

# Reinraum-Qualifizierungsmessungen im Sterilbereich – Teil 2

Regulatorische Ableitung und risikobasierte Festlegung

**Stefan Erens** • Testo industrial services GmbH, Kirchzarten

**Korrespondenz:** Stefan Erens, Testo industrial services GmbH, Gewerbestraße 3, 79199 Kirchzarten;  
**e-mail:** SErens@testotis.de

## Risk based approach, Risikobasierter Ansatz zur Definition von Qualifizierungsumfängen für Reinräume und reinlufttechnische Anlagen

Eine risikobasierte Festlegung der Qualifizierungsumfänge (Abb. 1) ist sowohl in der DIN EN ISO 14644-2 [3] als auch im PIC/S PI 032-2 [2] empfohlen. Mit Inkrafttreten des Quality Risk Management (ICH Q9), Teil III, EU GMP Leitfadens [5], wurden richtungweisende, strukturierende Elemente zur Steuerung von Risiken definiert.

Diese setzen nicht erst mit der Qualifizierung der Reinraumbereiche ein, sondern schon in der Planungsphase für lufttechnische Anlagen und Reinräume. So können manche Risiken nicht über einen hohen Test- oder Monitoringaufwand innerhalb vertretbarer Grenzen minimiert werden, sondern sind unter Umständen nur durch Eingriffe in Technik, Layout oder Prozessfluss unter Kontrolle zu bringen. Wie bei allen GMP-Compliance induzierten Maßnahmen, ist auch bei der Definition der reinlufttechnischen Umgebungsbedingungen ein Life cycle Approach richtungweisend für die Umsetzung der qualitätsdefinierenden Parameter.

Dabei sind die beiden Grundprinzipien eines Qualitätsrisikomanage-

ments führend in der strukturierten Vorgehensweise:

- Die Evaluierung von qualitätsinduzierenden Risiken, basierend auf wissenschaftlichem Wissen und der bewusste und direkte Bezug zum Schutz des Patienten.
- Das Niveau des Aufwandes, der formalen Umsetzung und Dokumentation des Qualitätsmanagementprozesses sollte angemessen sein zum Niveau des Risikos.

Dies gilt natürlich im risikobasierten Rahmen sowohl für bestehende Reinräume und raumlufttechnische Anlagen, als auch für neuprojektierte Werke.

Eine detailliertere Definition soll im Rahmen einer Risikobewertung für die einzelnen Zonen, Räume und reinlufttechnischen Anlagen frühzeitig erfolgen.

Da die Umsetzung des Risikomanagementprozesses stark vom Produkt und Einfluss der Umgebung auf die Arzneimittel- und Patientensicherheit abhängt und unterschiedliche pharmazeutische Hersteller differierende Systeme zum Risikomanagement abbilden, soll im Folgenden eine strukturierte Vorgehensweise vorgestellt werden, die sich anhand der Basiselemente des ICH Q9 (vgl. Abb. 1) orientieren:

- Risikobeurteilung  
Mit den Teilelementen Risikoidentifizierung, Risikoanalyse und Risikobewertung

## Autor



Stefan Erens

Stefan Erens wurde 1970 in Kempen (Ndrh.) geboren und studierte Chemieingenieurwesen an der Fachhochschule Niederrhein. Anschließend startete er bei Shimadzu im Vertriebs-Außendienst für analytische Geräte ins Berufsleben.

1996 wechselte er zur Astrid Twardy GmbH – einem mittelständischen OTC-Arzneimittelhersteller – und übernahm dort die Leitung des analytischen Labors. Die ersten Erfahrungen im Engineering-Bereich sammelte er ab dem Jahr 2000 bei der Triplan AG, wo er Projekte im Qualifizierungs- und Validierungsbereich bei namhaften pharmazeutischen Unternehmen umsetzte.

Drei Jahre später koordinierte er als Projektleiter bei der LSMW GmbH (heute M+W Process Industries GmbH) Projekte im Bereich Reinraum und raumlufttechnischen Anlagen. Seit 2005 ist er bei der Testo Industrial Services tätig, zunächst für Business Development und Projektleitung im Bereich Reinräume und GMP-Compliance. Seit 2009 leitet er den technischen Außendienst mit mittlerweile 80 Mitarbeitern und ab 2011 den Vertrieb für GMP-Dienstleistungen. 2012 wurde er zum Prokuristen ernannt.

- Risikosteuerung

Mit den Teilelementen Risikoreduzierung und Risikoakzeptanz

- Risikoüberwachung

Mit dem Teilelement Überwachungserkenntnisse.

