Dokument ist als „Hilfestellung“ für Sterilhersteller gedacht und soll die aktuelle Sichtweise der FDA zu Themenstellungen aus dem Bereich der Sterilherstellung abbilden.

In Kapitel IV. des Aseptic Guides finden sich Bezugspunkte, welche Aussagen bezüglich Qualifizierungsmessungen in Reinräumen treffen. Es wird zwar von initialer Qualifizierung der Umgebungsbedingungen gesprochen, Umfang und Intervalle werden jedoch in dem Zusammenhang nicht definiert. Bei der Festlegung von Umfängen bezüglich der

Messungen und deren Intervallen wurden nur bei zwei Messungen Angaben gemacht: Luftvolumenstrom/Luftgeschwindigkeit und Filterlecktest), bezüglich konkreter Intervalle nur beim Filterlecktest. Auch der

Raumklasse	Maximal zulässige Anzahl Partikel pro m ³ , gleich oder größer der tabellierten Größe			
	Ruhezustand		Fertigung	
	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A <small>Entspr. ISO Klasse</small>	3.520 <small>ISO 5</small>	20 <small>ISO 4.8</small>	3.520 <small>ISO 5</small>	20 <small>ISO 4.8</small>
B <small>Entspr. ISO Klasse</small>	3.520 <small>ISO 5</small>	29	352.000 <small>ISO 7</small>	2.900
C <small>Entspr. ISO Klasse</small>	352.000 <small>ISO 7</small>	2.900	3.520.000 <small>ISO 8</small>	29.000
D <small>Entspr. ISO Klasse</small>	3.520.000 <small>ISO 8</small>	29.000	Nicht definiert	Nicht definiert

Abb. 1: Partikelgrenzen zur Klassifizierung der Luftreinheit, EU-GMP Leitfaden, Annex 1.

heute praktizierte *Risk based Approach* ist in diesem Dokument nicht implementiert.

Eine Deutung der Angaben aus dem Aseptic Guide verbunden mit dem heute üblichen „Risk based Approach“ findet sich in Tabelle 3. Abschließend kann man festhalten, dass der Aseptic Guide in vielerlei Hinsicht ein detailliertes Dokument ist, es aber bezüglich der Strukturierung und Festlegung von Reinraum (Re-) Qualifizierungsmessungen nur eine detaillierte Angabe gibt und zwar die des Filterlecktests in „Aseptic processing rooms“ und dem Intervall von 6 Monaten. Im Verlauf dieser Artikelreihe wird diese regulatorische Forderung noch durch den risikobasierten Ansatz abgeleitet.

(Erst-) Qualifizierungsmessungen in Reinräumen und reinlufttechnischen Anlagen

Zur „Klassifizierung“ bzw. Qualifizierung eines pharmazeutischen Reinraumes oder einer reinlufttechnischen Anlage gehören, neben der Klassifizierung der partikulären Reinraumklasse, noch viele weitere wichtige Kenngrößen. Diese werden in der Industrie unterschiedlichen Gewerken der Inbetriebnahme und/oder der Qualifizierung zugeordnet. Die wichtigsten sind in der nachfolgenden Aufzählung*) gelistet:

- Bestimmung des Zuluftvolumenstroms und Berechnung der Luftwechselrate

- Lecktest der endständigen HEPA Filter (inkl. Dichtsitzprüfung)
- Bestimmung der partikulären Reinraumklasse
- Nachweis der Differenzdruckkaskade über Differenzdruckmessung
- Strömungsvisualisierung
- Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit von TAV-Strömungen
- Erholzeitmessung (Recovery, 1:100 Erholzeit)
- Dichtheit des Containments
- Bestimmung der Raumtemperatur

*) Innerhalb der Aufzählung finden sich typische Parameter bei der Messung klimatisierter, pharmazeutischer Reinräume und reinlufttechnischer Anlagen. Nicht aufgezählt sind Messungen im Rahmen von mikrobiologischen Bestimmungen.

