

Compliance im Reinraum durch Überwachung

Praktische Umsetzung der Forderungen aus DIN EN ISO 14644-2:2016 – Teil 1

Stefan Erens • Testo Industrial Services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Stefan Erens, Geschäftsbereichsleiter Vertrieb GMP/GxP Services, Testo Industrial Services GmbH, Gewerbestr. 3, 79199 Kirchzarten;
e-mail: serens@testotis.de



Zusammenfassung

Die im Dez. 2015 veröffentlichte Revision des Normenteils ISO 14644-2 (ISO 14644-2:2015-12, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration) [1] hat im Mai 2016 auch Einzug in den deutschen Normenrahmen gefunden und wurde als DIN EN ISO 14644-2:2016-05 [2] veröffentlicht. Dieser Beitrag soll v. a. Anwendern einen Weg zur Umsetzung der neuen Norm zeigen.

Einleitung

Der im Mai im DIN erschienene zweite Teil der ISO-14644-Normenreihe unterscheidet sich fundamental von der Vorgängerversion aus dem Jahr 2001 (DIN EN ISO 14644-2:2001-02 [3]).

Während die Vorgängerversion als klassisches Vorgabedokument die durchzuführenden Prüfungen und Zuordnung der Intervalle beschreibt, verfolgt die aktuelle Version der ISO 14644-2 einen ganzheitlichen Ansatz, der auf die Leistungsfähigkeit des Reinraums oder des reinen Bereichs abzielt. Die Eignung eines Reinraums oder reinen Bereichs bzw. seine Performance soll mittels einer Überwachungsstrategie neben der erstmaligen oder regelmäßigen Durchführung von Klassifizierungsmessungen nachgewiesen werden. Ziel der Norm ist es, eine möglichst umfassende Zustandsbeschreibung für einen Reinraum oder reinen Bereich zu formulieren und dafür *risikobasiert* einen Überwachungsplan zu definieren.

Risikobasierte Betrachtung versus normative Vorgabe

Die Umstellung der ISO 14644-2 auf ein risikobasiertes, ganzheitliches Management der Reinraum-Leistungskriterien stellt zunächst eine grundsätzlich positive Veränderung dar. Durch Nutzung unterschiedlich erfasster Messwerte und deren Einbindung in einen Überwachungsplan kann ein kontinuierlicher Datenfluss Vorteile bieten:

- frühe Erfassung negativer Tendenzen
- schnelle Reaktion auf nachteilige Ereignisse
- Trendanalyse und Ableitung von Warn- und Aktionsgrenzen
- Einbindung von Messergebnissen unterschiedlicher Erfassungssysteme
- bessere Kenntnisse über die Prozesse des Reinraums

Die grundsätzliche Vorgehensweise zur Etablierung eines solchen Überwachungsplans soll nach der neuen Norm risikobasiert geschehen. Im Anhang der Norm werden dazu ver-

Key Words

- DIN EN ISO 14644
- Reinräume
- Klassifizierung der Luftreinheit
- Überwachung
- Qualifizierung von Reinräumen
- Monitoring

schiedene Instrumente zur Risikoanalyse genannt, ohne auf die Anwendung bzw. die Implementierung in einen Risikomanagementprozess einzugehen.

Autor



Stefan Erens

Stefan Erens studierte Chemieingenieurwesen an der Fachhochschule Niederrhein in Krefeld. Nach verschiedenen Positionen im pharmazeutischen Umfeld und bei Ingenieurdienstleistern ist er seit 2005 bei Testo Industrial Services beschäftigt. Er ist für Business Development, Vertrieb/Marketing, Consulting und Personalentwicklung in den Bereichen Kalibrierung/Qualifizierung/Validierung verantwortlich und leitet die Geschäftsbereiche Vertrieb GMP und GxP Services (techn. Außendienst) der Testo Industrial Services GmbH mit derzeit ca. 200 Mitarbeitern. Seit 2017 ist er zudem Prüflaborleiter im Rahmen der DAkkS-Akkreditierung der Testo Industrial Services GmbH als Prüflabor für Reinraummessungen.

