

# Monitoring von Reinräumen und reinen Bereichen

GMP & TEA – Episode 33

Thomas Peither, Schopfheim



# Themen heute

## **Das Monitoring von Reinräumen und reinen Bereichen**

- Welche Aufgabe hat das Pharmamonitoring?
- Welche Messgrößen sind Gegenstand eines Monitorings?
- Wozu dienen Warn- und Aktionsgrenzen?

# Definition

## Monitoring

- kontinuierliche oder periodische systematische Beobachtung, Überwachung und Datenerfassung von Vorgängen, Abläufen und Prozessen
- Feststellung, ob ein Prozess den spezifizierten Verlauf nimmt und ob die im Lastenheft definierten Toleranzgrenzen und Umgebungsbedingungen eingehalten werden.

# Regularien

## FDA

- Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current GMP
- Monitoring-Konzept zur Sicherstellung gleichbleibender Produkt- und Umgebungsqualität
- Zeitpunkt, Häufigkeit, Ort, Umfang der Probenentnahme

# Regularien

## **EU-GMP-Leitfaden 1.4 (ix), 1.4 (xiv)**

- Anhang 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products zum EU-GMP-Leitfaden vom 25.08.2022
- Monitoring soll sicherstellen, dass der Reinraum und die reinen Bereiche so überwacht werden, dass der in der Qualifizierung festgestellte Zustand nachgewiesen wird und den Anforderungen der Behörde und den ursprünglichen Designvorgaben entspricht.

# Inhalt und Durchführung

- Kontaminations-Kontrollstrategie (Contamination Control Strategy, CCS) mit Umgebungs- und Prozessmonitoring
- aussagefähige Trendbeobachtung
- physikalische und mikrobiologische Messgrößen

# Risikobasiertes Design

- zu erfassende Parameter, z. B. Partikel, KBE, Raumluchtströmung, Raumdruckstufen, Filterintegrität; Lufttemperatur, Luftfeuchte
- Orte der Probenahme, die als kritisch angesehen werden können
- Häufigkeit der Probenahme
- Probenvolumen
- Methode ohne Kontaminationsrisiko für Prozess oder Produkt

# Partikelmonitoring

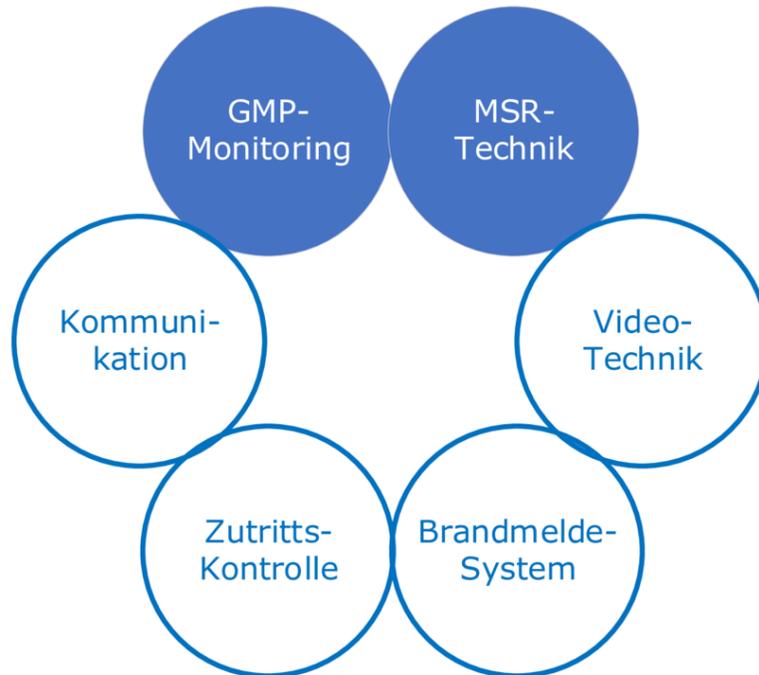
- Einhaltung der aseptischen Umgebung während aller kritischen Operationen in Klasse-A-Bereichen
- Überwachung luftgetragener Partikel  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  und  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  während der Gesamtdauer der kritischen Aktivitäten
- Messfrequenz und Strategie während des Abfüllens anpassen

# Monitoring der Raumluftechnik

## Überwachen und Erfassen

- qualitätskritischer Parameter:  
CSS, Pharmamonitoring
- technischer Messgrößen: MSR, GLT

# Integrierte Gebäudetechnik



- Effizienzfaktor
- Effizienterer Betrieb  
z.B. durch Mehrfachnutzung  
der Sensorik
- Erweiterung zu einem  
Gesamtsystem möglich