Als rationale Entscheidungshilfe können dabei diverse Einflussgrößen (Abb. 2) angesehen werden. Gruppieren man diese ergeben sich die vier unten aufgeführten grundsätzlichen Einflussgrößen:

### Risikobeurteilung

Die strukturierte und am *Life cycle Approach* angelehnte Risikobeurteilung ist das zentrale Basiselement für einen Qualitätsrisikomanagementprozess. Bereits hier werden während der Design- und Planungsphase von Anlagen oder Prozessen die Grundlagen zur späteren Beherrschung qualitätsinduzierender Parameter gelegt. Dabei wird der Prozess der Risikobeurteilung auch aufgrund der Festlegungen aus der ICH Q9 Guideline nicht als statischer Vorgang, sondern als begleitende und im *Life Cycle* des Prozesses implementierte Maßnahme gesehen. Eine permanente Kommunikation unter den Prozess-, System- und Compliance Verantwortlichen ist Grundlage für diesen gesteuerten Risikomanagementprozess („Risikokommunikation“). Eine Vernetzung der in Risikoanalysen festgelegten Risiken über den gesamten Life Cycle wird üblicherweise über Tracabilitydokumente hergestellt. Auf eine detailliertere Ausführung soll hier verzichtet werden.

### Risikoidentifizierung, Risikoanalyse und Risikobewertung

Beim ersten Basiselement geht es zunächst um die Konzentrierung von Wissen, Erfahrung und natürlich auch menschlichen Entscheidungs- und Bewertungsfaktoren. Die verständliche und nachvollziehbare Forderung und Erwartung nach einem „0-Risiko“ ist aus der theoretischen Ableitung und praktischen Erfahrung niemals umsetzbar. Somit sind Risiko-

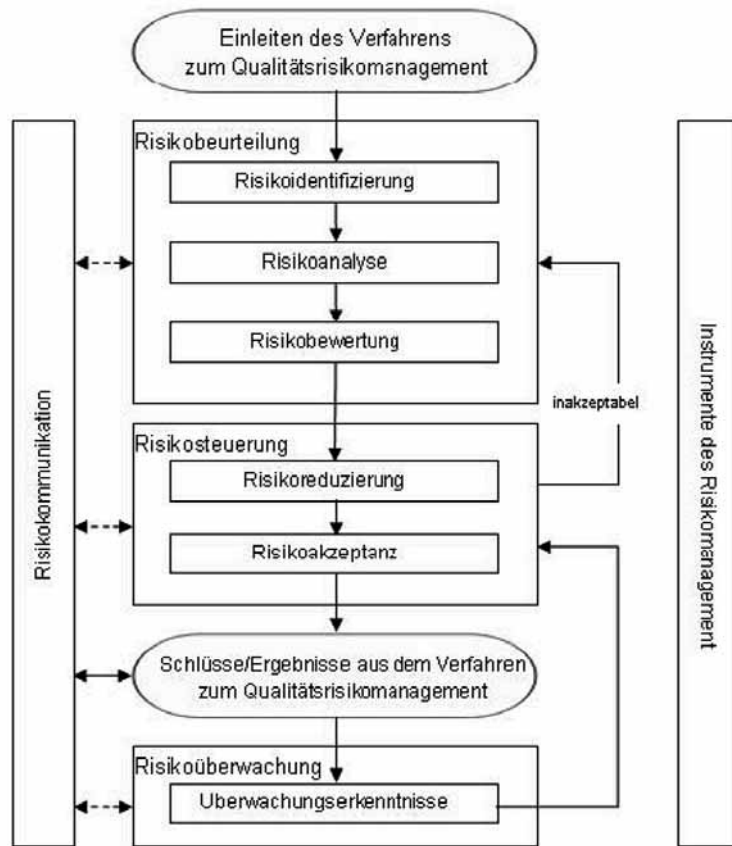


Abb. 1: Darstellung Risikomanagementprozess nach „Quality Risk Management (ICH Q9)“, EU GMP Leitfaden Teil III, deutsche Übersetzung aus Bekanntmachung des BMG.

managementprozesse „nur“ eine Möglichkeit Risiken beherrschbar zu machen und diese auf ein akzeptables Niveau zu reduzieren.

Die strukturierte Vorgehensweise eines Risikomanagementprozesses bietet mit verschiedenen Risikoana-

lysetools (z.B. FMEA, Failure Mode Effects Analysis) dann auch Möglichkeiten, einen für die Risiken adäquaten, organisatorischen und dokumentarischen Rahmen zu geben.

Angewendet auf die bereits formulierten Einflussgrößen lässt sich

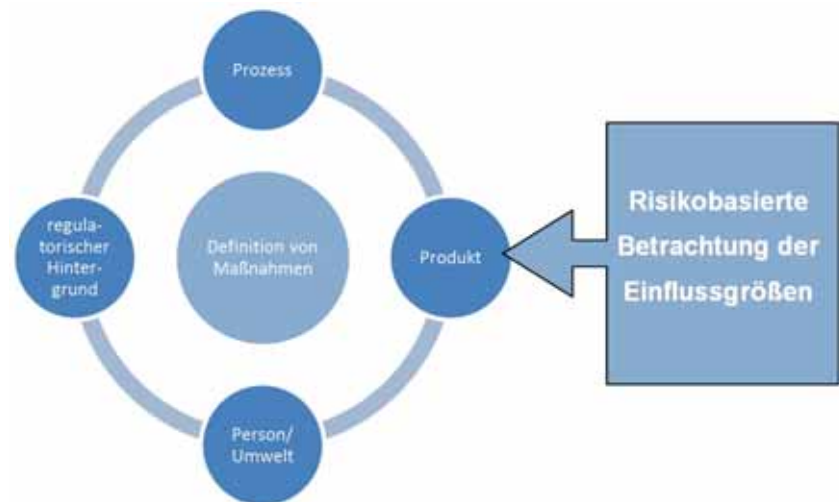


Abb. 2: Einflussgrößen für die Beurteilung von Risiken aus den Umgebungsbedingungen.

so eine breite Basis zur Beherrschung der Risiken formulieren:

**Einflussgröße Prozess**

Hat der Prozess oder Teile der Prozessführung bestimmte Anforderungen an die Umgebung zur Folge?

