

GMP-FORUM 2023

Auswirkungen des neuen Annex 1 auf die Reinraumqualifizierung

22.09.2023

www.testotis.de

AGENDA



- ▶ **EINORDNUNG DES ANNEX 1**
- ▶ **ÜBERBLICK DER FORDERUNGEN DES ANNEX 1 AN DIE REINRAUMQUALIFIZIERUNG**
- ▶ **CONTAMINATION CONTROL STRATEGY (CCS)
- KERNELEMENT DER QUALITÄTSSICHERUNG**
- ▶ **FAZIT, AUSBLICK UND ZUSAMMENFASSUNG**

Einordnung des Annex 1

EU GMP-Leitfaden, Annex 1

- ▶ Europäische Gesetzgebung
- ▶ Verbindlich für alle Hersteller von **sterilen** medizinischen Produkten
- ▶ Veröffentlichung am 25.08.2022



Brussels, 22.8.2022
C(2022) 5938 final

Deadline für die Umsetzung fast aller Forderungen:

 **25.08.2023**

GUIDELINES

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union
Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for
Human and Veterinary Use

Überblick der Forderungen des Annex 1 an die Reinraumqualifizierung

Unveränderte Definition der Reinraum-Zonen

Kurzbeschreibung

A

- Zone der höchsten Reinheitsstufe
- TAV-Strömung zum Schutz des Prozesses
- Beispiel: Aseptische Füllung, Stopfenaufbereitung, offene Ampullen, GT Beladung, aseptischer Ansatz, etc.

B

- Umgebung von Klasse A
- Turbulenter Reinraum

C

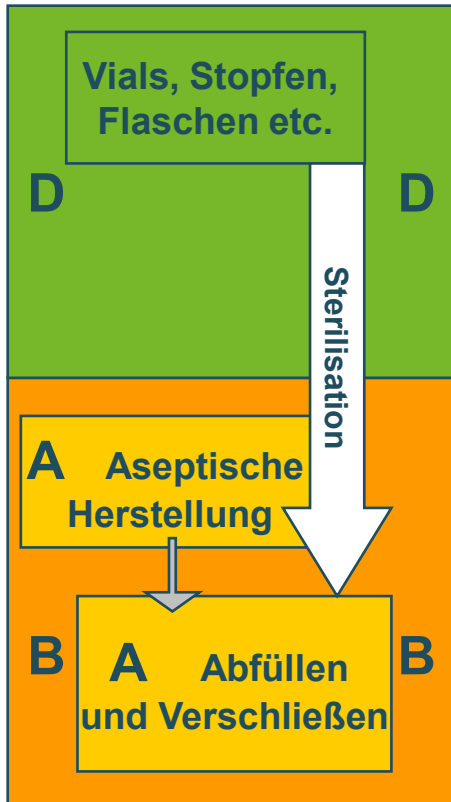
- Unkritischere Prozesse
- Turbulenter Reinraum
- Beispiel: Ansatz von Lösungen wenn eine spätere Sterilfiltration erfolgt

D

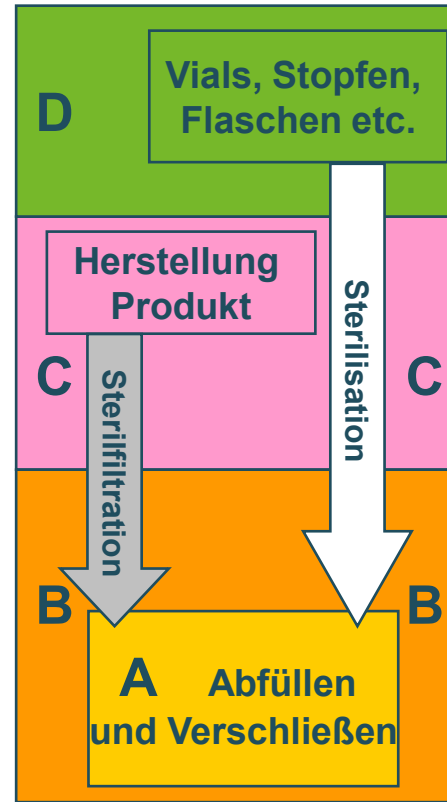
- Unkritischere Prozesse
- Turbulenter Reinraum
- Beispiel: Supportbereiche für Klassen C-A; Ansatz von Lösungen bei Sterilfiltration und terminaler Sterilisation