Tabelle 4

Zuordnung der Reinraummessungen aus ISO 14644 zu den Reinraumklassen des Annex 1.

(Qualifizierungs-) Messung wichtiger Parameter	Zone gemäß Annex 1			
	D	C	B	A
Bestimmung des Zuluftvolumenstroms und Berechnung der Luftwechselrate	x	x	x	–
Lecktest der endständigen HEPA Filter (inkl. Dichtsitzprüfung)	(x) ¹	x	x	x
Bestimmung der partikulären Reinraumklasse	x	x	x	x
Nachweis der Differenzdruckkaskade über Differenzdruckmessung	x	x	x	–
Strömungsvisualisierung (Überströmung)	x	x	x	x
Strömungsvisualisierung (TAV Visualisierung)	–	–	–	x
Bestimmung der Strömungsgeschwindigkeit von TAV-Strömungen	(x) ²	(x) ²	(x) ²	x
Erholzeitmessung (Recovery, 1:100 Erholzeit)	(x) ³	x	x	–
Dichtheit des Containments	(x) ⁴	(x) ⁴	(x) ⁴	(x) ⁴
Bestimmung der Raumtemperatur	(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵	(x) ⁵
Bestimmung der relativen Raumluftfeuchte	(x) ⁶	(x) ⁶	(x) ⁶	(x) ⁶

x = Messung obligatorisch

(x) = Messung je nach Anforderung notwendig/möglich

– = Messung nicht vorgesehen oder nicht möglich

¹ Zur Erreichung von ISO 8 sind nicht zwingend HEPA Filter notwendig.

² Nachweis von TAV Strömungen reinluft-technischer Anlagen, z. B. Wiegeboxen oder Sicherheitswerkbänke.

³ Gemäß DIN EN ISO 14644-3 wird empfohlen keine Erholzeitmessung in Räumen der Klasse ISO 8 + 9 durchzuführen. Nach Annex 1 soll diese für alle klassifizierten Räume erfolgen.

⁴ Nur wenn Anlagen mit Containmentfunktionen vorhanden.

⁵ Nur bei definierten Anforderungen. Eine separate Messung kann entfallen, wenn ein (kalibriertes) Monitoringsystem die Daten GMP-konform aufzeichnet.

⁶ Nur bei definierten Anforderungen. Eine separate Messung kann entfallen, wenn ein (kalibriertes) Monitoringsystem die Daten GMP-konform aufzeichnet.

- Bestimmung der relativen Raumluftfeuchte
Welche der aufgezählten (oder auch zusätzlichen) Parameter im Rahmen einer Qualifizierungsmessung des

Reinraumes oder der reinlufttechnischen Anlage erfasst werden, hängt in erster Linie vom Prozess und seiner Kritikalität ab (siehe auch *Risk based Approach, Teil 2*).

Die von Annex 1 definierte Eingruppierung in die Zonen A bis D liefert erste Anhaltspunkte über den Umfang. Die Zoneneinteilung ist im Annex 1 über die Kritikalität des im betreffenden RR-Bereich zugeordneten Prozesses gegliedert. Mit der Kritikalität des Prozesses steigen naturgemäß auch die Anforderungen an alle wichtigen Parameter der Umgebungsbedingungen. In Abbildung 1 sind die Partikelgrenzen des Annex 1 definiert. Bei den Klassen von A nach D wird der sinkenden Einflussmöglichkeit von Partikeln auf die Produkteigenschaften Rechnung getragen. Ergänzend zu der initialen Qualifizierung sollte eine regelmäßige Überprüfung der bereits qualifizierten Reinräume oder reinlufttechnischen Anlagen erfolgen. Diese ist keinesfalls mit dem (permanenten) Monitoring hochreiner A/B-Bereiche zu verwechseln. Vielmehr soll eine Überprüfung wichtiger kritischer Parameter einen robusten und sicheren Prozess garantieren, da gerade im Bereich Monitoring meist nur die Parameter Partikel, Temperatur/rel. Feuchte und Strömungsgeschwindigkeit erfasst werden.