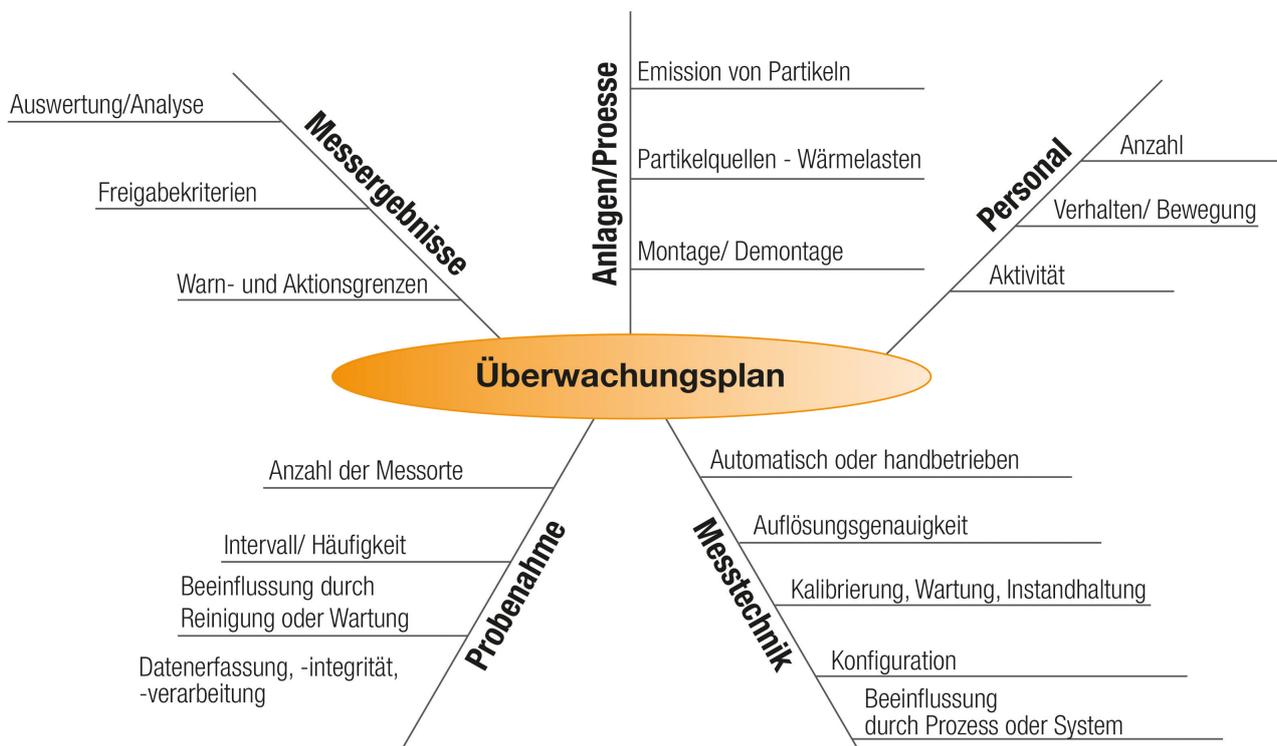


Abbildung 1: Darstellung der Einflussfaktoren einer Risikoanalyse gemäß Anhang A, DIN EN ISO 14644-2 (Quelle aller Abbildungen: Testo Industrial Services).

Im weiteren Verlauf des Anhangs A werden 21 Punkte genannt, welche risikobasiert im Überwachungsplan berücksichtigt werden sollen. Gruppieren man die anzuwendenden Kriterien für die Risikoanalyse, ergibt sich Abb. 1.

