

Compliance im Reinraum durch Überwachung

Praktische Umsetzung der Forderungen aus DIN EN ISO 14644-2:2016 – Teil 2^{*)}

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



Continuous Cleanroom Verification (CCV) – Etablierung eines Überwachungsplans

Die Etablierung eines Überwachungsplans ist eine der wichtigsten Forderungen der aktuellen DIN EN ISO 14644-2. Bei der Etablierung eines Überwachungsplans ist v. a. seine spätere Handhabbarkeit wichtig. Die Dokumentation muss derart gestaltet sein, dass sie aktiv auf Veränderungen der Leistungsfähigkeit des Reinraums reagieren kann und die verwendeten Daten, Trends und schleichende Veränderungen erkennen lassen. Ein aktives Risikomanagement muss später variabel auf Veränderungen oder neue Erkenntnisse beim Betrieb anpassbar sein.

Daher empfiehlt es sich, die grundlegenden und allgemeinen Teile des Plans in einem übergeordneten Dokument (Masterplan) zu regeln. Zudem lassen sich hier auch allgemeine Qualitätssicherungsverfahren wie Change Control oder Abweichungsmanagement in den Überwachungsplan implementieren.

Die spezifischen Risiken, die Ableitung von Leistungskriterien und kritischen Parametern verbunden mit den Prüfintervallen können gut in Tabellenkalkulationsprogrammen (z. B. Excel) integriert werden. Eine spätere Variabilität ist durch Verän-

derung oder Ergänzung der Risikomatrix leichter möglich. Zudem ist eine Traceability durch die Tabellenform in übersichtlicher Weise gegeben.

Schematisch lässt sich die Erstellung eines Überwachungsplans wie in Abb. 7 gliedern.

Die zu definierenden Leistungskriterien können z. B. über die Informationen aus Raumbüchern gewonnen werden. Hier muss lediglich eine risikobasierte schematische Einstufung der Kritikalität im einzelnen Raum über die Einflussfaktoren der Umgebungsbedingungen auf Produkt, Prozess oder Mensch erfolgen.

Die überwachungspflichtigen Parameter ergeben sich aus dieser risikobasierten Einschätzung. Diese Einschätzung kann ggf. auch grundsätzlich im genannten übergeordneten Masterdokument erfolgen. Die finale Risikominimierung erfolgt letztendlich durch die Steuerung des Überwachungsintervalls. Je kritischer ein Prozess oder die Beeinflussung eines Produktes anzusehen ist, umso häufiger müssen kritische Parameter bis zum permanenten Monitoring erfasst werden.

Eine schematische Zuordnung für Sterilbereiche nach Annex 1, EU-GMP-Leitfaden bietet Tab. 1.

Die dargestellte Überwachungsmatrix ergibt jedoch erst den einen Teil eines funktionierenden Überwachungsplans. Erst durch die Verwendung der erhaltenen Daten und ihre Aufbereitung entsteht ein akti-

ves Instrument der Überwachung und Rückkopplung.

Warn- und Aktionsgrenzen

Werden im Zuge der Etablierung eines Überwachungsplans Ergebnisse erhalten, sollen diese so aufbereitet werden, dass eine permanente Bewertung der Leistungskriterien des Reinraums möglich ist. Dies kann durch eine aktive Nutzung der Daten in Regelkarten erfolgen. So können Abweichungen oder negative Ereignisse schnell erkannt und langfristige Trends sichtbar gemacht werden. Durch rechtzeitige Entdeckung im Trending ist es somit auch möglich, schleichende Veränderungen im Reinraum zu erkennen und in der Folge geeignete Maßnahmen zur Korrektur einzuleiten.

Ebenso können Monitoringdaten sinnvoll in diese Trendanalysen eingebracht werden, sodass eine größere Datenbasis entsteht. Aus dieser Datenbasis ergibt sich ein in DIN EN ISO 14644-2 beschriebener *Normaler Betriebsbereich*.

In diesem Bereich bewegen sich üblicherweise die als kritisch angesehenen Parameter, die es zu überwachen gilt. Selbstverständlich kann es auch sinnvoll sein, wenn einzelne Parameter nicht in Regelkarten aufgenommen werden. Hier sind v. a. diejenigen Parameter gemeint, die von vornherein einer aktiven Regelung unterliegen. Es gibt z. B. keinen

^{*)} Teil 1 dieses Beitrags ist erschienen in TechnoPharm 9, Nr. 1, 30–35 (2019).

