

Qualitätskontrollen • Beratungen • Schulungen



schnell und zuverlässig

GMP-Forum 2025

Mikrobiologisches Monitoring im Reinraum

BAV Institut

Referent: Dr. Bernhard Fellenberg

23. September 2025



Grundlagen und Konzeption eines Monitorings

Probenahmestellen, Frequenzen, Grenzwerte

Umsetzung in die Praxis

Einige relevante Regelwerke (sterile und nicht-sterile Herstellung)

- EU-GMP-Leitfaden, Annex 1
- DIN EN ISO 13408-1:2015-12, DIN EN ISO 14644-1:2016-06, DIN EN ISO 14698-1:2004-04
- FDA Aseptic Guide
- USP-Kapitel <1115> und <1116>
- PDA Technical Report 13 und 67
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellverordnung (AMWHV)
- Aide mémoire 07120604

Grundlagen - Reinraumklassen



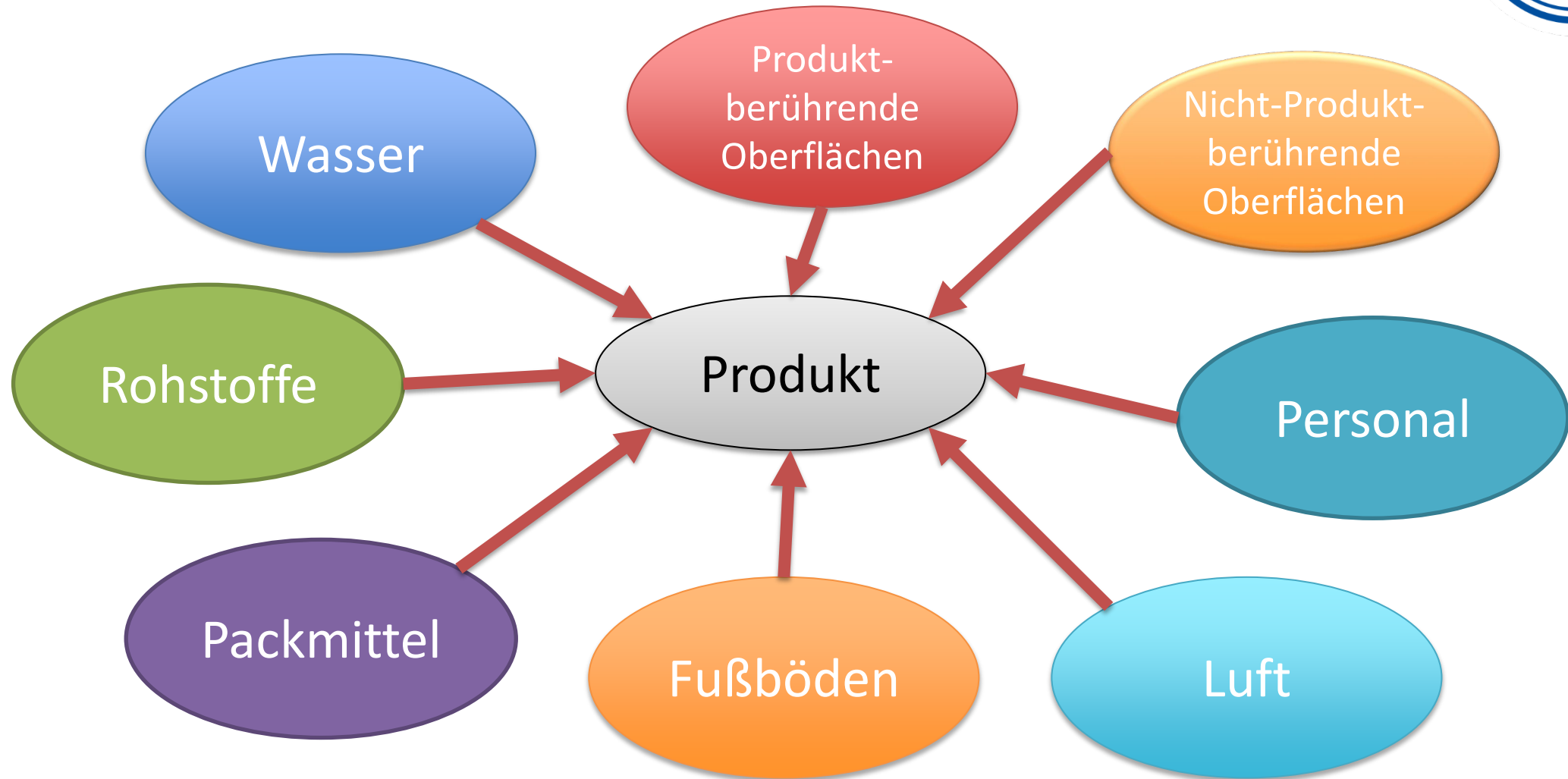
Reinraumklassen

Klasse	
A*	Sterilpräparate (aseptische Herstellung und Abfüllung)
B*	Sterilpräparate (Umgebungsbereich von Räumen mit A)
C*	Vorbereitung Sterilpräparate (Einwaage, Lösungsherstellung mit anschließender Sterilfiltration)
D*	Vorbereitung Sterilpräparate Aerosolpräparate zur Inhalation
E**	Herstellung von Cremes, Salben, Liquida
F**	Herstellung von Tabletten, Kapseln, Dragees

* EU-GMP-Leitfaden, Annex 1

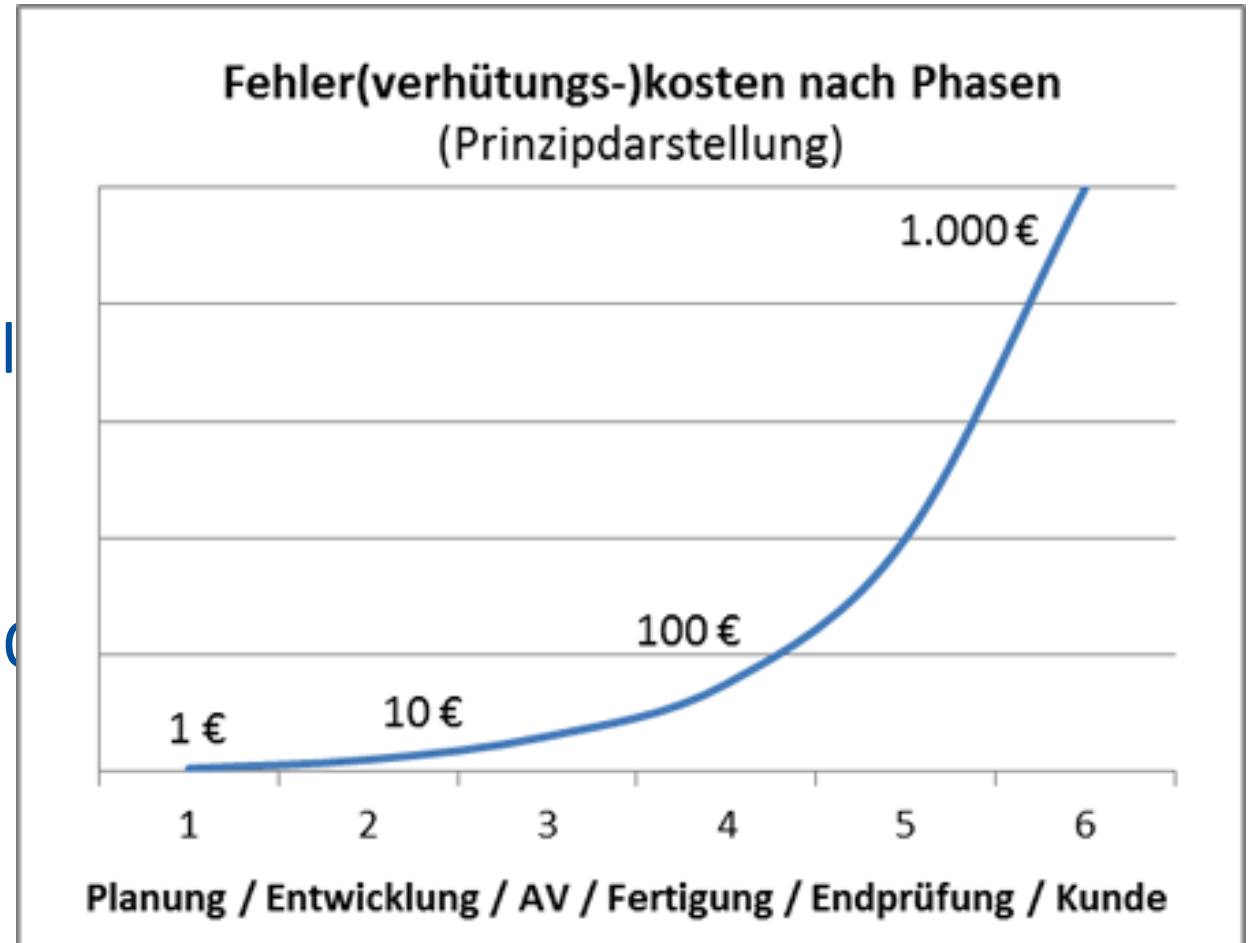
** Gängige Empfehlung – keine offizielle Vorgabe