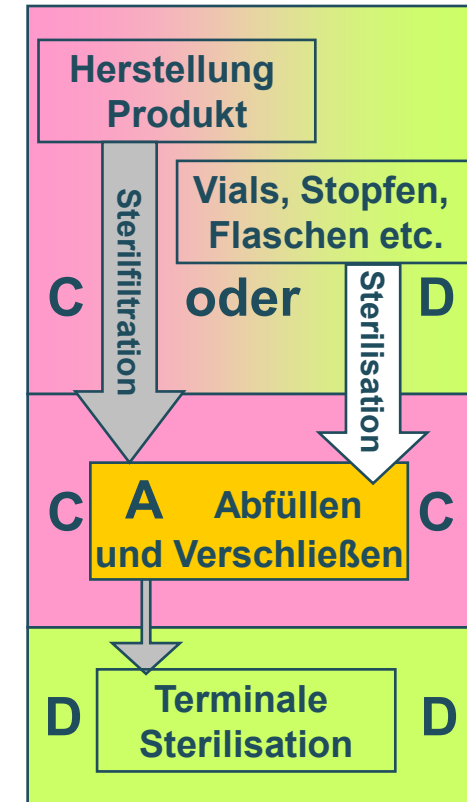
Unveränderte Definition der Reinraum-Zonen



Ohne Sterilfiltration
Ohne terminale Sterilisation



Mit Sterilfiltration
Ohne terminale Sterilisation



Mit Sterilfiltration
Mit terminaler Sterilisation

Ausnahme: Betrieb geschlossener Isolatoren ist nun in D zulässig (Kap. 4.20) → Bewertung i.d. CCS

Wichtige unveränderte Anforderungen

- ▶ Die Partikelgrenzen im Betriebszustand „at rest“ müssen nach 20 min nach Beenden des Prozesses erreicht werden (**Erholzeitdefinition**). Die tatsächliche Clean-Up Zeit soll in der Qualifizierung bestimmt und dokumentiert werden.
- ▶ In **TAV-Bereichen** (Klasse A) soll die **Luftgeschwindigkeit** zwischen 0,36 und 0,54 m/s liegen. Zwingend auch nachzuweisen über eine **Sichtbarmachung der Strömung**.
- ▶ **Klassifizierung** (wieder) in Übereinstimmung mit DIN EN ISO 14644-1:2016
- ▶ Anforderungen an den **mikrobiellen Status**



Wichtige veränderte bzw. neue Anforderungen

- ▶ Ausdrückliche Unterscheidung zwischen Klassifizierung und Prozessmonitoring
Aber mit unterschiedlichen Angaben der Partikelkonzentration (*Kap. 4.24*)
- ▶ Dezidierte Vorgabe der Qualifizierungsmessungen und –intervalle
- ▶ Kap. 4.29 definiert explizit Klassifizierung at rest & in operation
- ▶ Reinräume und Reinluftanlagen (RABS, Isolator) sollen gemäß Annex 15 EU GMP Leitfaden qualifiziert werden.
- ▶ Erstellung und Anwendung einer Contamination-Controll-Strategy (CCS)



Definition der geforderten Qualifizierungs- messungen/-intervalle

Prüfung	Initial Klasse A-D	Periodisch (alle 6 Monate) Klasse A/B	Periodisch (alle 12 Monate) Klasse C/D
Filterlecktest	X	X	X
Luftgeschwindigkeit (nur für TAV) ¹	X	X	X
Luftvolumenstrom (nur für turbulente Bereiche)	X	X	X
Raumdifferenzdruck	X	X	X
Strömungsvisualisierung (TAV)	X	-	-
Visualisierung Überströmung	X	-	-
Temperatur/rel. Luftfeuchte	X	-	-
Erholzeit (nicht in unidirektionalen Bereichen)	X	X	X
Dichtheit des Containments	X	-	-
Klassifizierung (at rest & in operation)	X	X	X
Mikrobiol. Luft / Oberfläche	X	-	-

¹ in den Klassen B-D üblicherweise nur in Systemen (z. B. Sicherheitswerkbank der Klasse 2)

Risikobasiert können zusätzliche Messungen oder kürzere Intervalle induziert sein!

