

LOUNGES KARLSRUHE 2023

Auswirkungen des neuen Annex 1 auf die Reinraumqualifizierung

24.04.2023

www.testotis.de

AGENDA

- ▶ HISTORIE UND EINORDNUNG DES ANNEX 1
- ▶ CONTAMINATION CONTROL STRATEGY (CCS)
- KERNELEMENT DER QUALITÄTSSICHERUNG
- ▶ ÜBERBLICK DER FORDERUNGEN DES ANNEX 1
AN DIE REINRAUMQUALIFIZIERUNG
- ▶ QUALIFIZIERUNG VON REINRÄUMEN UND
LUFTECHNISCHEN ANLAGEN GEMÄß ANNEX 15
- ▶ FAZIT, AUSBLICK UND ZUSAMMENFASSUNG

Historie und 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

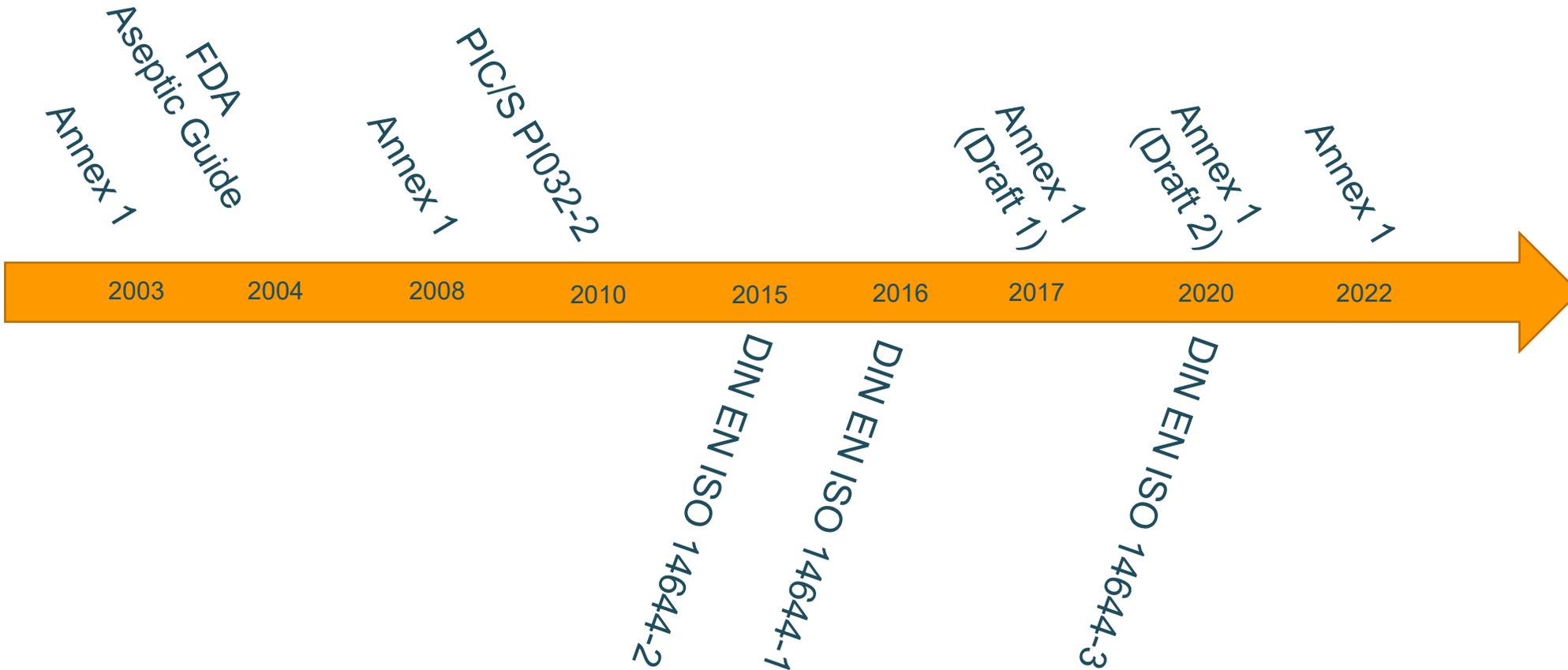
Deadline für die Umsetzung fast aller Forderungen:

 **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

Historie Annex 1 im Kontext relevanter Normen & Guides



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 und negative Trends sollen erkannt werden
→ kein neuer Ansatz, sondern Bestandteil jedes guten QM-Systems
- ▶ Keine Vorgaben zu Umsetzung und Form im Annex 1