Grundlagen - Kontaminationsquellen



Grundlagen - Warum benötige ich ein Monitoring?

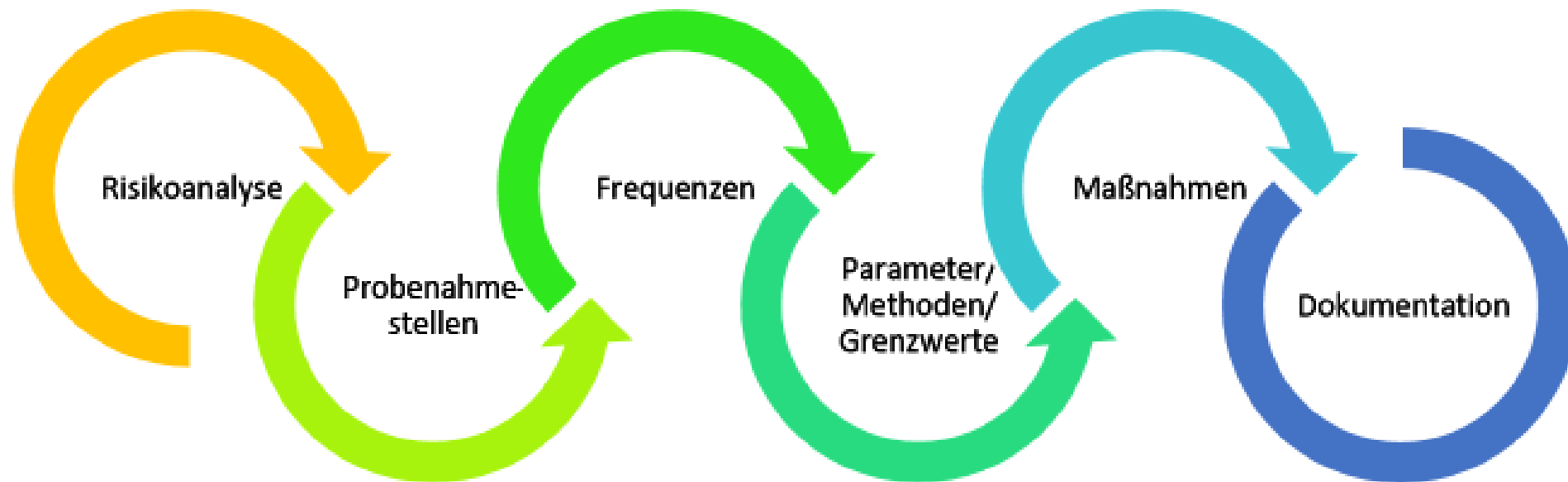
- Regulatorische Vorgabe (CCS)
- Überprüfung von Raumqualität, der Einhaltung der Hygieneregeln
- präventiv agieren
- Ursachenforschung bei OOT – OOB



Konzeption - Bereiche eines Monitorings



Konzeption - Aufbau eines Monitorings



Betrachtung **aller Produktionsstufen:**

- Lagerung / Herstellung von Halbfertigware / Abfüllung
- gibt es schon Erfahrungswerte ?