4.28 For classification of the cleanroom, the minimum number of sampling locations and their positioning can be found in ISO 14644 Part 1. For the aseptic processing area and the background environment (the grade A and grade B areas, respectively), additional sample locations should be considered and all critical processing areas such as the point of fill and container closure feeder bowls should be evaluated. Critical processing locations should be determined by documented risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area.
Quelle: 20220825_gmp-an1_en_0.pdf (europa.eu)

Neue Grenzwerte für die Klassifizierung



- ▶ Die Klassifizierung definierter Reinraumklassen im Rahmen des Annex 1 wurde vollständig mit der für diesen Bereich maßgebenden Norm EN ISO 14644-1 harmonisiert.
- ▶ Dadurch ist der 5 µm Grenzwert für Klasse A und Klasse B „at rest“ entfallen, da in der entsprechenden Klasse ISO 5 kein Grenzwert definiert ist.
- ▶ Im A-Bereich und B-Bereich „at rest“ müssen somit in der Klassifizierung keine 5 µm Partikel mehr gemessen werden.

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

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	3.520 <small>ISO 5</small>	Keine Angabe	3.520 <small>ISO 5</small>	Keine Angabe
B	3.520 <small>ISO 5</small>	Keine Angabe	352.000 <small>ISO 7</small>	2.930
C	352.000 <small>ISO 7</small>	2.930	3.520.000 <small>ISO 8</small>	29.300
D	3.520.000 <small>ISO 8</small>	29.300	Nicht definiert	

ISO=Klassifizierung gemäß DIN EN ISO 14644-1:2016

www.testotis.de

Annex 1 - 2009

Annex 1 - 2022

Auswirkung des entfallenen Grenzwertes für 5 µm in der Klassifizierung

Das bedeutet:

Kein 1 m³ Probenahmevolumen mehr.

Die Messung von 1 ft³ (28,3 L) reicht aus.

Dafür wird empfohlen, an mehreren kritischen Stellen zu messen. (Kap. 4.28)

Raum- klasse	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	3.520 ISO 5	Keine Angabe	3.520 ISO 5	Keine Angabe
B	3.520 ISO 5	Keine Angabe	352.000 ISO 7	2.930
C	352.000 ISO 7	2.930	3.520.000 ISO 8	29.300
D	3.520.000 ISO 8	29.300	Nicht definiert	

ISO=Klassifizierung gemäß DIN EN ISO 14644-1:2016

www.testotis.de

^(a) Classification including 5µm particles may be considered where indicated by the CCS or historical trends.

Quelle: [20220825_gmp-an1_en_0.pdf \(europa.eu\)](#)

Grenzwerte für das Monitoring



- ▶ Aber: Beim Monitoring wird der Grenzwert wieder eingeführt!
- ▶ Auch sinnvoll, da Entfall bei Klassifizierung vermutlich rein formal erfolgt ist (Harmonisierung ISO 14644)
- ▶ Wichtiger (Früh-)Indikator für Probleme am HEPA-Filter

Raum- klasse	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	3.520 ISO 5	29 ISO M (29; ≥ 5 µm; LSAPC)	3.520 ISO 5	29 ISO M (29; ≥ 5 µm; LSAPC)
B	3.520 ISO 5	29 ISO M (29; ≥ 5 µm; LSAPC)	352.000 ISO 7	2.930
C	352.000 ISO 7	2.930	3.520.000 ISO 8	29.300
D	3.520.000 ISO 8	29.300	Nicht definiert	

ISO=Klassifizierung gemäß DIN EN ISO 14644-1:2016

www.testotis.de

Note 2: The occasional indication of macro particle counts, especially $\geq 5 \mu\text{m}$, within grade A may be considered to be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence loss etc. However, consecutive or regular counting of low levels may be indicative of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the

Quelle: 20220825_gmp-an1_en_0.pdf (europa.eu)

Zusammenhang der Grenzwerte und Lösungsmöglichkeit

Vorschlag für die Praxis:

Grenzwerte aus dem Monitoring auch für die Klassifizierung anwenden.

