

## Saubere Luft im nicht sterilen Fertigungsbereich

Ein Diskussionsbeitrag von Ing. Harald Flechl



von Ing. Harald Flechl



Für die Hersteller steriler Arzneimittel ist die Reinraum-Welt klar definiert: Es gibt 4 Raumklassen mit festgelegten Grenzwerten für Keim- und Partikelzahlen, dabei werden verschiedene Betriebszustände berücksichtigt. Klassifizierung, Qualifizierung und Monitoring sind etablierte Methoden, um die Eignung der Räume nachzuweisen und die Einhaltung der Grenzwerte zu überwachen.

Anders sieht es aus für die Hersteller nicht steriler Arzneimittel. Auch hier soll die Produktionsumgebung hygienisch sauber sein – doch was genau ist darunter zu verstehen? Verbindliche Vorgaben für Keim- und Partikelzahlen sucht man vergebens, risikobasierte Entscheidungen sind angesagt.

Vor diesem Hintergrund fragen sich viele pharmazeutische Unternehmer, wie die Luftqualität im nicht sterilen Fertigungsbereich definiert werden soll. Ist ein Monitoring erforderlich? Und was soll überwacht werden: Keime, Partikel oder gar beides? Wo setzt man Warn- und Aktionsgrenzen? Wie oft und wo sollte gemessen werden?

In diesem Kontext erreichte uns vor kurzem auch eine **Kundenanfrage zur Luftreinheit in einer Schleuse der Klasse E/F**. Konkret ging es dabei um die Frage, ob ein Monitoring erforderlich ist, ob dabei nur Keime oder auch Partikel zu berücksichtigen sind, und welche ISO-Klasse ggf. als Referenz dienen kann.

Wir haben diese Frage in unserem Autorennetzwerk zur Diskussion gestellt. Dabei zeigte sich, dass selbst Experten bei dieser Thematik nicht immer einer Meinung sind.

Lesen Sie heute, wie unser Autor Harald Flechl, Experte für Lüftungs- und Reinraumtechnik, die Sache sieht.

Im Annex 1 (EU-GMP-Leitfaden) und im „Aseptic Guide“ (Leitlinie der US-FDA) sind die Anforderungen an die partikuläre und mikrobielle Luftreinheit für den Bereich der Sterilherstellung klar definiert. Konkrete Anforderungen an die Luftreinheit für den nicht-sterilen Herstellungsbereich werden in den GMP-Regularien allerdings nicht gestellt.

In der Pharmazeutischen Praxis haben sich für den nicht sterilen Herstellungsbereich Bezeichnungen wie „Raumklasse E oder F“, „grauer oder schwarzer Bereich“ und in jüngster Zeit auch die Begriffe „CNC“ (classified not controlled) und „NC“ (not classified) eingebürgert.

Doch welche Anforderungen sind damit verbunden? Wo findet man Anhaltspunkte oder Empfehlungen zur erforderlichen Luftreinheit, zu Luftwechselraten und Monitoringfrequenzen, Warn- und Aktionsgrenzen?

Von der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) wurde 2010 ein Aide-Mémoire zur „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in

pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“ verfasst (AiM 07121105). Im Abschnitt zur Qualifizierungsanforderung an Produktionsräume ist eine Tabelle mit Richtwerten als Beispiel für die mikrobiologische Luftqualität zur Herstellung nicht-steriler Arzneimittel enthalten. In Analogie zum Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens sind die Klassifizierungen für eine E- und F-Klasse beispielhaft angeführt (siehe Abbildung 1).

Bereich	Grenzwerte im Betriebszustand		Grenzwerte im Ruhezustand	Routine-monitoring: Untersuchungsfrequenz
	Warn-grenze (KBE <sup>1</sup> /m <sup>3</sup> )	Aktions-grenze (KBE/m <sup>3</sup> )	(KBE/m <sup>3</sup> )	
Herstellung nicht steriler, halbfester <sup>4</sup> und flüssiger Darreichungsformen <sup>2</sup>	250	500	100	quartalsweise
Herstellung von Tabletten, Kapseln und Dragees <sup>3</sup>	500	800	400	quartalsweise bis jährlich

1: Koloniebildende Einheit  
 2: In Analogie zum Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens kann dieser Bereich auch als E-Zone klassifiziert werden.  
 3: In Analogie zum Anhang 1 des EG-GMP-Leitfadens kann dieser Bereich auch als F-Zone klassifiziert werden.  
 4: In Abhängigkeit der Produkteigenschaften kann die Notwendigkeit bestehen, dass für halbfeste Darreichungsformen auf Wasserbasis strengere Grenzwerte festzulegen sind. (vgl. Anhang 9 EG-GMP-Leitfaden)

Abbildung 1 Mikrobiologische Luftqualität in Produktionsräumen für nicht-sterile Arzneimittel (AIM 07121105)