Ziel: Erstellung eines **geeignetes** Monitoringkonzepts

- aus Erfahrungen und Kenntnissen über Rohstoffe, Herstellung, Abfüllung, Endprodukte und Reklamationen

Umsetzung - Probenahmestellen

- Vor Ort Begehung
- Prozesse genau betrachten
- Messstellen je nach Risiko festlegen



- Stellen mit direktem Produktkontakt

- Festlegung für jede Probenahmestelle/Bereich
- risikobasiert, auch hinsichtlich Anfälligkeit der Produkte
- Anpassung bei
erhöhten Ergebnissen
aktuellen Gegebenheiten

1) EN 17141

$$\text{Anzahl aktiver Luftmessungen} = \frac{N_L}{3}$$

$$\text{Anzahl Oberflächenmessungen} = 3 + \frac{N_L}{3}$$

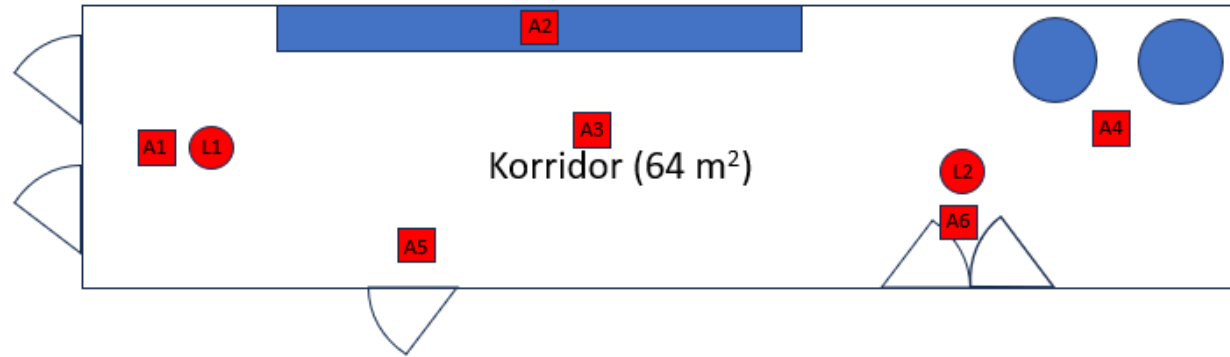
N_L : Definition aus ISO 14644-1, Tabelle 1

2) Wurzel aus Raumfläche (ergibt geringere Anzahl)

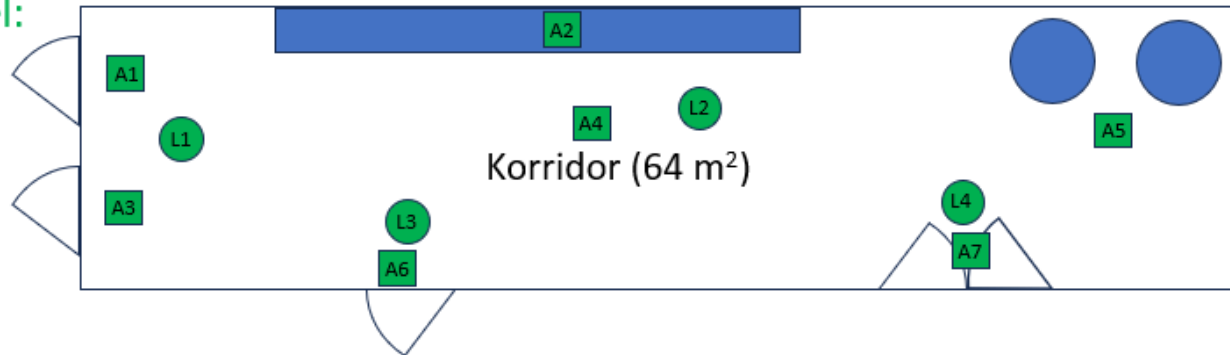
Umsetzung - Frequenz

- Korridor $\rightarrow 64 \text{ m}^2 \rightarrow \sqrt{64} = 8$
 - 2 Luftmessungen und 6 Abklatsche