Auf insgesamt 3 Messgrößen wird im Anhang A der Norm direkt verwiesen:

- Überwachung des Differenzdrucks
- Überwachung der lufttragenden Partikel
- Überwachung der Luftgeschwindigkeit und des Luftvolumens

Auf die Überwachung anderer (kritischer) Messgrößen bzw. technischer Reinraumkomponenten (z. B. High-Efficiency-Particulate-Air(HEPA)-Filter) geht die neue Norm nicht ein, obwohl diese einen direkten Einfluss auf die Leistungsfähigkeit des Reinraums haben können. So ist die vorgegebene Reinraumklasse nach DIN EN ISO 14644-1 [4] gerade in hochreinen Räumen (Klasse A/B, Annex 1, Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Leitfaden der EU [5]) nur mit intakten und leckfreien Filtern zu erreichen. Eine Ablei-

tung dieser Fragestellung findet sich auch bei Erens [6].

Bei der aktuellen Norm wurde auf den (normativ) vorgebenden Charakter einer ISO-Norm verzichtet. So konnte bei der alten Norm (DIN EN ISO 14644-2:2001, [3]) mithilfe ergänzender Richtlinien ein allgemeiner Überwachungsplan abgeleitet werden. Dieser bezog sich hauptsächlich auf normative Vorgaben und konnte – risikobasiert unterstützt – auf aktuelle Fragestellungen und spezifische Problemstellungen angepasst werden. Im Gegensatz dazu nimmt die neue Normenversion eine Bewertung ausschließlich unter Risikoaspekten vor.

Eine normative Vorgabe hat allerdings ganz entscheidende Vorteile gegenüber risikobasierenden Systemen:

- einheitliche Regelungen für alle Betreiber von Reinräumen
- verbindlicher Charakter der Vorgaben
- weniger Freiheitsgrade bei der Interpretation

- Sicherheit in Audits bzgl. der Anforderungen

- standardisierender Einfluss

So zielführend ein Risikomanagement (vs. Risikoanalyse) auch sein kann: Für Überwachungsstrategien ist eine risikobasierte Betrachtung gegenüber einer normativen Festlegung von Nachteil. Allein die Einschätzung von Auftreten und Schwere unerwünschter negativer Ereignisse (= Risiko) hängt stark vom Personenkreis ab, welcher mit der Definition der Risiken befasst ist. Erfahrungen, Statistiken und letztendlich auch das persönliche Bauchgefühl steuern die Einschätzung maßgeblich. Damit können risikobasierende Systeme nie rational und objektiv den tatsächlichen Risikostatus abbilden.

Somit wird es in der Praxis bei gleichen Anforderungen der betrachteten Räume (z. B. Sterilbereiche) zu unterschiedlichen Interpretationen kommen, wie die Überwachungsstrategie zu erfolgen hat.