Sinn, den Differenzdruck eines Reinraums in Regelkarten mit Warn- und Aktionsgrenzen zu überwachen, wenn der Parameter schon einer aktiven Regelung folgt und durch ein unabhängiges Monitoringsystem überwacht/kontrolliert wird. Dann werden die kritischen Eingriffsgrößen, Warn- und Aktionsgrenzen direkt in die Regelhysterese hinterlegt bzw. als Alarmierung im Monitoring etabliert. Hier kommt der regelmäßigen Kalibrierung solcher Überwachungssysteme eine entscheidende Bedeutung zu.

Werden die Parameter geregelt, jedoch nicht permanent überwacht, empfehlen sich die Abbildung der Parameter in der Überwachungsmatrix und die Verwendung der Daten zur Trendanalyse.

Ein Beispiel hierfür ist der Volumenstrom in turbulenten Reinräumen. Da dieser über eine einseitige Minimumgrenze definiert ist (z. B. >20-fach), ist eine Definition von Warn- und Aktionsgrenzen nicht sinnvoll. Hier kann ggf. durch Trendanalyse eine „schleichende“ Abnahme des Volumenstroms (z. B. durch Verblockung von Filtern) festgestellt und der negativen Entwicklung durch geeignete Maßnahmen entgegengesteuert werden.

Auch vom Volumenstrom abhängige Messparameter (z. B. die Erhol-

zeit) können so in der Überwachungsmatrix abgebildet und die erhaltenen Messdaten für langfristige Trends verwendet werden. Ergibt sich bei der Trendanalyse solcher Daten eine signifikante Verschlechterung, ist dies als Indiz für eine Verschlechterung der Turbulenz und somit der Leistungsfähigkeit des Reinraums zu werten.

Werden die vorher beschriebenen kritischen überwachungspflichtigen Parameter betrachtet, bleibt lediglich die partikuläre Reinraumklasse als unregelmäßig überwachungspflichtiger Parameter übrig.

Da sich die Reinraumklasse sowohl aus der Anforderung des Raums als auch aus der Auslegung des versorgenden Lüftungssystems und dem Design des stattfindenden Prozesses (inkl. Mitarbeiter) ergibt, erhält man einen wichtigen Parameter, der schnell Aufschlüsse über unerwünschte Ereignisse oder Veränderungen geben kann. Idealerweise lassen sich so Daten aus Qualifizierungsphasen (Erst- und Requalifizierung) mit Monitoringdaten zu einer permanenten Überwachung des Reinraums verbinden.

Aus der Darstellung der Daten lassen sich wichtige Informationen ableiten (Abb. 8).

Der Bereich unterhalb des normalen Betriebsbereichs ist als unkritisch zu betrachten. Sollten jedoch innerhalb längerer Messzyklen Ergebnisse unterhalb des normalen Betriebsbereichs gemessen werden, kann dies ein Hinweis auf defekte Messtechnik oder andere messtechnisch unerwünschte Abweichungen sein.

Im Zwischenbereich zwischen oberer Grenze des Normalen Betriebsbereichs und der Klassengrenze werden die Warn- und Aktionsgrenzen definiert. Eine Festlegung von Warn- und Aktionsgrenzen soll auch unter der Prämisse erfolgen, dass nicht zu viele Alarme aufgrund von Überschreitungen generiert werden.

■ Eine permanente Alarmierung versperrt die Sicht auf wirklich kritische Ereignisse und führt zu einer Gewöhnung an den Alarmzustand.

In besonders kritischen Bereichen (z. B. Reinraumklasse A nach Annex 1) muss die Alarmierung direkt aus dem überwachenden Monitoring erfolgen und kann nicht über eine Trendanalyse abgeleitet werden. Die Alarmgrenzen für das Monitoring lassen sich jedoch aus der Trendanalyse der entsprechenden Regelkarte eruieren.