● Aktive Luftmessung
■ Oberflächenabklatsch



- Korridor $\rightarrow 64 \text{ m}^2 \rightarrow$ Nach EN 17141-Formel:
 - 4 Luftmessungen und 7 Oberflächen



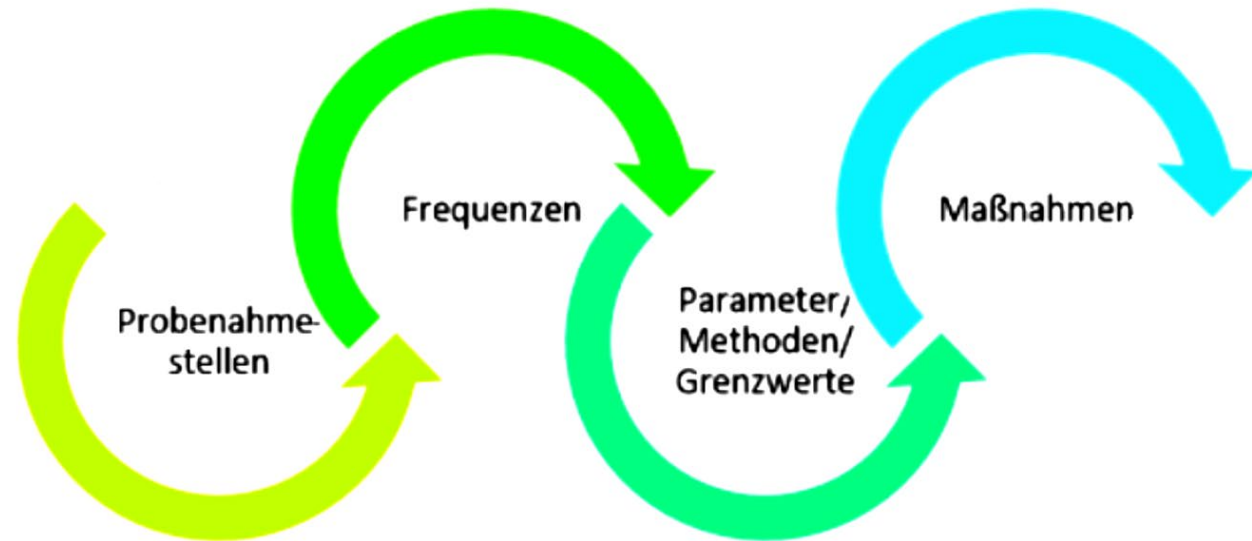
Maßnahmen bei Überschreitungen



- Überprüfung, ob Sekundär-Kontamination vorliegt
- Produktionsprotokolle sichten
- eine oder mehrere Nachkontrollen der betroffenen Stelle
- Identifizierung der Mikroorganismen -> Risikobewertung
- Trending über relevante Zeitspanne
- Definition von CAPAs

Umsetzung - Dokumentation

- In Arbeitsvorschriften muss Folgendes festgelegt sein:
 - Probenahmestellen
 - Frequenzen
 - Parameter
 - Methoden
 - Grenzwerte
 - Maßnahmen
- Personal muss geschult sein



Systematische Ergebniserfassung

- Ergebnisse kontinuierlich verfolgen
 - mind. 1x jährlich Trendanalyse
-
- Monitoring kann jederzeit transparent dargestellt werden
 - Tendenzen werden frühzeitig festgestellt