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

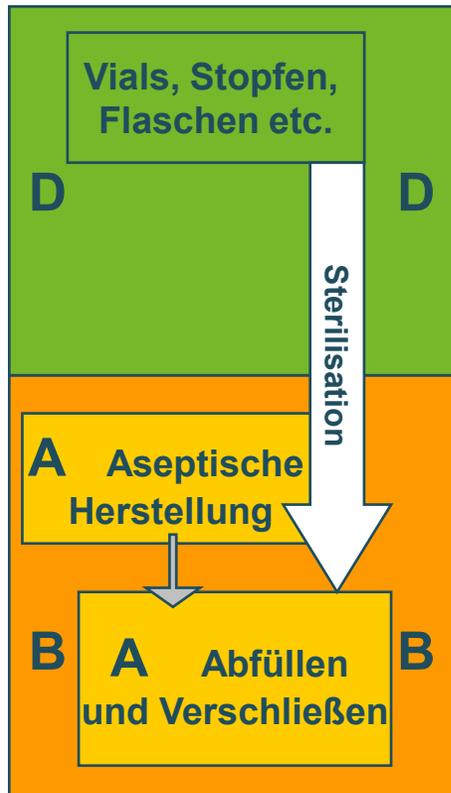
- Unkritischere Prozesse
- Turbulenter Reinraum
- Beispiel: Ansatz von Lösungen wenn eine spätere Sterilfiltration erfolgt

D

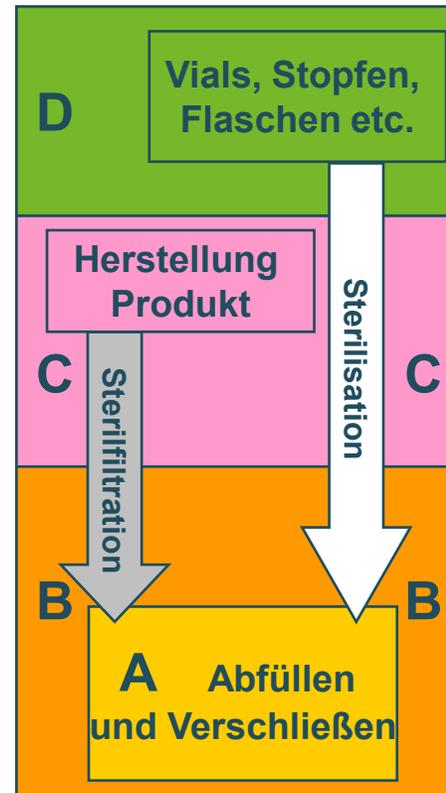
- Unkritischere Prozesse
- Turbulenter Reinraum
- Beispiel: Supportbereiche für Klassen C-A; Ansatz von Lösungen bei Sterilfiltration und terminaler Sterilisation



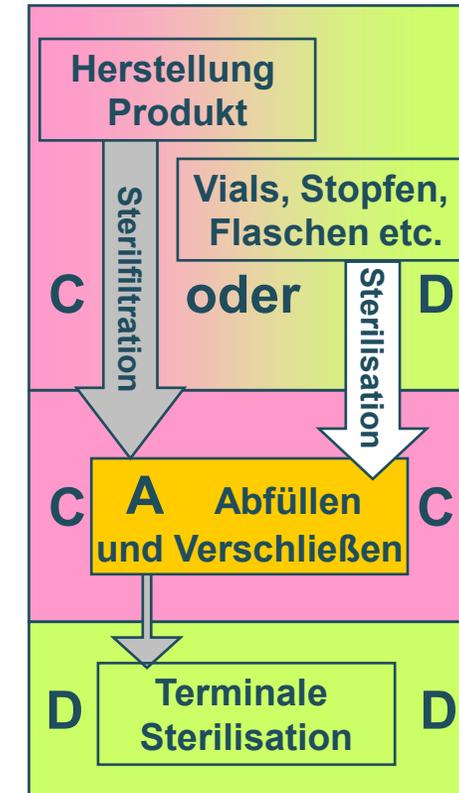
Unveränderte Definition der Reinraum-Zonen



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 Visualisierung.
- ▶ Klassifizierung (wieder) in Übereinstimmung mit EN ISO 14644
- ▶ 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.