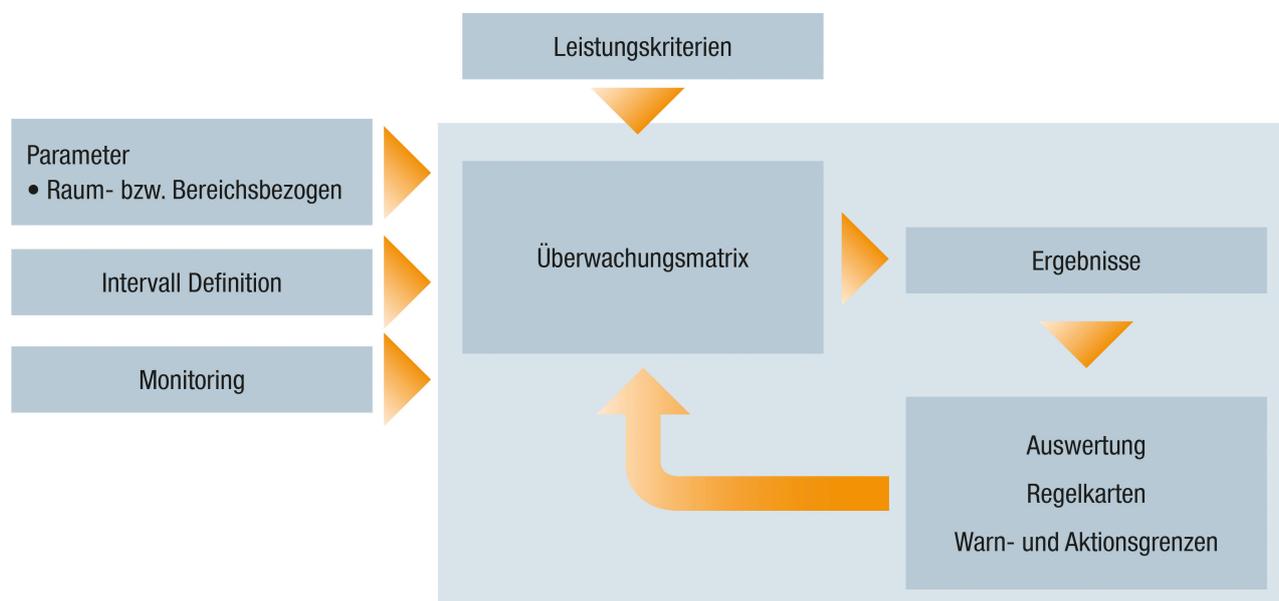


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Einflussfaktoren eines Überwachungsplans.

Zusammenfassend können die Erkenntnisse der vorhergehenden Kapitel aus Tab. 2 abgeleitet werden.

Fazit

Die größte Änderung bei der Überwachung reiner Räume gemäß DIN EN ISO 14644-2 stellt sicher der Wechsel von einer intervallinduzierten Festlegung hin zu einer raum- und leistungsbezogenen Sichtweise dar. Der neue, risikobasierte Ansatz birgt jedoch die Gefahr, dass eine Standardisierung und damit einheitliche Betrachtung von Risiken bei unterschiedlichen Betreibern von Reinräumen nicht gegeben ist.

Dabei hätte eine ISO-Normgebung mit weltweiter Gültigkeit

ein Vorgabedokument bleiben können.

Wird eine Risikoanalyse in einem funktionierenden Risikomanagement eingesetzt, um aktiv kritische Parameter zu überwachen, welche die Leistungsfähigkeit von Reinräumen und reinen Bereichen beeinträchtigen, kann dies ein wirksames Vorgehen sein, um das Verständnis über die Umgebungseinflüsse der Produktion zu verbessern. Die Aufnahme, Verwertung und Rückkopplung verschiedener Datenquellen sind eine sinnvolle Maßnahme, um jederzeit einen Überblick über den Reinraum erhalten zu können. Aktiv geführte Warn- und Aktionsgrenzen helfen im Alltag dabei, kritische Risiken zu minimieren und bewusst zu machen.

Ein wichtiges Kriterium lässt die Norm indes außer Acht: Bei der Leistungsfähigkeit eines Reinraums kommt dessen Design (in Zusammenspiel mit den lufttechnischen Systemen) eine entscheidende Bedeutung zu. Mit einem bedarfsgerechten, innovativen Design lassen sich viele Risiken durch Verringerung/ Eliminierung der Auftretenswahrscheinlichkeit entscheidend verringern.

Eine wesentliche Herausforderung der neuen Norm ist in der Komplexität der entstehenden Systeme (Messung→Dokumentation→Verarbeitung→Maßnahmen) zu sehen. Hier müssen pragmatische Ansätze und übersichtliche Systeme gefunden werden, welche eine zeit-

Tabelle 1

Überwachungsmatrix am Beispiel Sterilbereiche nach Annex 1, EU-GMP-Leitfaden.