Umsetzung- Beispiele Monitoringprogramm



Bereich	Messstelle	Frequenz	Methode	Parameter und interne Grenzwerte	Maßnahmen bei überhöhten Ergebnissen
Oberfläche produktberührend	Abfüllnadel	1/Monat	Abstrich-verfahren	GKZ/ H&S: Richtwert: 5 KBE/ 10cm ² Warnwert: 10 KBE/ 10cm ² im betriebenen Raum (Ph.Ind. 72, Nr. 5 2010, Seyfarth)	-Nachkontrolle -evtl. Reinigung & Desinfektion -Identifizierung -Bei 2x Überschreitung in Folge Überprüfung der Reinigungs- und Desinfektionsmethode/ Frequenz
Oberfläche nicht produkt-berührend	Behälter-oberfläche	1/Monat	Abklatsch verfahren	GKZ/ H&S: Richtwert: 50 KBE/ 25cm ² Warnwert: 100 KBE/ 25cm ² im betriebenen Raum (Ph.Ind. 72, Nr. 5 2010, Seyfarth)	-Nachkontrolle -evtl. Reinigung und Desinfektion -Identifizierung -Bei 3x Überschreitung in Folge Überprüfung der Reinigungs- und Desinfektionsmethode/ Frequenz



Umsetzung in die Praxis - Wasser



- Frequenzen: z.B. täglich bis wöchentlich
- Ziel: Kontrolle um Tendenzen der Biofilmbildung zu erkennen!
Gesamtbild der Wasserqualität
- Sanierungsmaßnahmen entsprechend einplanen und umsetzen!

Umsetzung in die Praxis - Wasser Grenzwerte



Parameter/Grenzwerte:

Gereinigtes Wasser als Bulk (Aqua purificata) Ph. Eur. Monografie 0008

Gesamtzahl Kolonien bildender Einheiten	---	≤ 100 KBE / ml
---	-----	---------------------

Zusätzliche relevante Mikroorganismen

Coliforme Keime (= relevante Enterobacteriaceae)	---	<1 KBE/100ml
--	-----	----------------

Escherichia coli	---	<1 KBE/100ml
------------------	-----	----------------

Pseudomonas aeruginosa	---	<1 KBE/100ml
------------------------	-----	----------------

Burkholderia cepacia Complex		<1 KBE/100ml
------------------------------	--	----------------

Umsetzung in die Praxis - Wasser Probenahme

Beispiele Wassermessstellen:

Wassereingang

Nach der Umkehrosmose

Vor/nach UV Lampe

Vorlauf

Point of Use – an Anlagen

Ringrücklauf



Umsetzung in die Praxis - Oberflächen



- dient der Überprüfung von Reinigungs- und Desinfektionserfolgen
- gezielte/punktueller Überprüfung möglicher Schwachstellen im System
- Personalhygiene

Produktberührende
Oberflächen

Nicht
Produktberührende
Oberflächen

Umsetzung in die Praxis - Oberflächen

Beispiele Messstellen produktberührende Oberflächen:

Rohrleitungen, Schläuche

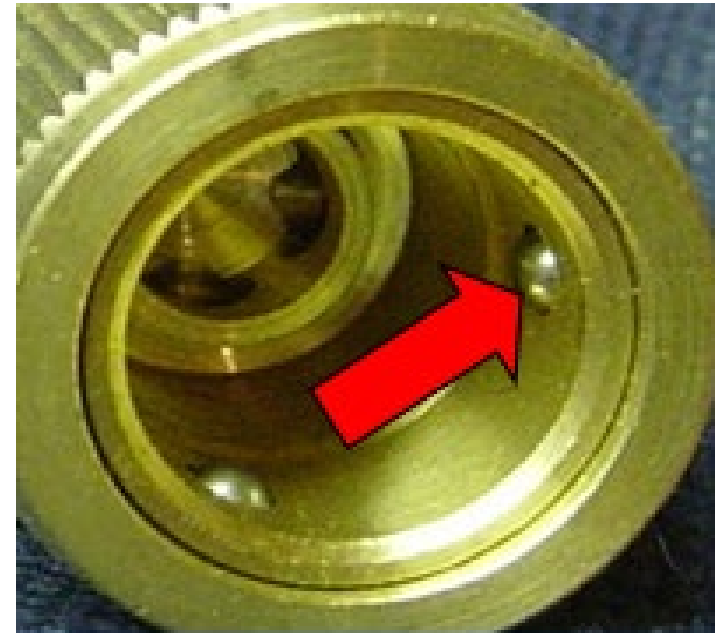
Dichtungen, Ventile

Trichter, Ein- und Auslass von Behältern

Mannlochdeckel

Abfüllnadeln

Kleinteile wie z.B. Kellen, Probenahmebesteck, Bürsten



Nicht produktberührend

- Gefährdung Produkt, abhängig wie „offen“ die Produktion/Abfüllung ist
- Stellen wählen im unmittelbaren Umfeld des Produktes bzw. Vorstufen
- Oberflächen die häufig vom Personal angefasst werden

