In einer Kontaminationskontrollstrategie sind kritische Kontrollpunkte zur Überwachung von Reinräumen zu definieren.

Annex 1

Handlungsempfehlungen für eine GMP-konforme Reinraummesstechnik

Der neue Annex 1 zum EU-GMP-Leitfaden tritt am 25. August 2023 in Kraft. Die noch zur Verfügung stehende Übergangsfrist ist in der Reinraumqualifizierung und zur Konkretisierung der Kontaminationskontrollstrategie (CCS) zu nutzen. Dieser Artikel soll einen kurzen Überblick liefern.

Von Florian Sieder und Daniel Wewerka, CLS Ingenieur GmbH

Im Annex 1 sind die Mindestanforderungen für die Qualifizierung von Reinheitszonen für die Herstellung steriler Arzneimittel festgelegt. Die Qualifizierung umfasst den gesamten Bewertungsprozess der einzuhaltenden Anforderungen an den klassifizierten Reinraumbereich.

Essenzieller Teil des Qualifizierungsprozesses ist die Klassifizierung gemäß EN ISO 14644 (Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche), um die Wirksamkeit des Kontaminationskontrollsystems für luftgetragene Fremdpartikel zu bestätigen. Neben der Festlegung von Mindestanzahl und Positionierung nach obiger Norm sind zusätzliche Probenahmestellen im kritischen Verarbeitungsbereich gemäß Prozessrisikobewertung vorzusehen.

Um repräsentative Messwerte zu erhalten, ist auf die bereits bekannten Vorgaben (isokinetische Probenahmesonde, Schlauchlänge ≤ 1 m, geringe Anzahl an Krümmungen) weiterhin zu achten. Die Qualifizierung des Messsystems (Partikelzähler, Probenahmeleitung etc.) ist im Annex 1 nicht näher spezifiziert und wird sich im Sinne einer Best Practice noch entwickeln müssen.

Reinheitsklassifizierung

Mit dem Entfall der Grenzwerte für die Partikelgröße ≥ 5,0 µm in den Klassen A und B „at rest“ ist die Harmonisierung mit der EN ISO 14644 bei der Reinheitsklassifizierung wiederhergestellt. Damit ist bei der Klassifizierung in Reinheitsklasse A das Probevolumen von mindestens 1 m^3 je Probenahmestelle nicht mehr erforderlich. Entsprechend den in der CCS festzulegenden Grenzwerten ist somit eine Reduktion des Einzelprobevolumens und der Probenahmezeit je Probenahmeort möglich. Die Zeitersparnis kann z. B. für zusätzliche Messpunkte genutzt werden. Weiterhin sind dabei die vorgegebenen Mindestprobenahmeparameter Volumen (≥ 2 L) und Messdauer (≥ 1 min) einzuhalten.

Mikrobiologie

Bei mikrobiologischen Untersuchungen der Reinheitsklasse A ist zu beachten, dass jedes Keimwachstum eine Abweichung darstellt und als Konsequenz immer eine Ursachenfindung inklusive Korrektur- und Präventivmaßnahmen hat. Die Anzahl mikrobiologischer Probenahmestellen ist anhand Risikobewertung, Raumklassifizierungsergebnis, Luftvisualisierungsstudien sowie Prozesskenntnis und der in dem Bereich durchzuführenden Arbeiten festzulegen. Alternative Methoden sowie Einsatz neuer Technologien samt Grenzwerten sind wissenschaftlich zu begründen.

Luftgeschwindigkeit und Strömung

Als Richtwert für turbulenzarme Verdrängungsströmung gilt weiterhin 0,36 – 0,54 m/s für eine homogene Luftgeschwindigkeit auf Arbeitshöhe. Eine

Bild: Extreme Media/iStock

Anpassung der Strömungsgeschwindigkeit außerhalb dieses Bereiches ist entsprechend – unter Berücksichtigung des Kontaminationsschutzes – zu begründen.

Zum Schutzwirkungsnachweis im Arbeitsbereich ist die Luftführung innerhalb der Reinheitszonen zu visualisieren. Der Nachweis kann durch Überströmungsmessung bzw. durch Strömungsvisualisierung erfolgen. Ein unidirektionaler Luftstrom erfordert Visualisierungsstudien, um den Erstluftschutz über dem kritischen Arbeitsbereich darzustellen.