*Hier können als Beispiel Räume mit hohen Wärmelasten, z.B. freigesetzt durch Autoklaven, genannt werden, die mittels hohen Luftwechselraten eliminiert werden müssen.*

**Einflussgröße Produkt**

Welche Einflussfaktoren der Umgebung beeinträchtigen die Qualität des hergestellten Produktes negativ?

*Beispielhaft kann hier die Sterilproduktion angeführt werden, in der unter allen Umständen partikuläre Verunreinigungen des Produktes vermieden werden müssen.*

**Einflussgröße Person/Umwelt**

Gibt es für das Produkt oder dessen Ausgangsstoffe/Zerfallsprodukte besondere Schutzmaßnahmen hinsichtlich des Mitarbeiterschutzes oder des Schutzes der Umwelt (EHS, Environment/Health/Safety) zu beachten?

*Als Beispiel wäre die Produktion eines Zytostatikaproduktes oder die Arbeit mit anderen hochaktiven Substanzen zu nennen.*

**Einflussgröße Regulatorischer Hintergrund**

Gibt es für die Prozessführung regulative Vorgaben, entweder aus pharmazeutischen oder technischen Regelwerken?

*Als Beispiel kann hier die Forderung nach definierter Strömung in A-Bereichen herangezogen werden oder die strahlungsgeschirmte Prozessführung bei Radiopharmaka.*

**Risikosteuerung**

Im zweiten Basiselement des Risikomanagementprozesses geht es in erster Linie darum, auf der Grundlage der zuvor definierten Risiken diese auf ein akzeptables Maß der Beeinflussung der Qualität zu bringen.

Salopp kann man definieren, dass die Risikosteuerung durch Maßnahmendefinition ein akzeptables „Restrisiko“ für die Qualität des Produktes herbeiführen soll.

Die zu definierenden Maßnahmen hängen individuell zunächst vom Risikopotential des Produktes und dem zur Herstellung verwendeten Prozess ab. Regulatorische Rahmenbedingungen und das Schutzbedürfnis von Mensch und Umwelt ergänzen diese Maßnahmen. Nicht ganz unerwähnt sollte aber auch der menschliche Einfluss, gerade im Hinblick auf die Risikoakzeptanz bleiben. Unterschiedliche Betreiber und vor allem unterschiedlich beteiligte Personen haben individuelle Sichtweisen auf Risiken, Maßnahmen und die Risikoakzeptanz. Daher ist eine teamorientierte Herangehensweise bei der Realisierung des Risikomanagementprozesses zielführend und nutzbringend.

Betrachtet man die Maßnahmen, die grundsätzlich zur Risikoreduktion definiert werden können, kann man diese in zwei Kategorien einteilen:

- Maßnahmen, welche die Auftretenswahrscheinlichkeit herabsetzen
- Maßnahmen, welche die Entdeckungswahrscheinlichkeit heraufsetzen

**Anmerkung:** In der Praxis lassen sich keine risikoreduzierenden

Maßnahmen im Hinblick auf die Bedeutung der Schwere eines Fehlers ableiten.

**Maßnahmen zur Senkung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens**

Primär sollte immer versucht werden ein potentielles Risiko für die Qualität des Produktes erst gar nicht entstehen zu lassen. Damit sind Maßnahmen, welche die Auftretenswahrscheinlichkeit von Risiken minimieren stets allen anderen Maßnahmen vorzuziehen.

Beispiele für solche Maßnahmen sind Barriersysteme, gerichtete Luftströmungen, aber auch die Definition von ausreichenden Raumluftwechseln.

Die hier hauptsächlich definierten Maßnahmen beziehen sich auf technische und/oder organisatorische Elemente, die in der Designphase zu definieren sind. Durch Schutzsysteme (z.B. TAV Strömungen) wird das Auftreten bestimmter Risiken soweit minimiert, dass ein akzeptables Risikoniveau verbleibt. Auch Schulungen und die Ausbildung der handelnden Personen z.B. im Reinraum tragen maßgeblich zur Risikoreduktion bei. Der Nachweis der Umsetzung und Wirksamkeit organisatorischer Maßnahmen wie Ausbildung und Schu-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