→ Probenahmeverfahren

$$V_s = \frac{20 P}{29 P/m^3} 1000 = 689,6 L$$

Messzeit = 690 L - bei 28,3 L/min = 25 Minuten (aufgerundet)

$$V_s = \frac{20}{c_{n,m}} 1000$$

Quelle: DIN EN ISO 14644-1:2016 A.4.4

Durch Anwendung des „aufeinanderfolgenden Probenahmeverfahrens“ (gemäß ISO 14644-1, Anhang D) kann die Messzeit auf 5-6 Minuten reduziert werden

Qualifizierung der Partikelzähler inkl. Schläuche

- ▶ Es besteht die Forderung, dass Partikelzähler inkl. der Schläuche qualifiziert werden.
- ▶ Keine Vorgaben zum erwarteten Umfang.
- ▶ Forderung ist vermutlich aus dem Monitoringumfeld übernommen worden (lange Schlauchlängen).
- ▶ Risikobasiert wird man sich aus unserer Sicht auf den Schlauch konzentrieren, da das Messsystem selbst durch die Kalibrierung verifiziert ist.



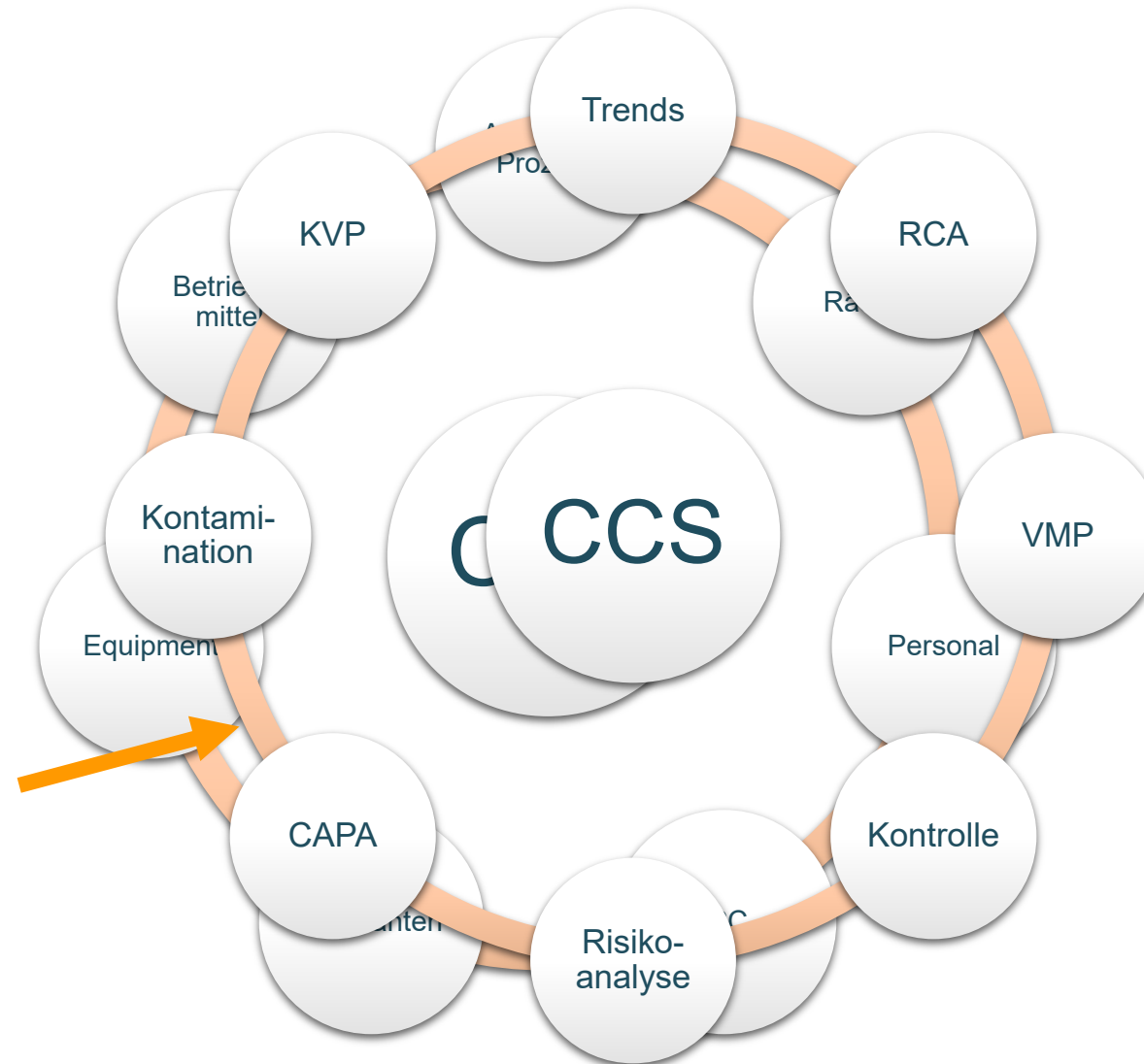
Contamination Control Strategy (CCS) - Kernelement der Qualitätssicherung

