

LOGFILE Leitartikel 14/2023

Regulatorische und normative Grundlagen der Qualifizierung von Räumen und raumluftechnischen Anlagen

Ein Auszug aus dem [GMP-BERATER, Kapitel 3.J.1](#)

von H. Flechl



Hinweis des Autors

Diesem Kapitel liegen bereits die Anforderungen des revidierten Anhangs 1 *Manufacture of Sterile Medicinal Products* zum EU-GMP-Leitfaden zugrunde.

Der Anhang 1 wurde am 25.08.2022 veröffentlicht mit einer Übergangsfrist bis 25.08.2023.

Die Übergangsfrist ist dazu gedacht, den Firmen die Zeit einzuräumen, die sie für eine Adaptierung nach Anhang 1 bis zum effektiven Inkrafttreten benötigen.

Dazu ist es erforderlich, diese neuen Inhalte bereits jetzt als Information bereitzustellen und Hinweise zur Umsetzung zu geben.

In den Grundgedanken – als „Philosophie zur sterilen Herstellung“ – unterscheiden sich die Versionen 2008 und 2022 nur unwesentlich, die Version 2022 geht aber bei einigen Punkten mehr ins Detail (CCS, Isolatoren-RABS, Unterscheidung Qualifizierung – Monitoring, usw.).

Wie auch bei der Vorgängerversion erwarten die Überwachungsbehörden, dass man sich bereits jetzt an der neuen Version 2022 orientiert und innerhalb der Frist bis zum Inkrafttreten die Änderungen umgesetzt bzw. die Umsetzung zumindest begonnen hat.

In der Pharmabranche sind Qualifizierung und Validierung die Voraussetzung für eine GMP-konforme Arzneimittelherstellung. Dabei bezieht sich die Qualifizierung auf die Ausrüstung (Räume, Anlagen und IT-Systeme), während die Validierung die Prozesse betrifft (Herstellung und Verpackung, Reinigung, IT-Prozesse). Durch die Qualifizierung und Validierung wird die Eignung der Ausrüstung und Prozesse für den vorgesehen Zweck nachgewiesen.

Die gesetzliche Grundlage hierfür bilden die EU-Regularien, insbesondere die **EU-Richtlinie 2017/1572**, die zusammen mit weiteren europäischen Richtlinien in nationales Recht umgesetzt wurde. Für Deutschland ist dies die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, für Österreich die Arzneimittelbetriebsordnung.

Für Räumlichkeiten und Ausrüstungen ist im Artikel 8 der EU-Richtlinie definiert (auszugsweise):

- (1) ... die Räumlichkeiten müssen für den Zweck geeignet sein...
- (2) ... Jeder Effekt, der die Produktqualität beeinflusst, ist zu vermeiden...
- (3) ... die Eignung ist nachzuweisen.

Der Absatz 3 führt uns zum Nachweis der Eignung der Räume und RLT-Anlagen: der Qualifizierung. Ein dokumentierter Eignungsnachweis ist also durch die GMP-Regularien zwingend vorgegeben.

Eine Hilfestellung oder Anleitung, wie dieser Eignungsnachweis zur Qualifizierung von Räumlichkeiten und RLT-Anlagen in der Pharmaindustrie durchgeführt werden kann, gibt der **Anhang 15** zum **EU-GMP-Leitfaden**. Speziell für die Herstellung steriler Arzneimittel gilt der **Anhang 1**, der aber für die Ausrüstungsqualifizierung (Premises) wieder auf den Anhang 15 verweist.



Wie erstellt man eine Contamination Control Strategy

Was ist neu im Anhang 1 (2022)?

Hier finden Sie die wichtigsten Änderungen und Neuerungen kurz zusammengefasst mit Verweisen zu den entsprechenden Unterkapiteln.

physikalische Messgrößen für die Qualifizierung von Reinräumen und Reinluft-Anlagen ([Kapitel 3.J.5.3 Qualifizierungs-Prüfprotokolle](#))

- physikalische Messgrößen für die Qualifizierung von Reinräumen und Reinluft-Anlagen ([Kapitel 3.J.5.3 Qualifizierungs-Prüfprotokolle](#))
- Leistungsqualifizierung ([Kapitel 3.J.9 Leistungsqualifizierung \(PQ\)](#))
 - Grenzwerte für mikrobielle Kontamination im Rahmen der Qualifizierung
 - Messung „at rest“ und „in operation“
 - Recovery Time und Clean-Up-Phase
- Requalifizierung ([Kapitel 3.J.10 Requalifizierung](#))
 - Vorgaben für Zeiträume und Prüfumfang