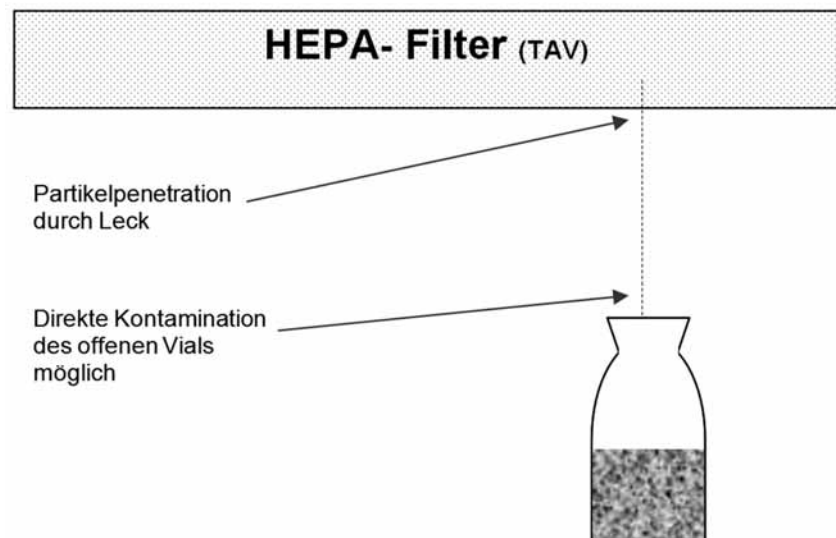


Abb. 3: Direkte Beeinflussung des Produktes („direct Impact“) durch ein Leck im TAV Filter (z.B. A-Bereiche nach Annex 1).

lung stellt jedoch eine große Herausforderung dar und ist nur über ein effizientes und strukturiertes Schulungsmanagement möglich.

Häufig kann es nötig sein bestimmte technische oder organisatorische Maßnahmen um Maßnahmen zur Erhöhung der Entdeckungswahrscheinlichkeit zu ergänzen.

### Maßnahmen, welche die Entdeckungswahrscheinlichkeit heraufsetzen

Wird durch technische und/oder organisatorische Maßnahmen keine ausreichend akzeptierte Risikoreduktion erreicht, sind zusätzliche, ergänzende Maßnahmen zur Risikoreduktion erforderlich.

Als Beispiel für diese Maßnahmen können alle Monitoring-, Qualifizierungs- und Inprozesskontrollaktivitäten genannt werden.

Die Maßnahmen zur Heraufsetzung der Entdeckungswahrscheinlichkeit sind als zusätzliche Maßnahmen zu verstehen, da ihre Wirksamkeit erst eintritt, wenn ein potentielles unerwünschtes Ereignis (= Risiko) bereits aufgetreten ist. Aus der grundsätzlichen Auslegung von GMP ist es daher ausgeschlossen eine Risikoreduktion- und Akzeptanz durch „Hereinprüfungsmaßnahmen“ zu erreichen.

Die genannten Maßnahmen sind deshalb aber nicht als 2. Wahl anzusehen. Vielmehr erhöhen diese Maßnahmen zur Heraufsetzung der Entdeckungswahrscheinlichkeit die Sicherheit des Prozesses zusätzlich und liefern vor allem wichtige Informationen über die Langzeitstabilität von Umgebungsbedingungen. Die parametrische Überwachung, sei es durch Monitoring oder Qualifizierungsmaßnahmen, stellt somit einen wichtigen Baustein in der Beurteilung der Prozessfähigkeit von umgebungs kontrollierten Bereichen (z.B. Sterilabfüllungen) dar.

### Risiküberwachung

Ein modernes Risikomanagement bildet den *Life Cycle Approach* ab,



Akkreditierte Prüfstelle STS 566 für die Qualifizierung von Reinraumsystemen und thermischen Prozessen.

Akkreditierte Prüfstelle SCS 118 für die Kalibrierung von Luftgeschwindigkeitssensoren, CLiMET-Partikelzählern und Volumenstrom-Messhauben.

Handel von CLiMET-Partikelzählern, Dwyer-Produkte und Kanomax-Luftgeschwindigkeitssensoren.

Des weiteren bieten wir Strömungsvisualisierung, Qualitätssicherungsmassnahmen wie auch Kundenseminare und Workshops an.

CAS Clean-Air-Service AG  
CH-9630 Wattwil  
T +41 (0)71 987 01 01

D-52134 Herzogenrath  
T +49 (0)2407 5656 - 0

A-1120 Wien  
T +43 (0)1 71728 285

[www.cas.ch](http://www.cas.ch)