Die WHO hat 2016 in einem „working document“<sup>1</sup> diese Definition der Klassen E und F für nicht-sterile Darreichungsformen übernommen. In diesem Dokument wurden keine Partikelkonzentrationen oder Limits angeführt. Es wurde lediglich eine empfohlene KBE/m<sup>3</sup> Konzentration für den Status „at rest“ und „in operation“ angegeben (siehe Abbildung 1). Mit anderen Worten: Beurteilungskriterium für die Luftqualität im nicht sterilen Bereich sind nur Keime, nicht aber Partikel. Um diese beispielhaft angegebenen Werte zu erreichen, kann von einer Lüftungsanlage ausgegangen werden, die die Anforderungen der EU-GMP-Klasse D erfüllt (d.h. Luftwechsel nach der thermischen Last bestimmt, bzw. ca. 8-12-fach, siehe dazu auch Kapitel 3.I.10.2 des GMP-Beraters).

Allerdings vermisst man diese doch recht hilfreichen Ausführungen in der zweiten Revision der WHO-Guideline aus dem Jahr 2017, die derzeit immer noch Draft-Status hat<sup>2</sup>. Im Februar 2018 veröffentlichte die WHO als Part 2 der o.g. Guideline ein Dokument, das sich speziell der Auslegung von Lüftungsanlagen für nicht-sterile Herstellungsbereiche widmet<sup>3</sup>. Definitionen für „Raumklassen“ im nicht sterilen Bereich findet man in diesen aktuellen WHO-Dokumenten allerdings ebenso wenig wie konkrete Angaben zu Warn- und Aktionsgrenzen für Keime und/oder Partikel.

ISO#	GMP PIC-S	FDA (aseptic guide I/A)	WHO <sup>(1)</sup>	Other	Room Status	Airborne Particles		Air Sample	Settle Plates Ø90mm	Contact Plates Ø55mm	Glove Print 5 Fingers	Temperatur	Humidity	Personnel Access (trained according to process needs)
						≥ 0.5µm/m³	≥ 5.0µm/m³							
4.8	A		A		at rest	3520	20					(3)	(4)	controlled + ID-card
4.8	A	100 <sup>(a)</sup>	A		in operation	3520	20	<1	<1	<1	<1	(3)	(4)	controlled + ID-card
5	B		B		at rest	3520	29					(3)	(4)	controlled + ID-card
6	n.s.	1000 <sup>(b)</sup>			in operation	35200		7	3			(3)	(4)	controlled + ID-card
7	B	10000 <sup>(b)</sup>	B		in operation	352000	2900	10	5	5	5	(3)	(4)	controlled + ID-card
7	C		C		at rest	35200	2900					(3)	(4)	controlled + ID-card
8	C	100000 <sup>(b)</sup>	C		in operation	3520000	29000	100	50	25		(3)	(4)	controlled + ID-card
8	D		D		at rest	3520000	29000					(3)	(4)	controlled + ID-card
9	D		D		in operation	35200000	290000	200	100	50		(3)	(4)	controlled + ID-card
			E <sup>(2)</sup>		at rest			100				(5)	(6)	controlled + ID-card
			E <sup>(2)</sup>		in operation			500				(5)	(6)	controlled + ID-card
			F <sup>(2)</sup>		at rest			400				(5)	(6)	controlled + ID-card
			F <sup>(2)</sup>		in operation			800				(5)	(6)	controlled + ID-card
				CNC	at rest	n.s.	n.s.	1000				(5)	(6)	controlled + ID-card
				CNC	in operation	n.s.	n.s.	n.s.				(5)	(6)	controlled + ID-card
				NC		n.s.	n.s.	n.s.				(5)	(6)	identified
n.s.	not specified													
(a)	Critical Area (Clean Area)													
(b)	Supporting Clean Areas - determined by the nature of the activities conducted													
(1)	WHO requirements: only for airborne particles													
(2)	WHO definition (Ref: Guideline on GMP/HVAC for non-sterile pharmaceutical dosage forms)													
(3) (4)	Prior for process needs, secondary for personnel comfort													
(5) (6)	For personnel comfort only													
X	Proposal, currently not specified													

Abbildung 2 Vorschlag für die Definition nicht-steriler Herstellungsbereiche (Aufstellung aus dem Jahr 2016, Workstream: Closed Systems in CNC)

Bei der Frage nach einer möglichen Definition der Luftqualität im nicht sterilen Herstellungsbereich wird auch die ISO 14644 immer wieder gerne ins Spiel gebracht. Doch lässt sich daraus eine sinnvolle Vorgabe ableiten?