Um wirklich Klarheit in den Überwachungsstatus von Reinräu-

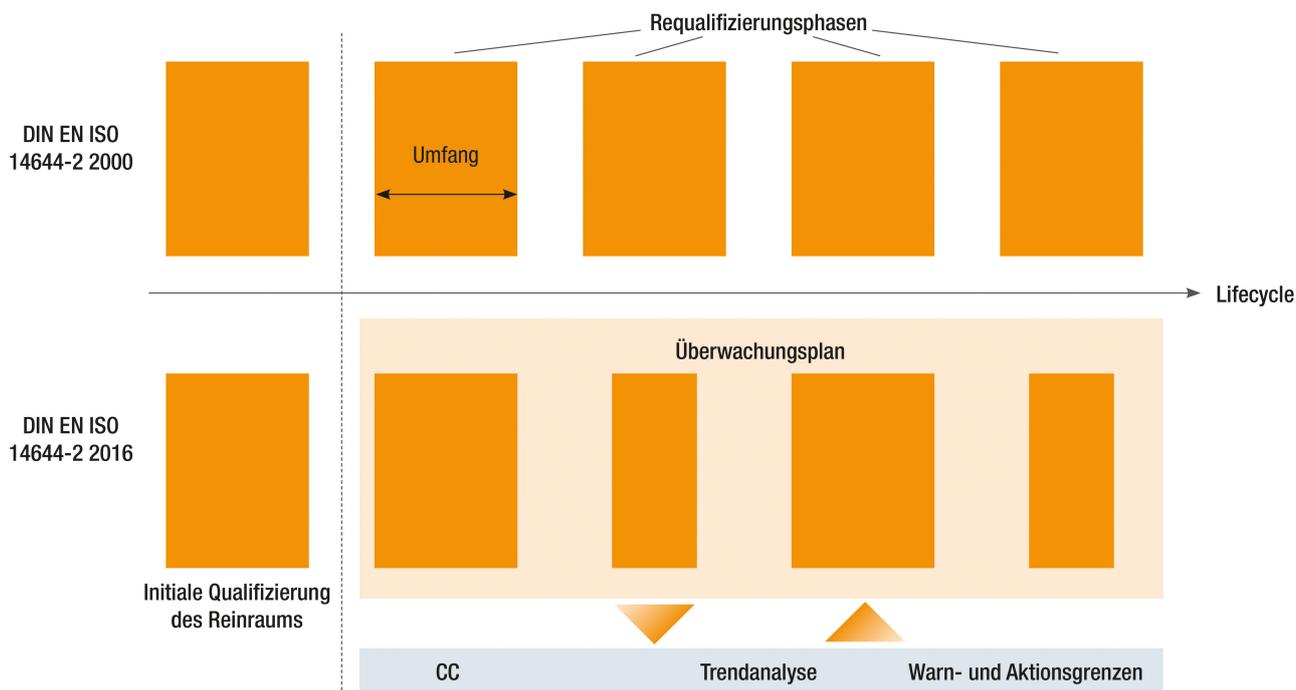


Abbildung 2: Vergleich der alten und der neuen Norm ISO 14644-2 bzgl. der Überwachungsstrategie.

men und reinen Bereichen zu bringen, wäre eine normative Vorgabe für die Industrie hilfreicher gewesen. Der risikobasierte Optimierungsansatz zur Minimierung von Aufwänden, der die individuellen Einflüsse des jeweiligen Reinraums berücksichtigt, ergänzt die normativen Vorgaben oder dient z. B. zur Steuerung der Überwachungsintervalle (vgl. Erens [6]).

Von der Requalifizierung zur ganzheitlichen Überwachung

Eine wesentliche Neuorientierung bei der Überwachung reiner Räume ist die ganzheitliche Betrachtung der Leistungsfähigkeit, welche in einen Überwachungsplan eingebettet ist.

Moderne Strategien zur Qualitätssicherung in der Industrie schlagen schon lange einen Weg ein, der weg von periodischen hin zu messdatenbasierten, permanenten Überwachungssystemen geht. Auch die aktuelle Fassung der ISO 14644-2 folgt dieser Entwicklung. Im Vergleich zur alten Norm werden Phasen späterer Requalifizierungen in einen ganz-

heitlichen Überwachungsplan eingebunden.

Schematisch kann der Unterschied wie in Abb. 2 dargestellt werden.

Leistungsaspekte von Reinräumen

Der Leistungsaspekt ist eine wichtige Kenngröße bei der Definition von Akzeptanzen und Überwachungsstrategien. Es ist jedoch nicht *ein* Leistungskriterium für die Performance eines Reinraums oder reinen Bereiches verantwortlich. Vielmehr ergibt sich die Leistungsfähigkeit aus der Kombination unterschiedlicher Einflussfaktoren (Schema: Abb. 3).

Die Leistungsfähigkeit wird somit primär von der Auslegung des Reinraums inkl. der ihn versorgenden lufttechnischen Systeme geprägt. Der Prozess (inkl. Anlagen, Utilities und Bediener) ist als „Störgröße“ in die Planungsgrundlagen zu integrieren.

Für die Bewertung der Leistungsfähigkeit kommt somit der Planung von Reinräumen und der lufttechnischen Systeme eine entscheidende Bedeutung zu.

In dieser frühen Phase ist eine positive Beeinflussung der Leistungsfähigkeit eines Reinraums leicht zu bewerkstelligen. Bezieht man die möglichen Einflussfaktoren (Prozess, Utilities, Personal) bei der Auslegung des lufttechnischen Versorgungssystems mit ein, ergeben sich Leistungsmerkmale, die je Raum oder reinem Bereich definiert werden können.