**Tabelle 1**

**Beispielmatrix einer FMEA zur Herleitung von risikoreduzierenden Maßnahmen und Intervallen.**

Fehler	Fehlerursache	Fehlerfolge	Maßnahme	Intervall
Luftmenge nicht ausreichend	Luftmenge zu gering eingestellt.	Luftwechselraten werden nicht erreicht.	Luftmengenmessung	1 x jährlich
	Zuluftfilter verstopft.	Luftwechsel zu gering. Starker Gegendruck.	Differenzdruckmessung am Filter	1 x jährlich
Partikuläre Verunreinigung des Reinraumes	Partikelbelastung der Zuluft zu hoch.	Reinraumstatus wird nicht erreicht.	Einsatz höherklassiger Filterstufe. Verbesserung der Vorfiltration.	–
	Partikelemission des Prozesses zu hoch.	Zu hohe rauminterne Partikelasten „in operation“.	Erhöhung der LW-Zahl oder dezentrale Eliminierung der Partikelemission.	–
	Leck im endständigen Filter oder Dichtsitz nicht gegeben.	A-Bereiche: Kontamination Produkt. turbulente Bereiche (B-D) erhöhte Partikelzahlen	Lecktest endständiger Filter inkl. Dichtsitzprüfung.	A-Bereich: 1 x halbjährlich B- und C- Bereich: 1 x jährlich, D-Bereich alle 2 Jahre
Differenzdruck des Raumes zu hoch/zu niedrig.	Falsche Parametrierung.	Fehlerhaftes Differenzdruckgefälle.	Differenzdruck-Messung. Nachweis der Differenzdruck-Kaskade über Monitoring	1 x jährlich
	Luftklappe verstellt.			
Luftströmung (TAV) zu gering.	Falsche Parametrierung.	Produkt- oder Mitarbeiterschutz nicht mehr gegeben.	Bestimmung der Luftgeschwindigkeit.	A-Bereiche: 1 x halbjährlich, alle anderen: nach Risikoeinstufung max. Intervall 2 Jahre
	Nachlassende Luftleistung der Anlage.			
Luftströmung (TAV) zu gering/zu hoch.	Falsche Parametrierung.		Strömungsvisualisierung	Nach Risikoeinstufung max. Intervall 2 Jahre

d.h. es wird nicht zeitlich punktuell der risikobasierte Ansatz an den Prozess gelegt, sondern verteilt über den gesamten Lebenszyklus der Anlage oder des Prozesses. Änderungen der verwendeten Technik, Prozessänderungen oder neue, bessere Techniken sollten in die Bewertung des Risikoansatzes einfließen. Nur so lässt sich ein Prozess sicher und reproduzierbar durchführen.

Eine weitere Überlegung sollte auch hier genannt werden: bei der

Einführung einer neuen Technologie/eines neuen Prozesses ist es normal, dass es bei der Entwicklung des Risikomanagements wenig Kenntnisse über das Verhalten des Prozesses, seine Robustheit oder die Reaktion auf Störungen geben kann. Es müssen sich bei Bedienern, Technik und Herstellverantwortlichen erst ein „Gefühl“ und Verständnis sowie Erfahrungswerte für den Prozess bilden. Ein engmaschiges Kontrollsystem erlaubt es dem Prozesseigner

Störungen oder Abweichung bei der Prozessführung oder den Umgebungsbedingungen zeitnah zu erfassen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Solche Systeme, die entweder in der Inprozesskontrolle, im Change Control oder im Deviation Management implementiert sind, sollen immer auch eine Rückführung in das Risikomanagement haben. D.h. Bewertungen in Risikoanalysen, neue unbekannte Risiken und generell Änderungen müssen im Ri-

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher

Tabelle 2

### Risikobasierte Zuordnung der Reinraummessungen aus ISO 14644, PIC/S PI 032-2 und Aseptic Guide zu den Reinraumklassen A und B des Annex 1 inkl. der Intervalle.

RR-Klasse nach Annex 1: A	Intervall (Monate)	Rationale/Herleitung/ Bemerkung
Klassifizierungsmessungen nach ISO 14644	6	Regulatorisch aus PI 032-2 und ISO 14644-2; risikobasierend kritisch durch direct Impact bei Partikelbelastung
Lecktest endständiger HEPA Filter	6	Regulatorisch aus PI 032-2 und Aseptic Guide; risikobasierend kritisch durch direct Impact bei Lecks
Luftgeschwindigkeit	6	Regulatorisch aus PI 032-2 und ISO 14644-2; risikobasierend kritisch da die TAV Strömung das wesentliche A-Schutzkonzept darstellt
(Filter) Differenzdruck	6	Regulatorisch aus PI 032-2, risikobasierend weniger kritisch
Strömungsvisualisierung	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2; bei kritischer Betrachtungsweise kann auch eine jährliche Wiederholung notwendig sein
RR-Klasse nach Annex 1: B	Intervall (Monate)	Rationale/Herleitung/ Bemerkung
Klassifizierungsmessungen nach ISO 14644	6	Regulatorisch aus PI 032-2 und ISO 14644-2; risikobasierend kritisch durch direct Impact bei Partikelbelastung
Lecktest endständiger HEPA Filter	12	Regulatorisch aus PI 032-2; risikobasierend weniger kritisch da kein direct Impact bei Lecks, allerdings direkte Umgebung zu A
Luftvolumenstrom und Raumluftwechsel	12	Regulatorisch aus ISO 14644-2; risikobasierend kritisch da ein hoher Raumluftwechsel in unmittelbarer Umgebung zu A ein wichtiges Kriterium zur Abreicherung der Partikel aus der Luft darstellt
(Filter) Differenzdruck	12	Regulatorisch aus PI 032-2; risikobasierend weniger kritisch
(Raum) Differenzdruck	12	Regulatorisch aus PI 032-2 und ISO 14644-2; risikobasierend kritischer zu betrachten, Differenzdruck ist die Steuergröße zur Einhaltung einer gerichteten Überströmung
Erholzeitmessungen	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2; bei kritischer Betrachtungsweise kann auch eine jährliche Wiederholung notwendig sein
Strömungsvisualisierung	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2; bei kritischer Betrachtungsweise kann auch eine jährliche Wiederholung notwendig sein

sikomanagement abgebildet werden.