Die Contamination Control Strategy (CCS)

- ▶ Das zentrale Element der Qualitätssicherungsmaßnahmen im neuen Annex 1
- ▶ Die Contamination Control Strategy (CCS) wird direkt in Kap. 2.3 erstmals eingeführt und im Dokument an > 50 Stellen referenziert!
- ▶ Kerngedanke: Alle Daten, die man im Lebenszyklus gewinnt, sollen einer Analyse zugeführt und verknüpft werden; negative Trends sollen erkannt werden.
Ziel: Kontinuierliches Sicherstellen der Produktqualität und Sicherheit
- ▶ Kein neuer Ansatz, sondern Bestandteil jedes guten QM-Systems
- ▶ Keine Vorgaben zu Umsetzung und Form im Annex 1



AUSWIRKUNGEN DES NEUEN ANNEX 1 AUF DIE REINRAUMQUALIFIZIERUNG



Die Contamination Control Strategy (CCS) – Trendanalyse

Prüfung	Initial Klasse A-D	Periodisch (alle 6 Monate) Klasse A/B	Periodisch (alle 12 Monate) Klasse C/D
Filterlecktest	X	X	X
→ Luftgeschwindigkeit (nur für TAV) ¹	X	X	X
Luftvolumenstrom (nur für turbulente Bereiche)	X	X	X
→ Raumdifferenzdruck	X	X	X
→ Strömungsvisualisierung (TAV)	X	-	-
→ Visualisierung Überströmung	X	-	-
Temperatur/rel. Luftfeuchte	X	-	-
Erholzeit (nicht in unidirektionalen Bereichen)	X	X	X
Dichtheit des Containments	X	-	-
Klassifizierung (at rest & in operation)	X	X	X
Mikrobiol. Luft / Oberfläche	X	-	-

¹ In den Klassen B-D üblicherweise nur in Systemen (z. B. Sicherheitswerkbank der Klasse 2) → Trendanalyse nicht aussagekräftig