Definition der geforderten Qualifizierungsmessungen/-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

Annex 1 - 2009

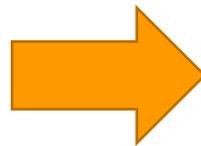
Raumklasse	Maximal zulässige Anzahl Partikel pro m ³ , gleich oder größer der tabellierten Größe			
	im Ruhezustand		in Betrieb	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520 <small>ISO 5</small>	Keine Angaben	3.520 <small>ISO 5</small>	Keine Angaben
B	3.520 <small>ISO 5</small>	Keine Angaben	352.000 <small>ISO 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	

Annex 1 - 2022

Auswirkung des entfallenen Grenzwertes für 5 µm in der Klassifizierung

Raumklasse	Maximal zulässige Anzahl Partikel pro m ³ , gleich oder größer der tabellierten Größe			
	im Ruhezustand		in Betrieb	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520 ISO 5	Keine Angaben	3.520 ISO 5	Keine Angaben
B	3.520 ISO 5	Keine Angaben	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	

► Im A- Bereich und B-Bereich „at rest“ werden keine 5 µm Partikel gemessen



Das bedeutet:

Kein 1m³ Probenahmenvolumen mehr.

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

Dafür wird empfohlen, an mehreren kritischen Stellen zu messen.

Aber: ^(a) Classification including 5µm particles may be considered where indicated by the CCS

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

Grenzwerte für das Monitoring

Raumklasse	Maximal zulässige Anzahl Partikel pro m ³ , gleich oder größer der tabellierten Größe			
	im Ruhezustand		in Betrieb	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 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	

- ▶ 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

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.

→ Probenahmenvolumen

$$V_s = 20/29 \cdot 1000 = 690l$$

$$\text{Messzeit} = 690l / 28,3 \text{ l/min} = 25 \text{ Minuten (aufgerundet)}$$

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

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

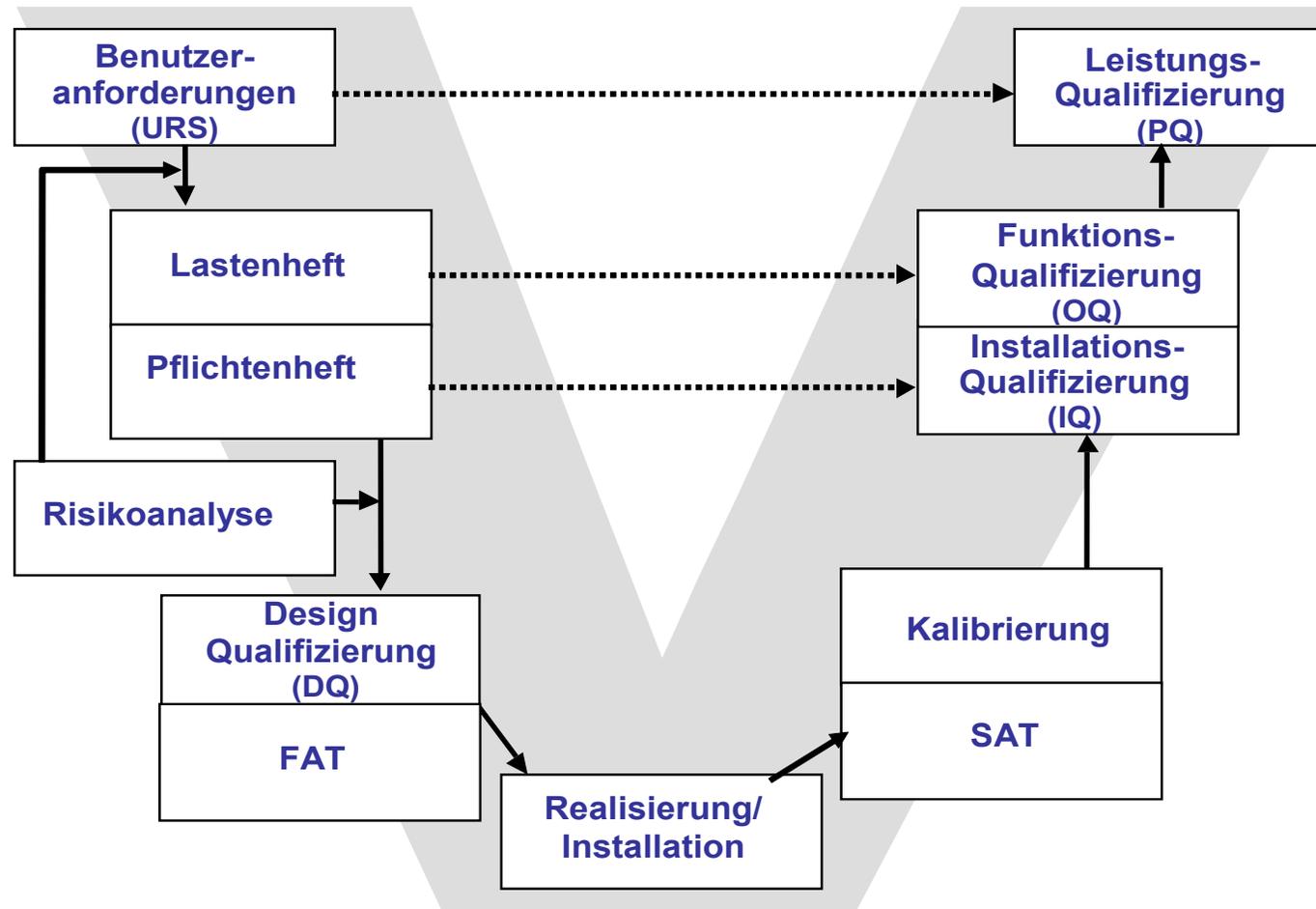
Qualifizierung der Partikelzähler inkl. Schläuche