Beispiele Messstellen nicht produktberührende Oberflächen

Behälteroberflächen

Wände

Waschbecken

Türgriffe

Regale und Tische zur Ablage von Kleinteilen



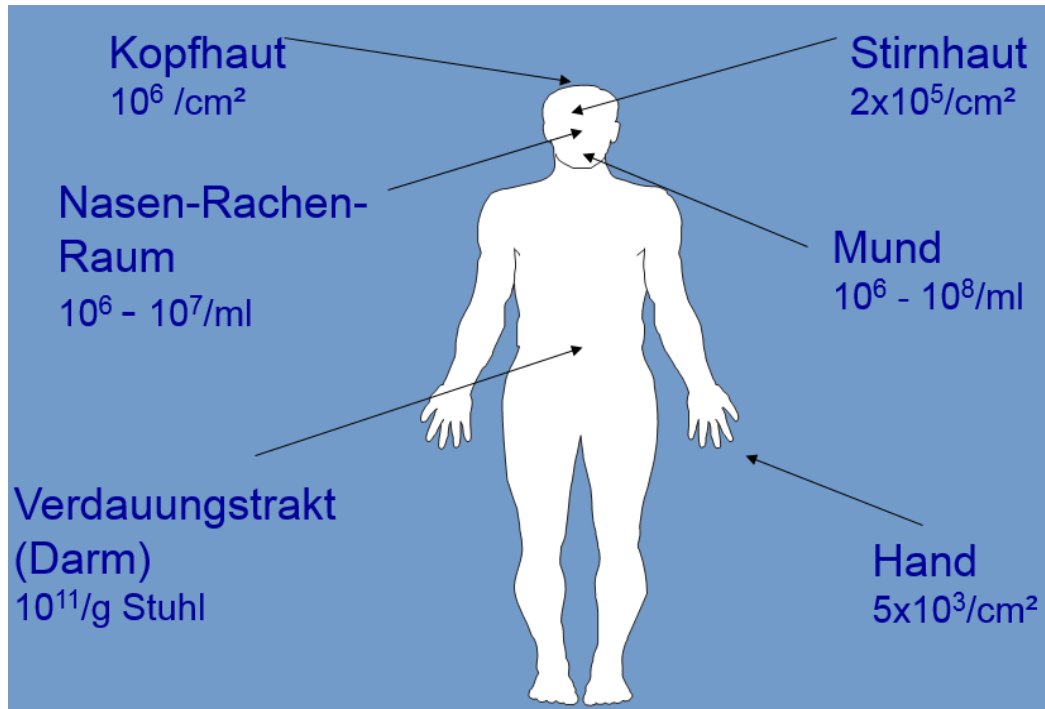
Umsetzung in die Praxis - Oberflächen

- Frequenzen: z.B. monatlich oder quartalsweise
- Parameter und Grenzwerte

	Richtwert	Grenzwert
nicht produktberührend	50 KBE/25 cm ²	100 KBE/25 cm ²
produktberührend	5 KBE/25 cm ²	10 KBE/25 cm ²

Quelle: (Ph. Ind. 72, Nr. 5 2010, Seyfarth)

Umsetzung in die Praxis - Personalhygiene



einige relevante Keime

- Staphylokokken
 - Mikrokokken
 - Hefen
 - Milchsäurebakterien
 - Enterobakterien
- Krankheitserreger
- Staph. aureus
 - Salmonellen