Kritikalität	Reinraumklasse gemäß Annex 1	Auswirkung (Risiko)	Maßnahmen	Parameter
Hoch kritisch	A	Direkte Auswirkung auf Produkt/Prozess	Permanentes Monitoring Überwachungsintervall (6-12 Monate)	→ Strömung → Part. RR Klasse → Strömung → (T + rH)* → Part. RR Klasse → Leckfreiheit HEPA
	B	Direkte/indirekte Auswirkung auf Produkt/Prozess	Permanentes Monitoring Überwachungsintervall (≤ 12 Monate)	→ Part. RR Klasse → Volumenstrom → (T + rH)* → Δp* → Part. RR Klasse → Leckfreiheit HEPA → Erholzeit
Kritisch	C	indirekte Auswirkung auf Produkt/Prozess	Überwachungsintervall (12-24 Monate)	→ Volumenstrom → (T + rH)* → Δp* → Part. RR Klasse → Leckfreiheit HEPA → Erholzeit
Weniger kritisch	D	Indirekte/ohne Auswirkung auf Produkt/Prozess	Überwachungsintervall (12-36 Monate)	→ Volumenstrom → (T + rH)* → Δp* → Part. RR Klasse → Leckfreiheit HEPA

*Temperatur, relative Feuchte und Differenzdruck sind normalerweise geregelte Parameter und in separaten Monitoringsystemen erfasst.

PHARMALOGISTICS AT ITS BEST



Pharmalogistik – weil wir es können

Mit Know-how und Leidenschaft begeistert Med-X-Press seine Kunden! Das ist gut für die Healthcare-Branche. Das ist besser für die Patienten. Das ist beste Logistik.

Welche Logistik benötigen Sie?

- Warehousing & Distribution
- Herstellung & Konfektionierung
- Mailing, Musterversand
- IT-Lösungen

... automatisch wählen Sie mit!

- Behördlich GMP/GDP zertifiziert
- Sicherheit
- Persönliche Ansprechpartner



Med-X-Press GmbH · Pracherstieg 1 · 38644 Goslar, Deutschland · Tel. 05321 311 30-0 · info@med-x-press.de · www.med-x-press.de

Kalibrierung,
Qualifizierung,
Validierung &
GxP-Services

Be sure. **testo**

Mehr Service, mehr Sicherheit.

Vertrauen Sie Ihre GMP-Compliance
Experten an!

Testo Industrial Services GmbH
gmp@testotis.de · Fon 07661 90901-8000

www.testotis.de

20
Testo Industrial Services
1999-2019

Tabelle 2

Zusammenfassung kritischer Parameter mit Warn- und Aktionsgrenzen.

Parameter	Kritikalität	Geregelter Parameter	Monitoring	Überwachung	Warn- und Aktionsgrenzen
Volumenstrom	kritisch	Ja	Nein	Ja, je nach Raumklasse 12/24 Monate	Nein, Trendanalyse sinnvoll
Strömung	kritisch	Ja	Nein	Ja, je nach Raumklasse 12/24 Monate	Nein, Trendanalyse sinnvoll
	sehr kritisch	Ja	Ja	Ja, je nach Raumklasse 6/12 Monate	Ja, Etablierung in den überwachten Monitoringsystemen
Δp	kritisch	Ja	Ja	Evtl. ergänzend zum Monitoring	Ja, Etablierung in den überwachten Monitoringsystemen
T + rH	kritisch	ja	Ja	Evtl. ergänzend zum Monitoring	Ja, Etablierung in den überwachten Monitoringsystemen
Partikelzahl in Abhängigkeit der Reinraumklasse	kritisch	Nein	Nein	Ja, je nach Raumklasse 12/24 Monate	Ja, Ableitung erfolgt aus der Trendanalyse
	sehr kritisch	Nein	Ja	Ja, je nach Raumklasse 6/12 Monate	Ja, Etablierung in den überwachten Monitoringsystemen
Erholzeit	kritisch	Nein, aber direkte Abhängigkeit vom Volumenstrom	Nein	Ja, je nach Raumklasse 12/24 Monate	Nein, Trendanalyse sinnvoll
Lecktest HEPA	kritisch	Kein Parameter, sondern qualitäts-induzierendes techn. Bauteil	Nein	Ja, je nach Raumklasse 6/12/24 Monate	Nein