Die Risikoüberwachung soll somit alle geplanten Vorgänge (Produkt Review, Audits, Inspektionen, Change Control), als auch alle ungeplanten Vorgänge (Abweichungen, Rückrufe, Levelüberschreitungen) abbilden.

### Beispiel zum risikobasierten Ansatz

Als Beispiel für die prozess- und risikobasierte Festlegung von Qualifizierungsumfängen und -intervallen kann hier die Durchführung des Filterlecktests angeführt werden. In turbulenten Reinräumen (Klasse B – D nach Annex 1) hat ein Leck im Filtermaterial keinen signifikanten Einfluss auf die Partikelzahl im Reinraum. Eine Ausnahme bildet höchstens ein nicht vorhandener Dichtsitz des Filters. Ist im endständigen Filter in den RR-Klassen C und D ein Leck vorhanden, wobei ein Leck im Filter eine Fehlstelle zwischen 5 und 50 µm entspricht, so trägt die durch das Leck penetrierende Partikelzahl nicht signifikant zur Erhöhung der gesamten Partikelzahl im Raum bei. Die große, intakte Restfläche des Filters eliminiert zuverlässig gemäß dem spezifizierten Abscheidegrad nahezu alle in der Rohluft befindlichen Partikel. Denn ein Leck von 50 µm Durchmesser hat, bezogen auf einen 60 × 60 cm Filter, einen Flächenanteil im unteren ppb-Bereich. Durch die Vermischung dieser filtrierte und (fast) partikelfreie Luft mit den Partikeln die durch das Leck penetrieren könnten, ergibt sich eine Mischluft, deren partikuläre Belastung weit jenseits der im Annex 1 definierten partikulären Klassengrenzen liegt. Zudem ist die vor den HEPA-Filter gebrachte Rohluft bereits vom Zentralgerät vorfiltriert und hat also schon eine minimierte Anzahl von Partikeln. Grob lässt sich sagen, dass die durch eine Filterkombination M6/F9 (nach EN 779, [6]) filtrierte Rohluft einer Luftqualität der ISO 8 (nach DIN EN ISO 14644-1) [7] entspricht.

**Tabelle 3**

**Risikobasierte Zuordnung der Reinraummessungen aus ISO 14644, PIC/S PI 032-2 und Aseptic Guide zu den Reinraumklassen C und D des Annex 1 inkl. der Intervalle.**

RR-Klasse nach Annex 1: C	Intervall (Monate)	Rationale/Herleitung/ Bemerkung
Klassifizierungsmessungen nach ISO 14644	12	Regulatorisch aus PI 032-2 und ISO 14644-2; risikobasierend weniger kritisch, da kein direct Impact bei Partikelbelastung
Lecktest endständiger HEPA Filter	12	Regulatorisch aus PI 032-2; risikobasierend weniger kritisch, da kein direct Impact bei Lecks,
Luftvolumenstrom und Raumluftwechsel	12	Regulatorisch aus ISO 14644-2; risikobasierend weniger kritisch
(Filter) Differenzdruck	12	Regulatorisch aus PI 032-2, risikobasierend weniger kritisch
(Raum) Differenzdruck	12	Regulatorisch aus PI 032-2; risikobasierend kritischer zu betrachten, Differenzdruck ist die Steuergröße zur Einhaltung einer gerichteten Überströmung
Erholzeitmessungen	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2; bei sehr kritischer Betrachtungsweise kann auch eine jährliche Wiederholung notwendig sein
Strömungsvisualisierung	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2; bei sehr kritischer Betrachtungsweise kann auch eine jährliche Wiederholung notwendig sein
RR-Klasse nach Annex 1: D	Intervall (Monate)	Rationale/Herleitung/ Bemerkung
Klassifizierungsmessungen nach ISO 14644	12	Regulatorisch aus PI 032-2 und ISO 14644-2; risikobasierend kritisch, da kein direct Impact bei Partikelbelastung
Lecktest endständiger HEPA Filter	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2; risikobasierend weniger kritisch, da kein direct Impact bei Lecks, Einfluss von Lecks auf die Raumluftqualität sehr gering
Luftvolumenstrom und Raumluftwechsel	12	Regulatorisch aus ISO 14644-2; risikobasierend weniger kritisch
(Filter) Differenzdruck	12	Regulatorisch aus PI 032-2; risikobasierend weniger kritisch
(Raum) Differenzdruck	12	Regulatorisch aus PI 032-2; risikobasierend kritischer zu betrachten, Differenzdruck ist die Steuergröße zur Einhaltung einer gerichteten Überströmung (zu Außenbereichen)
Erholzeitmessungen	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2 und Annex 1; die ISO 14644-3 empfiehlt keine Erholzeitmessungen in ISO 8 Reinräumen
Strömungsvisualisierung	24	Regulatorisch aus ISO 14644-2

Im B-Bereich wird sich eine ähnliche Situation einstellen. Die hohen Luftwechselraten in dem Bereich verbunden mit einer vorfiltrierten Luft, lassen auch hier die Partikelzahlen nicht merklich ansteigen. Da es sich bei den B-Bereichen allerdings um die direkte Umgebung der A-Bereiche handelt, sollte hier sensibel, d.h. risikobewusster mit Lecks oder Undichtigkeiten umgegangen werden.