Risikobasierte Festlegung als ganzheitliche Strategie

Grundsätzlich ist ein risikobasiertes Vorgehen bei der Betrachtung der Leistungsfähigkeit von Reinräumen sinnvoll. So werden z. B. nach der Methodik einer Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) Fehler, Fehlerursache und Fehlerfolge analysiert und geeignete Maßnahmen zur Vermeidung der Fehler oder Verringerung seiner Folgen definiert. Eine strukturierte Risikoanalyse sollte in jedem Fall nicht isoliert erstellt werden, sondern in ein ganzheitliches Risikomanagementsystem eingebunden sein. Eine gute Grundlage hierzu gibt das Risk Management nach



Abbildung 3: Darstellung der Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit eines Reinraums.

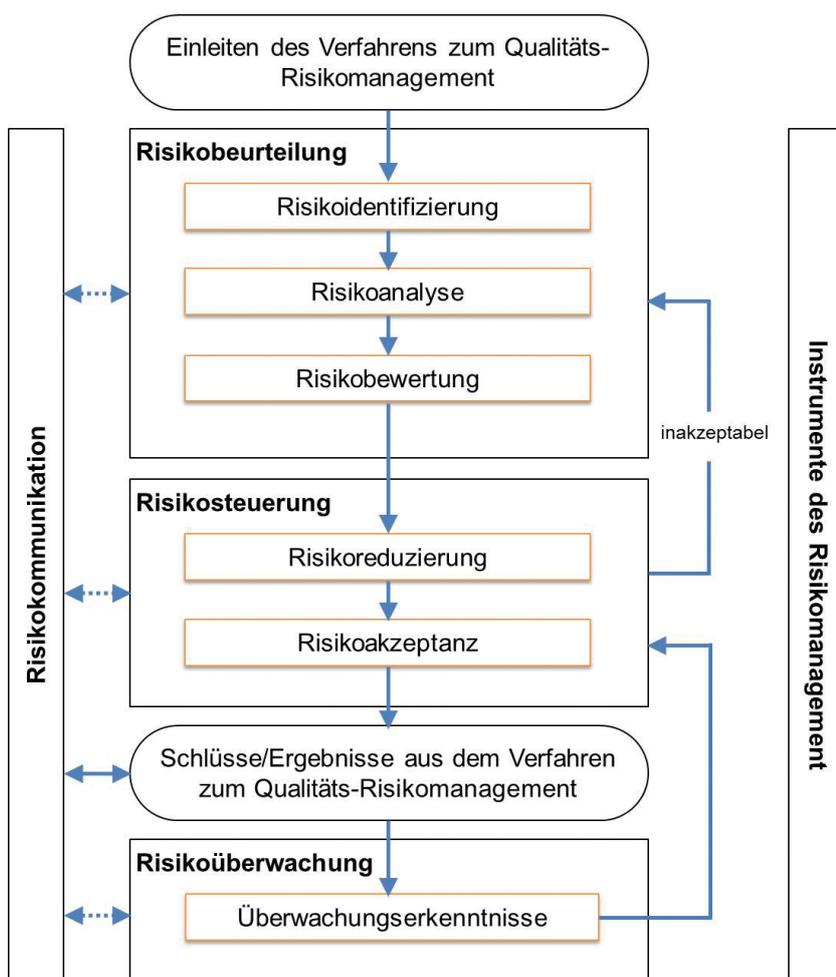


Abbildung 4: Übersicht Risikomanagement-Prozess, ICH Q9 [7].

ICH Q9 (implementiert als Teil III, EU-GMP-Leitfaden [7]; Abb. 4).

Sind die Risiken formuliert, werden im nächsten Schritt (Risk Control) Maßnahmen definiert, welche die Risiken entweder beseitigen oder das Risiko in Auftreten oder Schwere eines Fehlers auf ein akzeptables Maß reduzieren (Restrisiko). Eine weitere Möglichkeit ist, einen aufgetretenen Fehler zwar nicht mehr ver-

hindern zu können, jedoch die Entdeckungswahrscheinlichkeit für den Fehler oder seine Folgen zu erhöhen.