Mögliche Anforderung an Trenddaten

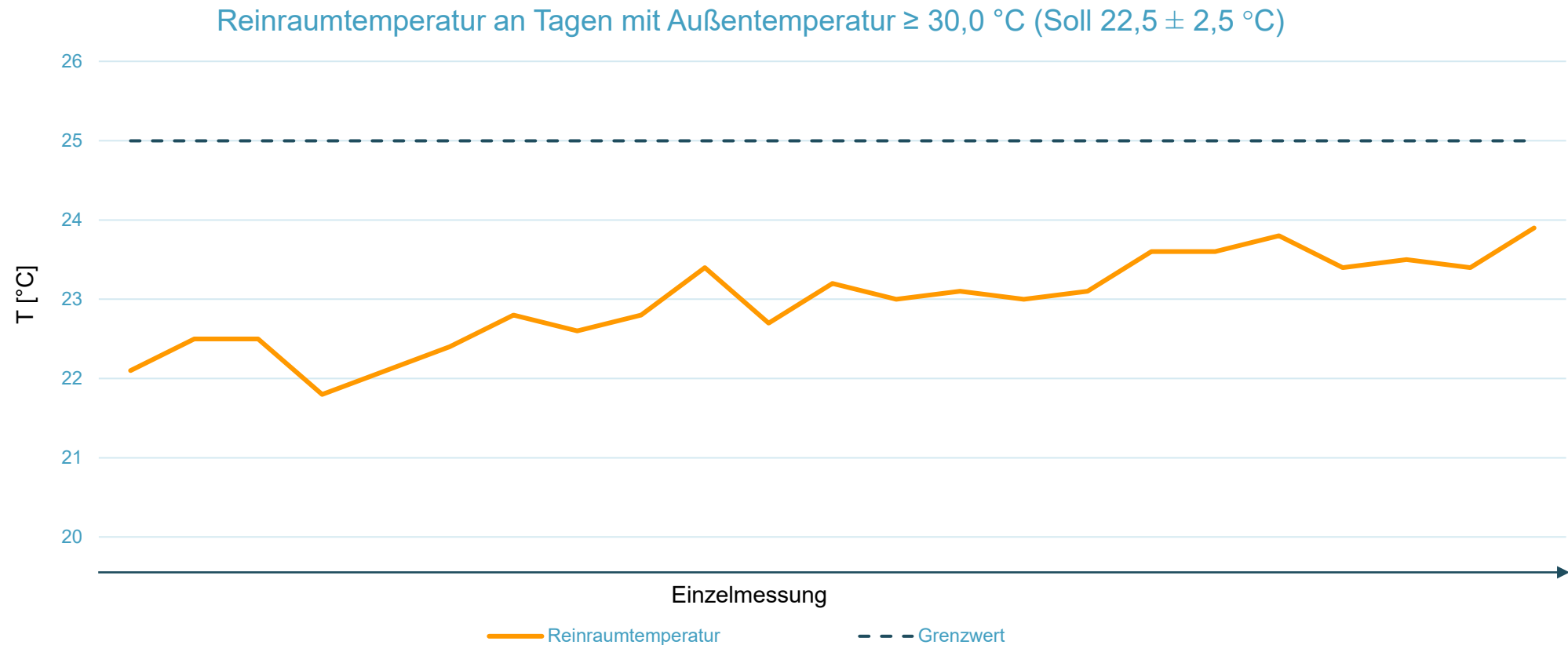
- ▶ Generierung von Daten
- ▶ Informationsgehalt prüfen und bewerten (sinnvolle Grenzen definieren)
- ▶ Weiterer Verwendungszweck definieren – Trendanalyse/direkte Maßnahmen
- ▶ Maßnahmenschärfe auf Kritikalität des Bereiches anpassen (direct/indirect impact)

Die Contamination Control Strategy (CCS)

