



Luftprobenahme in Arbeitshöhe in aseptischen Reinräumen:

GMP-Konformität und bewährte Praktiken



Einführung

In hochsensiblen Produktionsbereichen wie der Biotechnologie, der Pharmazie oder der Stammzellenforschung ist die Sauberkeit in aseptischen Reinräumen von entscheidender Bedeutung. In diesen kritischen Umgebungen, in denen kleinste Verunreinigungen die Produktintegrität drastisch beeinträchtigen können, ist ein sehr strenges Luftqualitätsmanagement in Übereinstimmung mit den geltenden GMP-Vorschriften erforderlich.

Die Entnahme von Luftproben spielt eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung eines hohen Reinheitsgrades, denn der Hauptvorteil dieser Methode ist die praktische Umsetzung einer nicht-invasiven, kontinuierlichen Überwachung der mikrobiologischen Luftqualität.

Die Diskussion wird sich auf die Bedeutung und die Methodik der Luftprobenentnahme in Arbeitshöhe in diesen speziellen aseptischen Reinraumumgebungen konzentrieren, wobei der Schwerpunkt auf der Rolle der Luftkeimsammlung bei der Einhaltung der GMP-Richtlinien und der besten Praxis liegt.

Wir werden uns mit technischen, regulatorischen und gesundheitlichen Aspekten befassen und deren Auswirkungen auf die Produktqualität verstehen. Darüber hinaus werden wir betonen, dass dieser Ansatz über die Einhaltung von Vorschriften hinausgeht – er ist eine Verpflichtung zu wissenschaftlicher Exzellenz in kritischen Bereichen der Gesundheitsbranche.

Unser Ziel ist es, Fachleuten einen tieferen Einblick in die Entwicklung und Umsetzung effektiver Luftprobenahme-strategien zu geben. Dies soll die sterile Integrität in Reinräumen gewährleisten, die für den Produktlebenszyklus und die Gesundheit und Sicherheit der Verbraucher von entscheidender Bedeutung sind.

Was besagen die GMP-Anforderungen?

I. Regulatorischer Rahmen

Im internationalen Kontext sind Reinraumstandards für die Gewährleistung der Produktsicherheit und -qualität in der pharmazeutischen Industrie unerlässlich. Die Durchführung von Messungen der Partikelkonzentration, einschließlich lebensfähiger Partikel durch aktive und passive Luftprobenahme in Arbeitshöhe, ist eine wichtige Komponente, die bereits in der Erstqualifizierung von Reinräumen enthalten ist. Verschiedene Aufsichtsbehörden haben in ihren Standards entsprechende Anforderungen festgelegt:

ISO 14644

Diese Norm weist auf die Notwendigkeit eines Überwachungsplans für Reinräume hin, der auf einer dreidimensionalen Definition von Messpunkten basiert. Diese Messpunkte werden als Teil einer Risikobewertung definiert, um die Reinraumklasse zu qualifizieren [1].

Annex 1:2022

Die GMP-Verordnung der Europäischen Arzneimittel-Agentur verweist ausdrücklich auf die Norm ISO 14644, um die „Mindestanzahl von Probenahmestellen und deren Positionierung“ festzulegen. Dies ist besonders relevant für die Herstellung steriler Arzneimittel, bei denen die Messung der Partikelkonzentration an kritischen Punkten oder bei „risikoreichen Vorgängen“, vor allem in Arbeitshöhe, erforderlich ist [2], [3].

VDI 2083

Die Messung in Arbeitshöhe wird insbesondere im Bereich der turbulenzarmen Verdrängungsströmung berücksichtigt und verweist ferner darauf, dass dies „teilweise von Aufsichtsbehörden gefordert wird (GMP-Bereich)“ [4].