In der Praxis lassen sich i. d. R. nur Maßnahmen umsetzen, die die Auftretenswahrscheinlichkeit verringern oder die Entdeckungswahrscheinlichkeit eines Fehlers erhöhen (Abb. 5). Auf die Ausprägung eines Fehlers oder Fehlverhaltens lässt sich kaum Einfluss nehmen.

In der Praxis gestaltet sich der Risikomanagementprozess nicht als eine singuläre Zuordnung von Einzelmaßnahmen. Eine strukturierte Kombination verschiedener Maßnahmen soll das Auftreten von unerwünschten Ereignissen minimieren oder ihre Entdeckung bei Eintreten wahrscheinlicher machen.

In den folgenden 2 Kapiteln sollen Maßnahmen betrachtet werden, um dann daraus eine Überwachungsstrategie ableiten zu können.

Verringerung des Auftretens von Fehlern – der Königsweg zur Risikokontrolle

In einem gut etablierten Risikomanagementsystem sollen immer zunächst Maßnahmen prioritär betrachtet werden, welche das Zustandekommen oder Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (=Risiko) vermeiden oder zumindest verringern. Ziel sollte also immer erst eine Risikovermeidung oder eine Risikominimierung bzgl. des Auftretens sein.

Der Grad der Akzeptanz von (Rest-)Risiken ist hierbei individuell und leitet sich i. d. R. aus den Folgen des Fehlers bzw. seiner direkten Auswirkung auf Prozess- oder Produkteigenschaften ab (direct impact).

Maßnahmen zur Risikovermeidung oder -minimierung in Reinräumen sind häufig entweder technisch induziert (Barriersysteme, Schleusen, lufttechnische Systeme) oder zielen stark auf bestimmte Handlungsweisen der Mitarbeiter ab (Verhalten im Reinraum, Händedesinfektion usw.).

Bestimmen also technische Systeme maßgeblich die Risikosteuerung, so kommt dem Planungs- und Designprozess von Reinräumen inkl. der sie versorgenden lufttechnischen Systeme eine sehr große Bedeutung zu, wenn nachher inkl. des Prozesses mit handelnden Mitarbeitern Leistungsmerkmale des Reinraums robust eingehalten werden müssen.

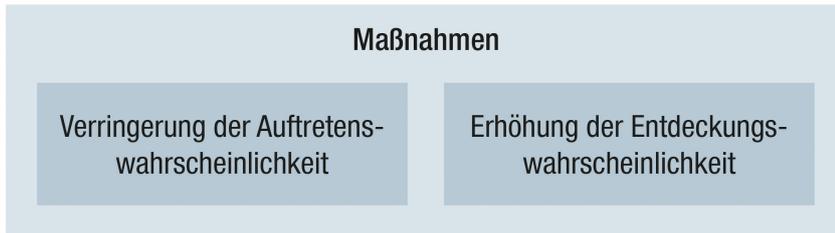


Abbildung 5: Maßnahmen zur Verringerung von Risiken.

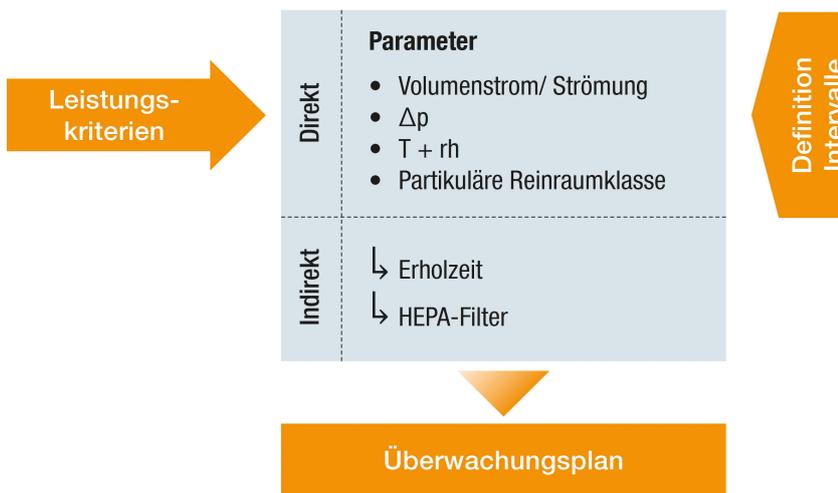


Abbildung 6: Einflussfaktoren bei der Entwicklung eines Überwachungsplans.