Für alle turbulenten Bereiche der sterilen Fertigung (Klassen B bis D, Annex 1) ergeben sich nur bei größeren Schäden oder mangelnden Dichtsitzen signifikante Einflüsse auf die partikuläre Belastung im darunterliegenden Reinraum.

Ganz anders verhält es sich mit Filtern, die als TAV-Filter kritische Bereiche der Klasse A mit Luft versorgen. Hier kann ein in der Filterfläche vorhandenes Leck direkt die Produktqualität beeinflussen („Direct Impact“) (Abb. 3). Ein Leck in unmittelbarer Umgebung zur Füllstelle kann somit eine direkte Kontamination des offenen Produktes bewirken (siehe Abbildung 3). D.h., dass die Sicherheit kritischer Produktmerkmale (Partikelfreiheit, Sterilität) nicht mehr gewährleistet werden kann. In A-Bereichen ist somit eine viel höhere und direktere Wahrscheinlichkeit gegeben, dass eine Fehlstelle im endständigen HEPA-Filter auch direkt die Produkteigenschaften (hier Partikelfreiheit) negativ beeinflusst. Diese unmittelbare Beeinflussung von Produkteigenschaften (*direct Impact*) muss im Risikomanagement definiert und durch adäquate Maßnahmen so weit wie möglich vermieden werden.

**Beispiel einer Risikoanalyse auf Basis der FMEA**

Zentrales Dokument eines GMP-gerechten Risikomanagements ist nach wie vor die Risikoanalyse. In diesem Dokument werden systematisch Prozesse oder Anlagen bezüglich ihrer Risikobehaftung bewertet. In der pharmazeutischen Industrie hat sich

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlags / For use with permission of the publisher



### Schutz geistigen Eigentums an Arzneimitteln

- in der Zulassung für Generika nach AMG
- bei pädiatrischen und Orphan-Arzneimitteln
- in der frühen Nutzenbewertung und Preisbildung nach SGB V
- für Strategien in der Produktentwicklung und für den Market Access in Europa

Burkhard Sträter, Claus Burgardt, Marion Bickmann

ISBN 978-3-87193-426-1

- € 239,00
- 1. Auflage 2014
- 17 x 24 cm, 151 Seiten, gebunden

Der Schutz geistigen Eigentums hat für forschende Unternehmen inzwischen zentrale Bedeutung. Der Pharma-Markt teilt sich in zwei Bereiche: den generischen und den der Originatoren. Der generische Markt ist hart umkämpft. Der Wettbewerb in diesem Markt setzt ein, sobald die Schutzrechte des Originators erloschen sind. Daher ist die Frage des Schutzes geistigen Eigentums von außerordentlich großer Bedeutung.

Die Autoren sind ausgewiesene Experten auf dem Gebiet des Schutzes geistigen Eigentums in der Zulassung von Arzneimitteln und dessen Bedeutung für die Preisbildung nach dem Arzneimittelneuerordnungsgesetz – AMNOG. Sie behandeln Patente und ergänzende Schutzzertifikate in Abgrenzung zur Marktexklusivität für Orphan Arzneimittel und den Unterlagenschutz im Rahmen von Zulassungsverfahren.

Das Buch wendet sich an Mitarbeiter in pharmazeutischen Unternehmen, insbesondere an Regulatory Affairs Manager sowie Mitarbeiter in den Patent- und Rechtsabteilungen sowie in Market Access, die für die frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln zuständig sind. Bedeutung haben diese Rahmenbedingungen auch für die Konzepte der Forschung in den R&D-Abteilungen.

Von Interesse ist das Buch auch für Mitarbeiter in Behörden der Mitgliedstaaten der Europäischen Union. Die Frage der Nutzenbewertung ist sicher eine nationale Orientierung, sie hat jedoch aufgrund der Bedeutung der deutschen Preise als Reference Price indirekt auch Auswirkungen auf andere Mitgliedstaaten der Europäischen Union, jedenfalls für die Preisbildung in diesen Staaten.

#### Bestellung:

Tel. +49 (0)8191-97000 358, Fax +49 (0)8191-97000 293  
eMail: [vertrieb-ecv@de.rhenus.com](mailto:vertrieb-ecv@de.rhenus.com)

Onlineshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse – [www.ecv.de](http://www.ecv.de)



## Ein kleines Stück Verantwortung können wir Ihnen abnehmen.

testo Saveris.

Datenmonitoring-System mit  
umfassendem Alarm-Management.

- Automatisierte und lückenlose Messdaten-Erfassung
- Validierfähige 21 CFR Part 11 Software
- Hohe Sicherheit durch redundante Datenarchivierung





weitestgehend die FMEA (Failure Mode Effects Analysis) als Risikoanalysemethode etabliert.