FDA cGMP

Die US-GMP-Vorschriften berücksichtigen derzeit keine Messpunkte oder Höhen [16], aber „die FDA hat in der Vergangenheit die Vorteile einer Harmonisierung mit anderen Regulierungsbehörden erkannt“ und bezieht sich bereits auf ISO-Richtlinien wie ISO 13485 zu einigen anderen Themen wie der Regulierung von Qualitätssystemen für Medizinprodukte [15].

Insgesamt unterstreichen diese Vorschriften die Bedeutung der Einhaltung strenger Reinraumstandards, insbesondere bei der Messung der Partikelkonzentration in bestimmten Höhen, um die Sterilität und Sicherheit des Produkts in der Produktionsumgebung zu gewährleisten.



II. Definition der Luftqualität

Die Konzentration von luftgetragenen Partikeln ist ein wichtiger Indikator für die Luftqualität in den GMP-Vorschriften. Für verschiedene Partikelgrößen wie $0,5 \mu\text{m}$ pro Kubikmeter Luft sind maximal zulässige Partikelzahlen definiert, die für die Vermeidung von Produktkontaminationen entscheidend sind [13].

Darüber hinaus ist eine mikrobiologische Überwachung erforderlich, um die Luftqualität zu bestimmen. Die FDA gibt beispielsweise an, dass Kontrollsysteme implementiert werden müssen, die „notwendig sind, um Kontaminationen oder Verwechslungen zu verhindern“ [5] und „die Verfahren müssen eine Validierung aller aseptischen und Sterilisationsprozesse umfassen“ [14]. Diese Kontrollen umfassen physikalische Parameter sowie lebensfähige und nicht lebensfähige Partikel, wie in der von der FDA bereitgestellten Dokumentation beschrieben [6].

Im ANNEX 1 heißt es, dass das Überwachungsprogramm ganzheitlich betrachtet werden muss, um als Indikator für Asepsis bewertet werden zu können, da die „Zuverlässigkeit jedes einzelnen Elements des Überwachungssystems (lebensfähig, nicht lebensfähig und APS [Media-fill]) bei isolierter Betrachtung begrenzt ist“ [7].

In der Fachliteratur wird „Luftqualität“ in aseptischen Reinraumumgebungen als eine Maßnahme definiert, die eine detaillierte Überwachung der „Partikelkonzentration im Arbeitsbereich“ [17] von nicht lebenden, aber auch lebenden Partikeln „zusätzlich zu physikalischen Parametern wie Luftaustauschrate, Temperatur und Luftfeuchtigkeit umfasst, um sicherzustellen, dass der festgelegte Reinraumstandard erreicht wurde“ [9].

Dies führt zu der Forderung, dass Messungen des „mikrobiellen Kontaminationsgrads der Reinräume als Teil der Reinraumqualifizierung“ [8] bestimmt werden sollten.

III. Definition der Arbeitshöhe

Die „Arbeitshöhe“ in Reinräumen bezieht sich auf die Höhe, in der die meisten kritischen Aktivitäten in der Nähe des Produkts stattfinden. Obwohl die Definition in verschiedenen Quellen variieren kann, ist sie ein wichtiger Aspekt bei der Überwachung der Luftqualität und der Umweltbedingungen.

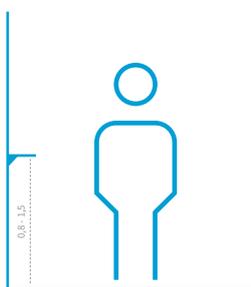
So verwenden die CGMP-Leitlinien der FDA zwar nicht ausdrücklich den Begriff „Arbeitshöhe“, doch implizieren die Leitlinien kontextbezogen, dass die Überwachung der Umgebungsbedingungen in Bereichen erfolgen sollte, die für die Produktionsprozesse relevant sind, was in der Regel eine Messung auf Arbeitshöhe impliziert [5]. Auch die Norm ISO 14644 enthält keine genaue Definition der Arbeitshöhe, sondern verweist auf eine bestimmte Messhöhe, die im Rahmen der Risikobewertung ermittelt werden sollte [1].