Monitoring in Reinraumbereichen

Durch Unterscheidung zwischen Qualifizierung und Überwachung wird dem Monitoring eine entscheidende qualitätsrelevante Bedeutung zugewiesen. Die Partikelgröße ≥ 5,0 µm ist ein Indikator für Abweichungen in der Reinheitsklasse A (z. B. schlechte Arbeitspraxis, Kontaminationen, Schäden an endständigen HEPA-Filtern, Anlagenausfall). Aufgrund ihrer qualitätsrelevanten Bedeutung im Monitoring wird die Betrachtung dieser Partikelgröße weiterhin als sinnvoll erachtet.

Prüfintervalle neu

Die Requalifizierung von Reinräumen und Reinluftanlagen ist in regelmäßigen Abständen nach festgelegten Verfahren durchzuführen. Die neuen Intervalle sind:

- 6 Monate für die Reinheitsklassen A und B
- 12 Monate für die Reinheitsklassen C und D

Der Bedarf an zusätzlichen Messungen kann sich aus weiteren Normen und Richtlinien (z.B. EN ISO 12469, DIN 12980, ÖNORM EN 17141) bzw. entsprechend der CCS ergeben.

Maßnahmen aus der Kontaminationskontrollstrategie

In der CCS sind jene kritischen Kontrollpunkte zu definieren und die Wirksamkeit der Überwachungsmaßnahmen zu bewerten, z. B.:

- Definition der Partikelgrenzwerte
- Verwendung der Partikelgröße ≥ 5,0 µm als geeignete Messgröße
- Umfang und Betriebszustand bei der Qualifizierung
- Notwendigkeit der Messung

Erstellung und Umfang der CCS sind im Sinne einer Best Practice durch die Anwender selbst festzulegen. Handlungsempfehlungen für die wichtigsten Reinraummessungen können, sofern relevant für Auslegung und Betrieb der Anlage, aus der gängigen Praxis abgeleitet und gerne gesondert als Hilfestellung angeboten werden.

Überblick Mindestvorgaben für die Reinraummesstechnik

- Die Reinraummessungen sind teilweise sowohl im Betriebszustand „at rest“ als auch „in operation“ durchzuführen
- Grenzwerte für die Gesamtpartikelbestimmung sind festzulegen (z. B. Partikelgröße ≥ 5,0 µm)
- Die Durchführung der Reinraumklassifizierung hat gem. EN ISO 14644 zu erfolgen. Die Mindestanforderungen bei der Probenahme sind einzuhalten
- Sämtliche Tätigkeiten sind während simulierter Arbeitsabläufe durchzuführen, um Auswirkungen auf die Prozess- oder Produktqualität zur vermeiden
- Der Nachweis der Schutzwirkung im Arbeitsbereich durch eine entsprechende Luftführung ist mittels Strömungsvisualisierung für alle Reinheitsklassen darzustellen
- Die verkürzten Prüfintervalle für die Requalifizierung sind in die bestehenden Überwachungskonzepte einzugliedern
- In der CCS sind die Mindestanforderungen für Qualifizierungstätigkeiten und Monitoring zu definieren und die Wirksamkeit der Überwachungsmaßnahmen zu bewerten
- Jedes Keimwachstum in Reinheitsklasse A stellt eine Abweichung dar
- Der Einsatz alternativer mikrobiologischer Messmethoden ist zu begründen
- Durch die explizite Unterscheidung zwischen Qualifizierung und Überwachung behält das Reinraummonitoring qualitätsrelevante Bedeutung

Sämtliche Maßnahmen sind im Rahmen des Qualitätsrisikomanagements über die CCS risikobasiert zu beurteilen und die gewählte Vorgangsweise ist mittels technisch-wissenschaftlichen Rationalen festzulegen. ■

CLS: Optimierung ihrer Messtechnikaufwände

CLS Ingenieur GmbH prüft als unabhängiges Ingenieurbüro konsequent und objektiv Reinräume und Anlagen entsprechend den Vorgaben und Anforderungen der Kunden. Gerne unterstützt das Unternehmen bei Minimierung von Aufwänden unter Einhaltung u. a. des neuen Annex 1.

Spezialgase

Wir liefern reinste Spezialgase für Analysegeräte in der Umweltanalytik, Sicherheitstechnik, Qualitätssicherung oder zur Kalibrierung von Instrumenten.

Messer produziert jedes Gasgemisch in der gewünschten Zusammensetzung und benötigten Genauigkeit - mit hervorragender Lieferzeit.

MESSER
Gases for Life

Messer Austria GmbH
Industriestraße 5
2352 Gumpoldskirchen
Tel. +43 50603-0
Fax +43 50603-273
info.at@messergroup.com
www.messer.at