Die Auslegung der Lüftungssysteme und Reinräume in der Planung und die sie begleitenden frühen Qualifizierungsphasen (Lastenheft/Pflichtenheft/DQ) haben somit einen entscheidenden Einfluss auf die Leistungsfähigkeit von Reinräumen und reinen Bereichen.

Im Planungsprozess ist es folglich ausschlaggebend, mit welchen Maßnahmen man negative Einflussfaktoren verringert. So führt etwa der Einbau einer großen Prozessanlage in einen Reinraum zu einer Reduzierung des (aktiven) Raumvolumens. Im Umkehrschluss könnte man bei gleichbleibendem Raumluftwechsel die absolute Luftmenge im Raum verringern, da jeweils ein Großteil des Raumvolumens durch die Prozessanlage beansprucht wird.

Dem gegenüber steht jedoch die Barrierefunktion, welche die Prozessanlage ausübt. Die Turbulenz im Raum wird durch die physische Barriere einer Prozessanlage u. U. negativ beeinflusst.

An dieser Stelle sind Maßnahmen zu definieren, welche zum einen die Barrierefunktion berücksichtigen und zum anderen die Risiken kritisch hinterfragen, welche hinter der Einbringung stehen. Auf dieser Grundlage ergeben sich im Anschluss die erforderlichen Maßnahmen zur Verringerung dieser Risiken.

Die Planung und Auslegung von Lüftungsanlagen ist folglich nicht schematisch allgemeingültig vorzugeben, sondern muss sich individuell auf konkrete Einzelfallbetrachtungen fokussieren.

Grundsätzliche konzeptionelle Überlegungen sind in Publikationen der International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) [8+9] erschienen.

Erhöhung der Entdeckungswahrscheinlichkeit – Vom Risiko zum Überwachungsplan

Natürlich lassen sich nicht alle Risiken durch technische oder organisa-

torische Maßnahmen ganz vermeiden oder minimieren. Ein gewisses Restrisiko bleibt immer bestehen.

Eine Null-Risiko-Strategie wäre zwar im Hinblick auf Prozess, Produkt oder Unversehrtheit von Menschen wünschenswert, ist aber in der Praxis nicht umsetzbar. Aus diesem Grund ist ein Bewusstsein zu schaffen, dass Risiken bestehen, deren Auftreten wahrscheinlich ist und die nicht durch Maßnahmen im Vorfeld eliminiert oder verringert werden können.

In einer komplexen Prozessumgebung (wie in der pharmazeutischen Industrie) muss zudem an Komplexitätserscheinungen gedacht werden, wenn z. B. aus den Folgefehlern verschiedener Risiken neue Fehler entstehen (Fehlerfortpflanzung).

Sind alle (sinnvollen) Maßnahmen zur Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Risikos ausgeschöpft, sind diese durch Maßnahmen zu ergänzen, welche eine sichere Entdeckung/Wahrnehmung des aufgetretenen Fehlers gewährleisten. Diese Maßnahmen sollen die Entdeckungswahrscheinlichkeit des Fehlers oder seiner Fehlerfolge erhöhen.

In diesen Bereich der Maßnahmen fällt alles, was allgemein unter Begriffen wie Monitoring, Kalibrierung, Qualifizierung und Verifizierung zu verstehen ist. Die compliance-induzierte Überprüfung, ob ein bestimmter definierter Zustand besteht bzw. erhalten wurde, wird durch Monitoring, Kalibrierung, Qualifizierung und Verifizierung sichergestellt.

Bezieht man den Anspruch nach rechtzeitiger Entdeckung nun mithilfe der Vorgaben der aktuellen DIN EN ISO 14644-2 ein, so ergeben sich Maßnahmen zur Erstellung eines Überwachungsplans.