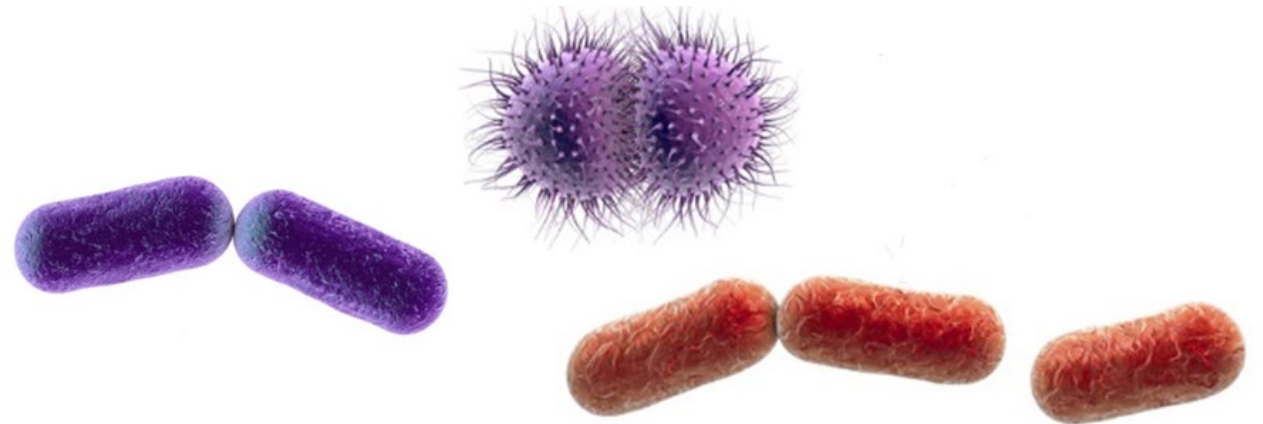
- Abstrich- oder Abklatschproben von den Händen und/oder der Arbeitskleidung
 - dienen der Kontrolle der Personalhygiene
 - sowie der Sensibilisierung des Personals hinsichtlich dieser Thematik
- Parameter und Beurteilungskriterien
 - Abhängigkeit von Hygieneanforderungen des jeweiligen Betriebes
 - durch regelmäßige Kontrollen können Erfahrungsdaten gesammelt werden
 - Erfahrungsdaten Grundlage für die Ermittlung von Richt-und Warnwerten
- Frequenz: z.B. monatlich oder quartalsweise

Umsetzung in die Praxis - Luft



Umsetzung in die Praxis - Luftkeimmessung

- dient dazu Einfluss der Luft einschätzen zu können
- Schwerpunkt liegt in der unmittelbaren Umgebung des Produkts
- Bereichen an denen das Produkt direkt mit der Luft Kontakt hat
- Druckluft sollte ebenfalls mit in das Monitoring integriert werden



Umsetzung in die Praxis - Luftkeimmessung

Beispiele Messstellen Luft:

bei der Probenahme von Rohstoffen

neben offenen Rühr- bzw. Lagerbehälter

neben Abfülldüsen

neben Transportbänder (offene Packmittel)

Spülräume

bei Zuluft Schächten

Druckluft



Umsetzung in die Praxis - Luftkeimmessung



- Frequenzen: z.B. quartalsweise
- Parameter und Grenzwerte

Impaktionsverfahren (KBE/1m ³ Luft)	Richtwert	Grenzwert
Bereich mit Anforderung D	100	200
Bereich mit Anforderung E	200	400
Bereich mit Anforderung F	500	1000

Quelle: (Ph.Ind. 72, Nr. 5, 2010, Seyfarth)

Sedimentation	Richtwert	Grenzwert
Bereich mit Anforderung D	-	100

Quelle: DIN EN ISO 14698-2004

Wichtig:

- Daten nicht nur sammeln, Daten nutzen
- Aufrechterhaltung des Monitoringprogramms
- an aktuelle Änderungen im Produktionsalltag anpassen
- Erleichterte Ursachenforschung bei Abweichungen
- Status des Produktionsumfeldes ist bekannt

Vielen Dank



Dr. Bernhard Fellenberg
Bernhard.Fellenberg@bav-institut.de
Tel. 0049 781 96 947 194

www.bav-institut.de
www.tentamus.com