auf die in der GxP-bezogenen Literatur verwiesen wird [18]. Im Gegensatz dazu wird in den spezifischeren Richtlinien der schottischen GxP-Spezifikationen die Höhe genau auf 1 Meter über dem Boden festgelegt [10]. Diese spezifische Höhe wird auch von der Fachliteratur zur Reinraumüberwachung unterstützt, z. B. von den Arbeiten von William Whyte [11] und den Diskussionen über die Aktualisierungen der aktuellen Revision von ANNEX 1 durch Tim Eaton [12].

Andere relevante GMP-Vorschriften gehen jedoch näher auf die Definition der Arbeitshöhe ein:

Im Entwurf der aktuellen Revision von ANNEX 1 war die Arbeitshöhe auf die horizontale Ebene kritischer Prozesse und produktnaher Tätigkeiten beschränkt [3]. Der chinesische Spezialist Zhonglin Xu schlägt eine Arbeitshöhe von 0,8 bis 1,5 Metern über dem Boden vor,

Diese Richtlinien machen deutlich, dass die Arbeitshöhe als kritischer Punkt für die Überwachung der Luftqualität in Reinräumen angesehen wird. Dies beruht auf der Annahme, dass in Bezug auf die Produktqualität das größte Risiko einer Produktkontamination in dieser Höhe besteht und daher eine regelmäßige und gründliche Überwachung erforderlich ist.



0,8 - 1,5 m

Der chinesische Spezialist Zhonglin Xu schlägt eine Arbeitshöhe von 0,8 bis 1,5 Metern über dem Boden vor, auf die in der GxP-bezogenen Literatur verwiesen wird [18].

Motivation hinter den GMP-Anforderungen

I. Technische Perspektive

Gemäß ANNEX 1 des EU-GMP-Leitfadens muss die Luftgeschwindigkeit in der Atemzone des Personals in Reinräumen in Arbeitshöhe gemessen werden. Der Atembereich ist definiert als die unmittelbare Umgebung des Kopfes und des oberen Rumpfes des Personals. Hier ist die Wahrscheinlichkeit am größten, dass die vom Personal ein- und ausgeatmete Luft kontaminiert ist.

Außerdem befinden sich in diesem Bereich des Raums Übergabeöffnungen, wie z. B. Verfahrenshandschuhe, Rapid Transfer Ports (RTP) und Türen der Produktionslinie, wie z. B. Isolatoren oder RABS (Restricted Access Barrier System), die vom Personal leicht benutzt werden können. Daher gelten diese Orte als kritische Orte im Sinne der Richtlinien.

Die Messung der Luftgeschwindigkeit in der Atemzone hilft dabei, die Wirksamkeit des Luftstromsystems bei der Entfernung kontaminierter Luft und der Aufrechterhaltung einer kontrollierten Umgebung im Reinraum zu bestimmen.

Durch die Überwachung der Luftgeschwindigkeit in diesem Bereich kann der Bediener feststellen, ob die Luftstrommuster auf das Personal gerichtet sind und ob die Luftstromgeschwindigkeit ausreicht, um Verunreinigungen aus dem Atembereich zu entfernen.

II. Mikrobiologische Perspektive

Die Arbeitshöhe wird in der Regel als die durchschnittliche Höhe beschrieben, in der das Personal seine Arbeit in der Reinraumumgebung verrichtet. Der Grund dafür ist, dass das Personal die Hauptkontaminationsquelle in einem Reinraum ist und durch seinen Atem und seine Haut Partikel ausscheidet, die sich auf Oberflächen absetzen oder in die Luft gelangen können.

Einerseits kann der Grad der Partikelkontamination je nach Höhe variieren, wobei höhere Konzentrationen typischerweise in Bodennähe und niedrigere Konzentrationen in Deckennähe zu finden sind. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Arbeitshöhe statistisch und praktisch das realistischste Vorkommen von Kontamination im Raum bei kritischen Tätigkeiten während der Produktion ist.