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

Partikel

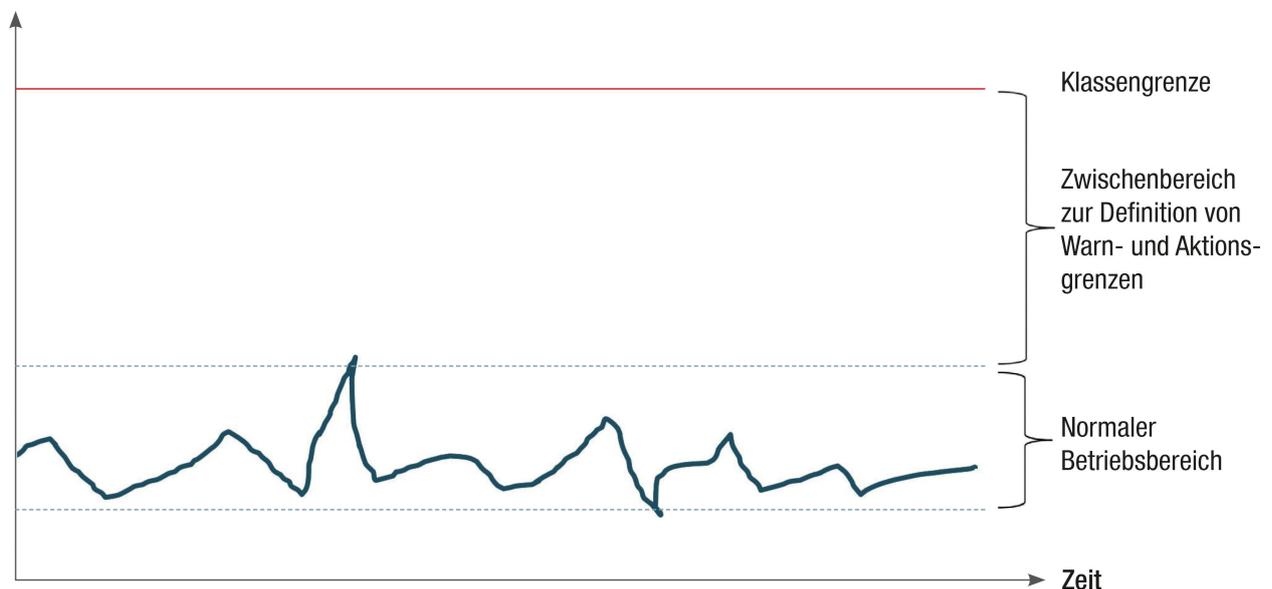


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Normalen Betriebsbereichs und des Zwischenbereichs.

nahe Reaktion auf unerwünschte Einflüsse und Risiken ermöglichen und so die Leistungsfähigkeit von Reinräumen und reinen Bereichen erhalten.

Literatur

- [1] 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.
- [2] DIN EN ISO 14644-2:2016-05: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bzgl. Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-2:2015); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2015.
- [3] DIN EN ISO 14644-2:2001-02: Reinraumräume 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] DIN EN ISO 14644-1:2016-06: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (ISO 14644-1:2015); Deutsche Fassung EN ISO 14644-1:2015.
- [5] 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, 14. Febr. 2008.
- [6] Erens, Stefan: Reinraum-Qualifizierungsmessungen im Sterilbereich/Regulatorische Ableitung und risikobasierte Festlegung. Teil 1: TechnoPharm 4, Nr. 3, 122–129 (2014); Teil 2: TechnoPharm 4, Nr. 4, 198–206 (2014).
- [7] ICH guideline Q9 on quality risk management, Eudralex Volume 4, Teil III EU-GMP-Leitfaden, 09/2015.
- [8] ISPE, Good Practice Guide: Heating, Ventilation, & Air Conditioning (HVAC), Sept. 2009.
- [9] ISPE, Baseline Guide Vol 7: Risk-Based Manufacture of Pharma Products, Juli 2017.

Redaktion: Chefredakteur: Claudius Arndt, Leitender Redakteur: Jens Renke. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49(0)8191-9857812, Fax: +49(0)8191-9857819. e-mail: redaktion-tp@ecv.de. Herstellung: rdz GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.

www.reinraum.info

Unsere Leistungen

- ➔ Beratung & Service
- ➔ Messtechnische Prüfungen nach ISO 14644, VDI 2083 und EU-GMP
- ➔ Druckluftqualifizierungen nach ISO 8573
- ➔ Strömungsvisualisierungen
- ➔ Mikrobiologisches Monitoring
- ➔ Kalibrierung von Reinraum-Messgeräten
- ➔ Wartung von Sicherheitswerkbänken, Isolatoren und Wägekabinen
- ➔ Verkauf von Reinraummesstechnik
- ➔ Personalschulungen

... wir kennen uns aus!

BSR Ingenieur-Büro
BSR Messtechnik GmbH
Marienstraße 156
68794 Oberhausen-Rheinhausen

Tel. Zentrale: +49 7254 - 95 95 9-0

e-Mail: service@reinraum.info
labor@reinraum.info

Internet: www.reinraum.info