Quelle: GMP-BERATER, Kapitel 3.K Monitoring raumluftechnischer Anlagen von Reinräumen und reinen Bereichen

# Datenmanagement

- Teil der Qualitätssicherung und Chargendokumentation
- Erfassen und Speichern von Daten über computergestützte Systeme des Pharmamonitorings oder als vernetztes System
- Kalibrierung eingesetzter Messgeräte
- Manuelles Messen und Protokollieren, wenn eine kontinuierliche Überwachung nicht erforderlich oder technisch unmöglich ist

# Raumluft- und reinraumtechnische Daten

EN ISO 14644-2, ISO 14644-3, VDI 2083 Blatt 3.1

	Datentyp 1	Datentyp 2
<b>Erfassungshäufigkeit</b>	kontinuierlich oder häufig	periodisch
<b>Erfassungsart</b>	automatisch	von Hand
<b>Beispiele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Über- bzw Unterdruckhaltung oder Luftüberströmungen</li> <li>• Prozessrelevante Temperaturen und relative Luftfeuchten</li> <li>• Luftgetragene Partikelkonzentration in A- und B-Bereichen</li> <li>• Luftgetragene Mikroorganismen (KBE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optional: Über- bzw. Unterdruckhaltung oder Luftüberströmungen</li> <li>• luftgetragene Partikelkonzentrationen in Räumen oder Raumklassen in C und D</li> <li>• luftgetragene Mikroorganismen (KBE)</li> <li>• optional: Druckdifferenzen von HEPA-Filtern</li> </ul>

# Raumluft- und reinraumtechnische Daten

## Frequenz der Datenerfassung

- Hohe Kontaminationswahrscheinlichkeit  
→ höhere Frequenz
- Geringe Kontaminationswahrscheinlichkeit  
→ niedrigere Frequenz

# Warn- und Aktionsgrenzen



## **Warngrenze**

= im Voraus festgelegter Messwert außerhalb des üblichen Toleranzbandes

Bei Überschreitung ist die Überwachung analog eines im Voraus festgelegten Plans zu intensivieren.



## **Aktionsgrenze**

= im Voraus festgelegter Messwert außerhalb der Warngrenze

Bei Überschreitung sind die im Voraus definierten Problemanalyse- und Korrekturmaßnahmen zu ergreifen.

# Betrieb und Instandhaltung

- Raumdruckkaskaden
- dichte Umschließungsflächen und Außenhülle des Gebäudes
- raumluftechnische Anlagen müssen nicht kontinuierlich in Betrieb sein, sondern können während der Ruhezeiten zumindest mit vermindertem Luftvolumenstrom betrieben werden

## **Beispiel für abgesenkten Lüftungsbetrieb:**

Sollwert Temperatur Sommer 25 °C, Winter 18 °C

Regeltoleranz  $\pm 2$  K, Alarmgrenze  $\pm 3$  K, Aktionsgrenze entfällt

# Betrieb und Instandhaltung

- Raumdruckkaskaden
- dichte Umschließungsflächen und Außenhülle des Gebäudes
- raumluftechnische Anlagen müssen nicht kontinuierlich in Betrieb sein, sondern können während der Ruhezeiten zumindest mit vermindertem Luftvolumenstrom betrieben werden

Warum?



# Tipps für den Alltag

1. Prüfen Sie die Gesamtheit aller Parameter und Trends!

2. Alle computer-gestützten Systeme müssen validiert sein!

3. Vermeiden Sie zusätzliche Kontaminationsquellen durch das Monitoring!

# Thema beim nächsten Mal

## **Die Lagerung von Arzneimitteln**

- Wie sind Verantwortlichkeiten geregelt?
- Welche Anforderungen gelten für unterschiedliche Lagerbereiche und warum?
- Welche Prüfungen sind im Zusammenhang mit dem Wareneingang erforderlich?

# Zitat zum Abschluss

**„Um so schlimmer für die Tatsachen!“**

Georg Wilhelm Friedrich Hegel, Philosoph (1770 - 1831)

## Websites & Shops

[www.gmp-verlag.de](http://www.gmp-verlag.de)

[www.gmp-publishing.com](http://www.gmp-publishing.com)

## Ihr Service

[gmpandtea@gmp-verlag.de](mailto:gmpandtea@gmp-verlag.de) oder +49 7622 666 86–70

Oder suchen Sie  
einfach nach  
„GMP-Verlag“

## Das GMP & TEA-Team dieser Episode

*Organisation*

Beate Pajor

*Aufnahme*

Yannic Matt

*Redaktion*

Susanne Sailer

*Sprecher*

Thomas Peither

*Schnitt*

Mario Kanzinger