Für die Einzelheiten der Durchführung der Luftreinheitsklassifizierung wird im Anhang 1 auf die **EN ISO 14644-1** verwiesen. Für sonstige messtechnische Belange luftreinheitsklassifizierter Räume bietet sich darüber hinaus insbesondere die **EN ISO 14644-3** an. Darin sind unter anderem ausführliche Anleitungen zur Erfassung weiterer physikalischer Messgrößen enthalten, die im Hinblick auf die Prozess-/Produktanforderungen vor der Qualifizierung in den Nutzeranforderungen (z. B.: URS – *User Requirement Specification*) zu spezifizieren sind. Außerdem werden Mindestanforderungen definiert, die an die Messinstrumente zu stellen sind. Alternativ kann die Richtlinie **VDI 2083 Blatt 3 Messtechnik in der Reinraumluft** herangezogen werden. Sie ist aber nicht mit der EN ISO 14644-3 harmonisiert.

Für die Filtertestungen in Abluftsystemen wird häufig auch die **EN ISO 16170 Verfahren zur Prüfung von Luftfiltersystemen mit sehr hohen Wirkungsgraden im eingebauten Zustand** verwendet. Hier werden Verfahren zur Testung von Filtern beschrieben, die nicht als sogenannte „endständige“ Filter vom Raum aus zugänglich, sondern als Abluft- oder Zuluftfilter in Luftleitungen integriert sind. Sie gilt dort, wo diese Filtereinheiten in Anlagen, welche toxisches/radioaktives/biologisches Material verarbeiten oder in welchen mit diesen umgegangen wird, eingebaut sind. Sie dienen dazu, die aus dem Raum abströmende Luft vor der Freisetzung an die Umwelt von luftgetragenen Partikeln weitgehend zu reinigen. Diese internationale Norm schließt jene Anwendungen aus, die bereits durch EN ISO 14644-3 abgedeckt sind, kann aber sinngemäß für hochwertige Filter in pharmazeutischen Abluftanlagen angewendet werden.

Für mikrobiologische Beurteilungen kann die **EN 17141 Biokontaminationskontrolle** herangezogen werden (die zuvor geltende EN ISO 14698 wurde 2021 zurückgezogen). Darin werden die Anforderungen, Empfehlungen und Methodiken für die mikrobiologische Kontaminationskontrolle in auf Sauberkeit kontrollierten Bereichen festgelegt. Dieses Dokument beschränkt sich aber auf lebensfähige mikrobiologische Kontamination und schließt alle Betrachtungen endotoxiner, proteinös-infektiöser und viraler Kontamination aus.

Weitere Informationen zur Planung, Erst-Inbetriebnahme und der technischen Abnahme sind auch dem informativen **Anhang D zur EN ISO 14644-4** zu entnehmen. Dokumente aus der Erst-Inbetriebnahme können teilweise auch für die Qualifizierung verwendet werden. Eine weitere Hilfestellung gibt das **Aide-Mémoire 07121107 Qualifizierung und Validierung – allgemeine Grundlagen** der ZLG (Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten).

Die wichtigsten Regularien und Normen sind in *Abbildung 1* zusammengefasst.

Wichtige Regularien und Normen zur Qualifizierung von Räumen und Raumlufttechnischen Anlagen
EU-Richtlinie 2017/1572
EU-GMP-Leitfaden, Anhang 1 <i>Herstellung steriler Arzneimittel</i>
EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15 <i>Qualifizierung und Validierung</i>
EN ISO 14644 <i>Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche</i> <ul style="list-style-type: none"> • Teil 1: <i>Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration</i> • Teil 2: <i>Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration</i> • Teil 3: <i>Prüfverfahren</i> • Teil 4: <i>Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme, Anhang D</i>
EN ISO 16170 <i>Verfahren zur Prüfung von Luftfiltersystemen mit sehr hohen Wirkungsgraden im eingebauten Zustand</i>
EN 17141 <i>Biokontaminationskontrolle</i>

VDI 2083 Blatt 3 Messtechnik in der Reinraumluft

VDI 2083 Blatt 4.1 Planung, Bau und Erstinbetriebnahme von Reinräumen

VDI 2083 Blatt 4.2 Energieeffizienz

Abbildung 1 Wichtige Regularien und Normen zur Qualifizierung von Räumlichkeiten und RLT-Anlagen

Autor

Ing. Harald Flechl
Freiberuflicher technischer Experte für Reinraumtechnik
E-Mail: flechlh@chello.at



GMP-BERATER

Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen?

Gehen Sie kein Risiko ein.

Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie [hier den GMP-BERATER](#) kostenlos und unverbindlich kennen.

[>>> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:
[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)