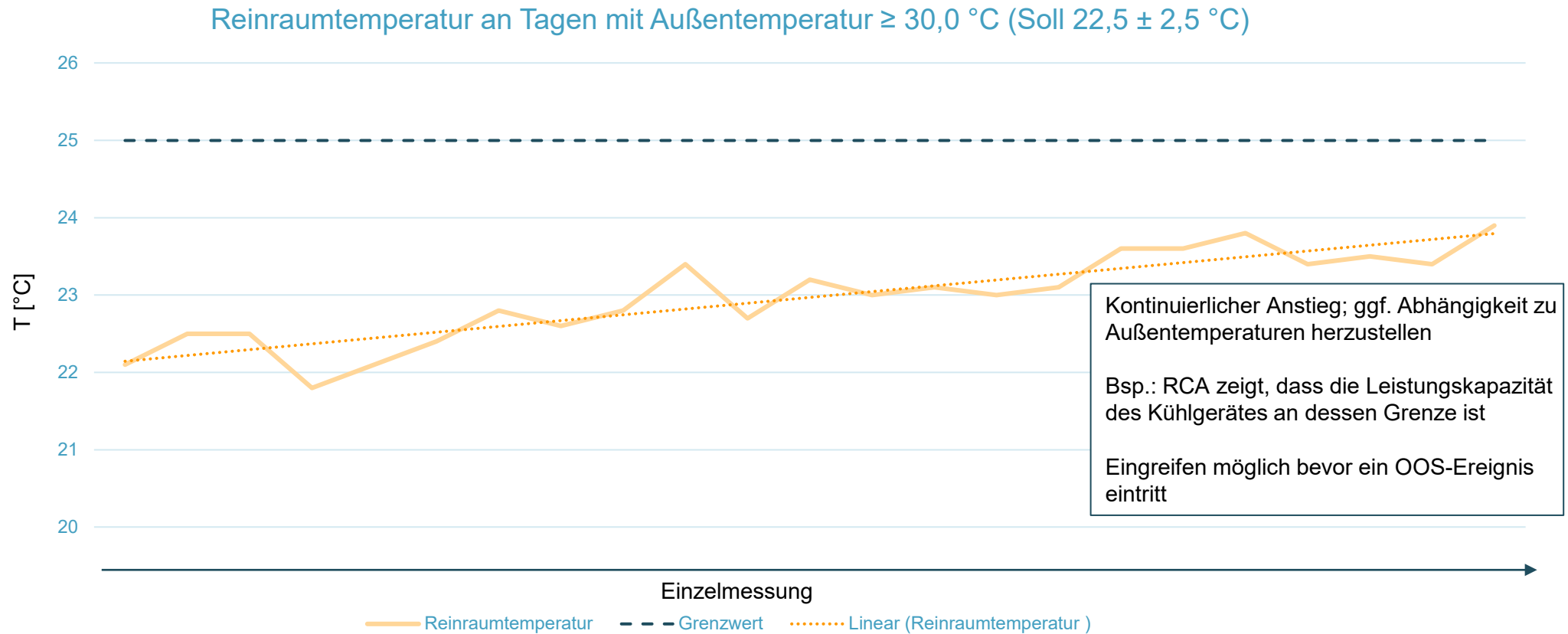


Nr.	Möglicher Fehler	Mögliche Fehlerfolge	Mögliche Fehlerursache	Bewertung 1				Maßnahme	Bewertung 2			
				A	S	E	RPZ1		A	S	E	RPZ2
	Differenzdruck wird nicht aufrecht erhalten	Kontamination des Reinraums	Türen schließen nicht einwandfrei	3	4	3	36	OO/PQ: Prüfung der Differenzdruckkaskade	1	4	2	8
			Ausfall RLT	3	5	3	45	Drucküberwachung Raum mit Alarmsystem	1	5	2	10
	Temperatur oberhalb der Spezifikation	Produktbeschädigung	Leistung Kühlregister nicht ausreichend	2	5	4	40	Temperaturüberwachung etablieren Trendanalyse Langzeitdaten	2	5	3	15
			Ausfall Kühlregister	2	5	5	50	Jährliche Wartung Temperaturüberwachung	1	5	2	10
	Partikelkonzentration oberhalb der Spezifikation	Kontamination des Reinraumes, Keimbildung	Falsche Bekleidung des Personals	3	4	4	48	Periodische Schulung des Personals Bekleidungsvorschrift in Schleuse aushängen	1	4	1	4
			RLT nicht im Sollbetrieb	2	5	4	40	Drucküberwachung Zu-/Abluft	1	5	2	10