- ▶ 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.



Qualifizierung von Reinräumen und Lufttechnischen Anlagen gemäß Annex 15

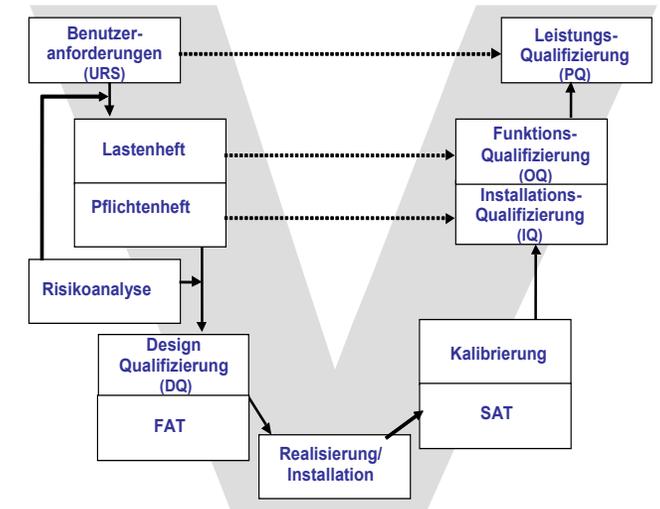
Qualifizierung von Reinräumen & HVAC gem. Annex 15



Qualifizierung von Reinräumen & HVAC gem. Annex 15

Aus unserer Praxis ist unbedingt zu empfehlen:

- ▶ Saubere und konkrete Anforderungsdefinition
- ▶ Definition der Systemgrenze HVAC / Reinraum und Zuordnung der Anforderungen zum richtigen Gewerk
 - Filterkasten letztes Element HVAC
 - HEPA-Filter erstes Element des Reinraums
- ▶ Koordination der beiden Gewerke-Lieferanten, insbesondere bei Auslegung, Inbetriebnahme und Prüfung
- ▶ Abschließender messtechnischer Abschluss der Inbetriebnahme vor der Qualifizierung
- ▶ Die überwachenden Messungen in der (Re-)Qualifizierung betrachten den Reinraum; das Lüftungssystem ist das technische Gewerk zur Bereitstellung konditionierter Luft
- ▶ Es empfiehlt sich, getrennte Q-Dokumentation zu erstellen, da eine bessere Anpassung an die Kritikalität möglich wird



Fazit, Ausblick & Zusammenfassung

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 Handlungsvorgabe
- 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.

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!
- Unklare Erwartung an die Form der Contamination Control Strategy als Kernelement
- Die praktische Auflösung der Inkonsistenz der Grenzwerte zwischen Klassifizierung und Monitoring muss sich entwickeln

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!
- Unklare Erwartung an die Form der Contamination Control Strategy als Kernelement
- Die praktische Auflösung der Inkonsistenz der Grenzwerte zwischen Klassifizierung und Monitoring muss sich entwickeln

Zusammenfassung



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

Vielen Dank für Ihr Interesse!

**Besuchen
Sie uns am
Stand I2.6**



Frank Mager
Testo Industrial Services

Tel.: +49 7661/90901-9028

E-Mail: FMager@testotis.de