Zudem ist bei Monitoringmaßnahmen der partikulären Reinraumklasse die Anzahl der Probenahmeorte meist auf einen repräsentativen Messort (kritischer Bereich) beschränkt. Dieser gibt im besten Fall den Worst Case Messort aus der Erstqualifizierung wieder oder gibt Aufschluss über besonders kritische Messorte des Prozesses (z.B. *Point of fill*). Räumliche und zeitliche Schwankungen innerhalb des gesamten überwachten Bereiches können mit einer „Einpunkt-Messung“ keinesfalls angemessen und robust wiedergegeben werden. Eine sich regelmäßig wiederholende Überwachung über den gesamten Bereich ist also bei kritischen Einflussgrößen unumgänglich.

Ferner sind für die meisten Räume auch noch andere kritische Parameter (z.B. Raumluftwechsel) festgelegt worden, die kein direktes und permanentes Monitoring erfordern oder

3.-6. Juni 2014
 Halle B4, Stand 308
AUTOMATICA
 OPTIMIZE YOUR PRODUCTION

deren permanente Erfassung und Messung nur mit erheblichem messtechnischem und personellem Aufwand zu realisieren wäre.

Auch hier bietet eine regelmäßige Requalifizierung die Sicherheit der *parametrischen GMP-Compliance* des Raumes.

Zur Definition und Strukturierung der Qualifizierungsumfänge sind die beiden Dokumente DIN EN ISO 14644-2 und PIC/S Leitfaden PI 032-2 wichtige Entscheidungshilfen. Jedoch sollte sich die Auswahl und Struktur (besonders die zeitliche Definition wichtiger Parameter) auch anhand der Kritikalität des Prozesses, der Prozessumgebung und der Gefährdungsbeurteilung des Produktes ableiten (siehe *Risk based Approach, Teil 2*).

So induziert die Definition einer bestimmten Reinraumklasse nach Annex 1 automatisch kritische Parameter und damit auch deren regelmäßige Überwachung mit Hilfe von Qualifizierungsmaßnahmen.

Verbindet man die beschriebenen Messungen aus der DIN EN ISO 14644-2 mit den Anforderungen von verschiedenen Reinraum-Bereichen des Annex 1 ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Matrix. Den zweiten Teil dieses Artikels lesen Sie in der kommenden Ausgabe TechnoPharm 4-2014.

Fachliteratur

- [1] EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practise, Medicinal Product for Human and Veterinary Use: Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, 25. November 2008
- [2] PI 032-2, GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of the most important changes for the manufacture of medicinal products Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Januar 2010,
- [3] DIN EN ISO 14644-2, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2000
- [4] Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (Aseptic Guide), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, September 2004, Pharmaceutical CGMPs,
- [5] Ad hoc GMP Inspection Service Group, EC Guide to good manufacturing Practice, Revision to Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products, Mai 2003
- [6] Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV) BGBl I, 2006
- [7] European medicinal Agency Quality Risk Management (ICH Q9), Teil III, EU-GMP Leitfaden, Januar 2011,
- [8] DIN EN 779 Partikel-Luftfilter für die allgemeine Raumluftechnik –Bestimmung der Filterleistung Mai 2009



{ stericlean }

**Cleaner than clean.
Stericlean.**

www.staubli.com/robotik

Pharma, Medizintechnik und Biotechnologie.

Sicherheit für Personal und Produkt: Der voll H₂O₂-resistente TX stericlean Roboter übernimmt die Automatisierung von Sterilisations- und Abfüllprozessen in Isolatoren. TX stericlean Roboter erfüllen höchste Ansprüche an Produkthygiene und Wirtschaftlichkeit. Profitieren Sie durch größtmögliche Sicherheit, Zuverlässigkeit und Flexibilität.

Stäubli – Ihr innovativer Partner für Automation in steriler Umgebung.



ROBOTICS

STÄUBLI