Diese bietet den großen Vorteil, dass auch komplexe Anlagen oder Prozesse in kleine Einheiten und Teilprozesse gegliedert werden können, die dann strukturiert und systematisch auf Risiken untersucht werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass die FMEA ideal die Risikoanalysetechniken der Fault Tree Analysis (FTA) und der Event Tree Analysis (ETA) verbindet. D.h. in der Praxis, dass ein und der selbe Fehler verschiedene Ursachen und/oder verschiedene Auswirkungen haben kann. Alle diese verschiedenen Möglichkeiten können mit der FMEA strukturiert betrachtet werden, um daraufhin die Risikoeinstufung vorzunehmen und Maßnahmen abzuleiten.

Die Maßnahmen können, wie zuvor beschrieben, entweder die Auftretenswahrscheinlichkeit verringern, oder die Entdeckungswahrscheinlichkeit erhöhen. Bei Maßnahmen zur Erhöhung der Entdeckungswahrscheinlichkeit ist als wichtiger Faktor noch das Intervall oder die Wiederholfrequenz zu beachten. So können systemimmanente Risiken nur durch permanente Monitoringmaßnahmen überwacht werden. Je weniger das Risiko direkte Eigenschaften des Produktes oder des Prozesses beeinflusst, umso weniger häufig und restriktiv sind Maßnahmen zu definieren.

Beispielhaft ist in Tabelle 1 eine FMEA Tabelle (auszugsweise) dargestellt.

### Ableitung der Qualifizierungsumfänge für Reinräume oder reinlufttechnische Anlagen kombiniert aus regulatorischem und risikobasiertem Ansatz

Fasst man die Erkenntnisse aus den regulatorischen Kapiteln mit denen des risikobasierenden Ansatzes zusammen ergeben sich für die Berei-

che A-D nach Annex 1 die in den Tabellen 2 und 3 dargestellten reinraumspezifischen Qualifizierungsmessungen.

Natürlich sind diese als „abgeleitete Empfehlung“ zu sehen und können in verschiedenen Produktionsumgebungen sicher divergieren. Letztendlich ist auch die risikobasierende Einstufung individuell von Erfahrungen und Einschätzungen unter der am Risikomanagement beteiligten Personen abhängig.

### Fazit und Schlussbemerkungen

Die Anforderungen an qualifizierte Umgebungsbedingungen in der pharmazeutischen und (GMP)Compliance regulierten Industrie sind breit gefächert und haben den bestmöglichen Schutz des Produktes oder des Prozesses im Fokus. Eine einheitliche Herleitung oder ein regulatives Dokument, welches alle Anforderungen definiert ist derzeit nicht vorhanden.

Die regulatorischen Rahmenbedingungen werden gerade für die sterile Herstellung von Arzneimitteln durch die Guidelines/Normen

- ANNEX 1 (EU GMP Leitfaden) [1]
- ASEPTIC GUIDE [4]
- EN ISO 14644-2 [3]
- PIC Dokument, PI 032-2 [2]

gegeben. Aber auch diese Dokumente liefern oft nur für Teilbereiche der RR-Qualifizierung eine konkrete Aussage. Eine detaillierte Auflistung, gestaffelt nach prozessuellem Risiko der Beeinflussung findet sich in keinem der Dokumente.

Der ideale Umfang der Reinraumqualifizierung, mit risikominimierenden aber noch bezahlbaren Maßnahmen kann über einen „Risk Based Approach“ abgeleitet werden. Hier bietet ein Risikomanagement nach EU GMP Leitfaden Teil III (*Quality Risk Management, (ICH Q9)*) [5] das richtige Tool, um die Umgebungsbedingungen anhand der Prozessanforderung zu bestimmen und die Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des definierten Zustandes zu benennen.

Grundsätzlich gelangt man zu den vier Einflussgrößen

- Prozess
- Produkt
- Person/Umwelt
- Regulatorischer Hintergrund

Die negative Beeinflussung dieser vier Einflussgrößen durch die Umgebungsbedingungen muss in einem gesteuerten Risikoanalyseprozess systematisch untersucht und entsprechend ihrer Kritikalität Maßnahmen definiert werden. Hier bietet die Risikoanalysemethode der FMEA die notwendige Struktur zur risikogestützten Definition und Steuerung von Maßnahmen zur Minimierung der Einflüsse aus der Umgebung.

Über einen risikobasierten Life Cycle Approach können die aus den Umgebungsbedingungen resultierenden Risiken sicher über den gesamten Lebenszyklus des Produktes oder des Prozesses beherrscht werden.

### Fachliteratur

- [1] EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Product for Human and Veterinary Use: Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, 25. November 2008
- [2] PI 032-2, GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of the most important changes for the manufacture of medicinal products Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, Januar 2010,
- [3] DIN EN ISO 14644-2, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1 (ISO 14644-2:2000); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2000
- [4] Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (Aseptic Guide), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, September 2004, Pharmaceutical CGMPs,
- [5] European medicinal Agency Quality Risk Management (ICH Q9), Teil III, EU-GMP Leitfaden, Januar 2011,
- [6] DIN EN 779 Partikel-Luftfilter für die allgemeine Raumlufttechnik –Bestimmung der Filterleistung Mai 2009
- [7] DIN EN ISO 14644-1, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit (ISO 14644-1:1999); Deutsche Fassung EN ISO 14644-1:1999