Andererseits kann der Grad der Partikelkontamination aufgrund des Abstands zum Produkt während des Herstellungsprozesses variieren. Durch die Entnahme von Luftproben in Arbeitshöhe ist es daher möglich, eine genauere Darstellung der Produktkontamination zu erhalten, die das Personal während seiner Arbeitstätigkeiten wahrscheinlich einbringen wird.

Anhand dieser Informationen lässt sich feststellen, ob die Reinraumumgebung den gewünschten Reinheitsstandards entspricht oder ob geeignete Maßnahmen ergriffen werden müssen.

III. Perspektive der Arbeitssicherheit

Im Rahmen des Arbeitsschutzes dient die Luftprobenahme in Arbeitshöhe als informatives Verfahren. Sie gewährleistet eine möglichst genaue Beurteilung der Partikelverschmutzung, der das Personal bei seiner Arbeit ausgesetzt sein kann.

Diese Verunreinigungen können eine Reihe von potenziellen Gesundheitsrisiken beinhalten, darunter Krankheitserreger, Hormone, Toxine und andere potenzielle Produktionspartikel. Die Luftkeimsammlung in der Atemzone ermöglicht eine genaue Bewertung der Inhalationsexposition von Mitarbeitern in Reinräumen und verringert so das Risiko gesundheitlicher Beeinträchtigungen.

Dieser proaktive Ansatz ist entscheidend, um Ressourcenverluste aufgrund von Krankheit und Personal-mangel in Reinraumumgebungen zu minimieren.

Fazit

In dem Streben nach hervorragender GMP-Konformität und der Sicherstellung dieser Integrität der Luftqualität in Reinräumen kann die Bedeutung insbesondere der Luftkeimsammlung in der vorgesehenen Arbeitshöhe nicht hoch genug eingeschätzt werden.

Eine bevorzugte Messhöhe von 1 Meter bis zur menschlichen Atemzone steht im Einklang mit einigen der aktuellen Vorschriften und unterstreicht den kritischen Übergang von einem historischen zweidimensionalen Kartierungsansatz zu einer obligatorischen dreidimensionalen Strategie. Dieser Übergang ist von entscheidender Bedeutung, um potenziell falsch-negative Ergebnisse bei der Messung der mikrobiellen Kontamination in der Luft zu vermeiden und damit die Notwendigkeit von Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen (CAPA) zu reduzieren und schließlich die Produktintegrität nicht zu gefährden.

Um die GMP-Dokumentation für die zukünftige Einhaltung der Vorschriften vorzubereiten, wird eine klare Definition der Arbeitshöhe in der Qualifikationsdokumentation dringend empfohlen. Darüber hinaus wird die Verwendung praktischer und nachvollziehbarer Geräte für die Luftprobenahme in standardisierten Höhen empfohlen, um nachzuweisen, dass die Messungen nicht außerhalb der qualifizierten Messhöhe vorgenommen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verwendung spezifischer Geräte für rückverfolgbare und reproduzierbare Luftprobenahmen, wie z. B. Bodenständer und Wandhalterungen, für die zuverlässige und präzise Überwachung der Luftqualität in Arbeitshöhe unerlässlich ist. Diese Praxis ist nicht nur für die Einhaltung der GMP, sondern auch für den Schutz der Produktintegrität und der Gesundheit des Personals, das an der Herstellung von Arzneimitteln und sterilen Medizinprodukten beteiligt ist, unerlässlich.

Best Practice für die passive Luftkeimsammlung

In diesem Zusammenhang gibt es zwei nennenswerte Lösungen: den Sedimentationsplatten-Ständer und die wandmontierbaren Sedimentationsplatten-Halter.