Eine Reinraumklassifizierung, die sich nur auf Keimzahlen bezieht, kann nicht mit einer ISO-Klasse verglichen werden. In der ISO-Klassifizierung sind immer „alle“ Partikel enthalten – sowohl „lebende“ (Keime) als auch „nicht lebende“ (Staub, Fasern, usw.). Eine eindeutige ISO-Klassifizierung verlangt außerdem noch 2 weitere Parameter:

- Raumzustand (as built - Bereitstellung, at rest - Leerlauf, in operation – Fertigung): eine ISO-Klasse, z.B. ISO8, kann nicht gleichzeitig für Leerlauf und Fertigung gelten!
- Partikelgröße, für die die Klassifizierung gelten soll: es muss mindestens eine Partikelgröße angegeben werden; wenn mehrere Größen spezifiziert werden, dann sollen die Partikelgrößen um zumindest das 1,5-fache unterschiedlich sein. (Im Annex 1 der EU-GMP sind die Größen mit 0,5 µm und 5,0 µm definiert, d.h. im Pharmabetrieb wird automatisch auf diese Partikelgrößen referenziert)

Im Gegenzug gibt die ISO-Norm (ISO EN 14644) keine Richtwerte für Keimzahlen (KBE) – wie in den pharmazeutischen Klassifizierungen – an.

#### Fazit:

Per Definition sind Schleusen nicht als „Reinraum“ zu sehen (oder wird dort etwa produziert?). Sie dienen ausschließlich dazu, unterschiedliche Reinraumklassen luftseitig sicher zu trennen und den Material- und Personalübergang zu steuern. Hierzu schreibt die ISO 14644-4, Ausgabe 2001 unter Punkt D.2.2: „Üblicherweise werden zur Aufrechterhaltung der Druckdifferenz und der Integrität des Reinen Bereichs während des Zu- und Abgangs Luftschleusen oder Material-

Durchreichen erforderlich sein.“ Die Definition „Schleusen sollen im at-rest Zustand die Reinheitsklasse des angrenzenden Reinraumes erreichen“ (Annex 1-2008, Räumlichkeiten Pkt. 51) führt aber immer wieder dazu, dass für Schleusen eine dem angrenzenden Reinraum entsprechende Reinheitsklasse festgelegt wird. Die meisten internen SOPs beschreiben die Monitoring-Aktivitäten für diese Reinraumklasse und das wird dann auch auf die Schleusen angewendet.

Eine mögliche Vorgangsweise sehe ich darin, das Einschleusen zu „validieren“. Damit wird ein „worst case“-Szenario (maximaler Personen- oder/und Materialdurchfluss) gemessen und die Zeit bis zum Erreichen des gewünschten Reinheitsgrades bestimmt. Danach wird der Zugang zum Reinraum erlaubt. Der Zeitablauf kann entweder durch eine Uhr kontrolliert werden (Schulung des Personals erforderlich!) oder durch die Türverriegelungen automatisch gesteuert werden. Eine „Revalidierung“ wäre erst notwendig, wenn sich die Parameter (Raumeinrichtung, Lüftungsanlage, Anzahl Personal und Material, usw.) gegenüber der Erstvalidierung geändert haben.

Die Notwendigkeit eines luftseitigen (Keim- und/oder Partikel-) Monitorings in Schleusen sehe ich daher in diesem Zusammenhang nicht gegeben.

Verweisen möchte ich aber zusätzlich auf die Verantwortung des Herstellers, der dafür das Risiko zu beurteilen hat. Guidelines und Normen können dazu nur eine Hilfestellung geben aber keine „rechtlich verbindlichen Vorgaben“ machen.

Lesen Sie im neuen [LOGBUCH \(S. 30, Ausgabe 3/2018\)](#), wie andere Experten auf diese Frage geantwortet haben.

### Wie gehen Sie mit dem Thema „Reine Luft für nicht sterile Arzneimittel“ um?

Stellen Sie sich mitunter auch die Frage, welche konkreten Anforderungen an die Luftqualität für nicht sterile Arzneimittel gestellt werden? In den GMP-Regelwerken sind keine Vorgaben enthalten, daher müssen eigene Anforderungen festgelegt werden.

Bitte nehmen Sie sich 5 Minuten Zeit, um die 4 - 8 Fragen unserer online Kurzumfrage zu beantworten. Selbstverständlich erfolgt die Erfassung der Antworten anonym – eine Rückverfolgung ist nicht möglich.

In einem der nächsten LOGFILES werden wir eine Zusammenfassung und Auswertung vorstellen. Sind Sie auch schon gespannt, wie Ihre Kolleginnen und Kollegen antworten werden?

Vielen Dank für Ihre Teilnahme

Ihr Team vom Maas & Peither GMP-Verlag

[>>> Jetzt an der Kurzumfrage teilnehmen](#)

#### Autor:

#### Ing. Harald Flechl

Klimatechniker – Reinraumtechnik

Autor & Referent auf Fachtagungen, ISPE Mitglied

E-Mail: [flechlh@gmx.at](mailto:flechlh@gmx.at)

<sup>1</sup> *Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices for Heating, Ventilation and Air-Conditioning Systems for Non-Sterile Pharmaceutical Dosage Forms; Revised Draft for comment (May 2016)*

<sup>2</sup> WHO QAS/15.639/Rev.2;

[http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/HVAC-QAS15-639Rev2-05072017.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/HVAC-QAS15-639Rev2-05072017.pdf)

<sup>3</sup> [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/HVAC\\_Part2\\_QAS18-759-15022018.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/HVAC_Part2_QAS18-759-15022018.pdf)