Leistungskriterien

Die zu definierenden Leistungskriterien je Raum oder reinem Bereich liefern die Zielvorgabe zur Definition von Akzeptanzen zur Überwachung. Hier sind die Kritikalität des

stattfindenden Prozesses und die Beeinflussbarkeit des Produktes ausschlaggebende Kriterien.

Intervalle

Prüfintervalle dienen der risikominimierenden Steuerung von Prüfungen. Je kritischer ein Risiko ist, umso engmaschiger muss die messtechnische Überwachung gestaltet sein.

Überwachte Parameter

Die Definition der zu überwachen Parameter hängt stark von Raum, Prozessdesign und Kritikalität der Umgebungsbedingungen ab. Dabei kann man zwischen direkten (beeinflussen die Raumkonditionen direkt) und indirekten Parametern unterscheiden.

Direkte Parameter:

- Volumenstrom/Strömung
- Differenzdruck
- Temperatur und relative Feuchte
- partikuläre Reinraumklasse

Indirekte Parameter:

- Erholzeit
- Leckfreiheit HEPA-Filter

Die Entstehung eines Überwachungsplans durch die oben ge-

nannten Einflussfaktoren veranschaulicht Abb. 6.

Durch die Veröffentlichung der DIN EN ISO 14644-2 kann von einem Paradigmenwechsel in der Betrachtung reiner Räume gesprochen werden:

- Die früher messgrößenbezogene Festlegung wird durch eine raum- bzw. anlagenbezogene Sichtweise ersetzt.
- Die Risikoanalyse (besser: Risikomanagement) ist ein zentraler Bestandteil zur Definition von kritischen überwachungspflichtigen Parametern.
- Durch aktives Intervallmanagement, welches in einem Überwachungsplan implementiert ist, wird eine permanente Rückkopplung mit Eingriffsmöglichkeiten gewährleistet.

Die risikobasierte Befassung mit den Leistungskriterien des Reinraums oder reinen Bereichs führt zwangsläufig zu einem sensibleren Umgang mit Risiken, die aus der Beeinflussung der Umgebungsbedingungen auf Prozess, Produkt oder den Menschen stammen.

Natürlich ist mit Inkrafttreten nicht alles neu zu erfinden, denn bereits in der alten Norm waren gut funktionierende Überwachungssysteme etabliert. Monitoring- und Requalifizierungsmaßnahmen wurden definiert, um eine rechtzeitige Entdeckung von unerwünschten Abweichungen des vorgegebenen Regelzustandes zu ermöglichen. Oft wurden diese Maßnahmen nicht miteinander verbunden bzw. in ein ganzheitliches Management oder einen Überwachungsplan zusammengeführt, sondern stellten Einzelmaßnahmen ohne Rückkopplung oder weiterführende Auswertung dar.

Die Möglichkeit, durch einen Überwachungsplan die verschiedenen Prüfinstrumente zu konsolidieren und mit einem aktiven Risikomanagement zu steuern, ist die größte Veränderung, die durch die Veröffentlichung der DIN EN ISO 14644-2:2016 erfolgen wird.

Teil 2 dieses Beitrags wird in Ausgabe 2/2019 erscheinen.

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)81 91-985 78 12, Fax: +49 (0)81 91-985 78 19, e-mail: redaktion-tp@ecv.de, Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.

Unsere Leistungen:

- ▶ Qualifizierung von Reinräumen und Lüftungsanlagen
- ▶ Qualifizierungsmessungen von Druck- und Prozessgasen
- ▶ Mikrobiologisches Monitoring – Luft, Oberflächen und Gase
- ▶ Durchführung von Schulungen & Workshops in unserem Reinraum-Trainingscenter

Testo Industrial Services GmbH
Gewerbstraße 3 · 79199 Kirchzarten
gmp@testotis.de · Fon 07661 90901-8000

www.testotis.de/reinraum

Be sure. **testo**

Cleanroom Solutions

Sicherheit & Compliance
für Ihre Reinräume

20

Testo Industrial Services
1999-2019