Die Contamination Control Strategy (CCS) – Trendanalyse – Temperatur

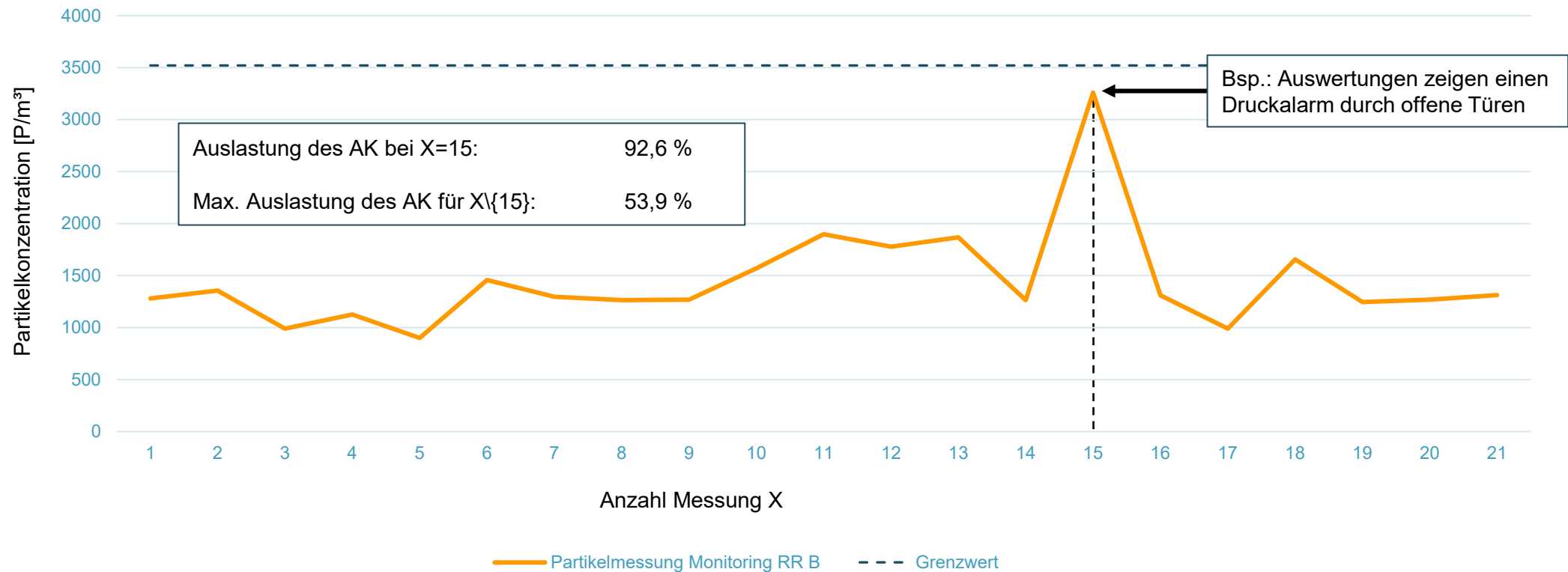


Die Contamination Control Strategy (CCS) – Trendanalyse – Temperatur



Die Contamination Control Strategy (CCS) – Trendanalyse – Partikelkonzentration

Partikelkonzentration Monitoring Reinraum Klasse B (0,5 µm)



Fazit, Ausblick & Zusammenfassung

Zusammenfassung



- Die Nomenklatur und Zuweisung der Annex-Klassen zu den Tätigkeiten bleibt unverändert.
- Partikelzähler inkl. des Probenahmeschlauches sollen qualifiziert werden.
- Qualifizierung der Reinräume und Lüftungssysteme gemäß Annex 15.
- Mikrobiologisch bleiben Grenzwerte und Verfahren unverändert.
- Klare Regelung hinsichtlich (Re-)Qualifizierungsumfängen und –intervallen!
- Entwicklung der Contamination Control Strategy
- Die praktische Auflösung der Inkonsistenz der Grenzwerte zwischen Klassifizierung und Monitoring muss sich entwickeln.

Fazit und Ausblick



- Es hat sich nicht alles umfassend geändert!
- Die gesamte Terminologie bleibt erhalten
- Aber: Details müssen bewertet und ins Handeln integriert werden
- Es gibt hierfür an vielen Stellen keine klare Handlungsvorgaben
- Wichtig wird sein, die Interpretationen in der Industrie sowie die Erwartungshaltung der Behördenvertreter zu beobachten.

Alle Empfehlungen und Interpretationen dieses Vortrags können nur unverbindlich sein.

IHR DIREKTER KONTAKT ZU UNS

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Christoph Weber
Experte Qualifizierung / Validierung GxP-Services

Tel.: +49 1514 2175773

E-Mail: cweber@testotis.de