Sedimentationsplatten-Ständer

Das Modell SPHFS01 ist ein typisches Bodenstativ für die passive Luftprobenahme, das sich besonders in zentralen Reinraumbereichen und in der Nähe kritischer Punkte bewährt hat. Diese Ständer ermöglichen je nach Bauhöhe, eine GMP-konforme Luftprobenahme auf Arbeitshöhe. Zu beachten sind jedoch der Platzbedarf in Reinräumen und die Gefahr des Verschiebens oder Umkippens, was wiederholte Messungen erforderlich machen kann.



Wandmontierbarer Sedimentationsplatten-Halter

Das klappbare, wandmontierbare Modell SPHWM01 bietet eine platzsparende Lösung, die sich besonders für Bereiche eignet, die an Wände grenzen. Seine stoßfeste Konstruktion und die langlebigen Materialien machen ihn zu einer zuverlässigen Option für anspruchsvolle Reinraumbedingungen. Das Design ermöglicht die konsistente Verwendung an qualifizierten Messpunkten und unterstützt so nachweislich die Einhaltung der GMP-Standards. Diese ist allerdings nicht für raumzentrierte Messungen in Reinräumen geeignet.

Quellen

- [1] International Organization for Standardization (ISO), 2015 ISO 14644-2:2015 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration, Section 4.3.5.
- [2] European Commission, 2022 EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, Section 4.28.
- [3] European Commission, 2020 Draft Revision of Annex 1 of EudraLex Volume 4, Section 4.32.
- [4] Association of German Engineers (VDI), 2022 VDI 2083 Sheet 3: Cleanroom technology; measurement of particle contamination, Chapter 6.2.2.
- [5] U.S. Food and Drug Administration (FDA), n.d. Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter C, Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Section 211.42.
- [6] U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2015 Facilities & Equipment: CGMP Requirements. Available at: <https://www.fda.gov/media/92841/download> (2024-02-01).
- [7] European Commission, 2022 EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, Section 9.1.
- [8] European Commission, 2022 EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, Section 4.31.
- [9] Whyte, W., 2001 Cleanroom Technologies [1st ed.], JOHN WILEY & SONS, LTD: Chichester, UK. Chapter 9.1.
- [10] Scottish Quality Assurance Specialist Interest Group, 2004 Guidelines on Test Methods for Environmental Monitoring for Aseptic Dispensing Facilities, Section 1.5.1.
- [11] Whyte, W., 2021 Cleanroom Testing and Monitoring [1st ed.], Euromed Communications: UK. Annex A.3.
- [12] Eaton, T., 2023. EU GGMP Annex 1 2022 and Pharmaceutical Cleanroom Classification – Consideration of the changes from EU GGMP Annex 1 2008. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences. Available at: <https://www.ejpps.online/post/vol27-4-eu-ggmp-annex-1-2022-and-pharmaceutical-cleanroom-classification-consideration> (2024-02-01).
- [13] International Organization for Standardization (ISO), 2015 ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration, Section 4.3.
- [14] U.S. Food and Drug Administration (FDA), n.d. Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter C, Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Section 211.113.
- [15] Office of the Federal Register, National Archives and Records Administration & U.S. Government Publishing Office (2024) “Medical Devices: Quality System Regulation Amendments”. Federal Register. Available at: <https://www.federalregister.gov/documents/2024/02/02/2024-01709/medical-devices-quality-system-regulation-amendments> (2024-03-15)
- [16] U.S. Food and Drug Administration (FDA), n.d. Code of Federal Regulations Title 21, Chapter I, Subchapter C, Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Section 211.42.
- [17] Xu, Z., 2014. Fundamentals of Air Cleaning Technology and Its Application in Cleanrooms, Springer-Verlag: Germany. Chapter 8.5.1.
- [18] Xu, Z., 2014. Fundamentals of Air Cleaning Technology and Its Application in Cleanrooms, Springer-Verlag: Germany. Chapter 14.4.4.3.