

Die Anforderungen an Luftströmungen und deren Visualisierung

Auswirkungen des neuen Annex 1

Im August 2022 erschien der neue und vollständig überarbeitete Annex 1 zum GMP-Leitfaden der EU mit vielen neuen Anforderungen an Luftströmungen und Strömungsvisualisierung. Diese werden im vorliegenden Beitrag einzeln erörtert.



Michael Kuhn

Der Anhang 1 zum GMP-Leitfaden^[1] (nachfolgend als neuer Annex 1 bezeichnet) ist im August 2022 neu erschienen. Die alte Fassung von 2008 wurde umfassend über alle Themengebiete hinweg überarbeitet. Daraus ergeben sich neue Anforderungen an die Reinraumbetreiber. Die Strömungsvisualisierung und die Luftströmung haben durch die Überarbeitung eine sehr viel größere Bedeutung gewonnen und werden daher auch bei GMP-Inspektionen stärker in den Fokus gerückt.

Die zunehmende Bedeutung der Luftströmung erkennt man auch daran, dass in der alten Fassung des Annex 1 auf das Thema Luftströmung in drei Abschnitten jeweils nur kurz eingegangen wird, während der neue Annex 1 sich in acht Abschnitten teilweise sehr ausführlich mit dem Thema auseinandersetzt. Auf die acht neu formulierten Abschnitte wird nachfolgend einzeln eingegangen.

Abschnitt 4.4 des neuen Annex 1: Anforderungen an den Klasse A Bereich

In den Bereichen, in denen Reinraumklasse A einzuhalten ist, gelten die höchsten Reinheitsanforderungen in der Sterilproduktion von Arzneimitteln. Dort soll eine gerichtete Reinluftströmung (Erstluftschutz, siehe Abb. 2)^[2] rund um den zu schützenden Bereich herrschen. Man spricht dabei auch von TAV-Strömung^[3]. Diese Strömungsform muss über den gesamten A-Bereich nachgewiesen werden. Das erfolgt im Rahmen der Qualifizierung. Dabei sind sowohl die "at rest"-Bedingungen als auch die "in operation"-Bedingungen zu prüfen. In der alten Fassung des Annex 1 von 2008 sprach man noch von der Validierung der laminaren Strömung. Glücklicherweise wurde diese Begrifflichkeit geändert, da eine laminare Strömung (ohne Turbulenzen) in der Praxis nicht vorkommt und erst recht nicht validiert werden kann.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 4.4:

Klasse A: Die kritische Zone für Arbeitsvorgänge mit hohem Risiko (z.B. aseptische Prozesslinie, Abfüllbereich, Stopfenbehälter, offene Primärverpackungen oder zur Herstellung aseptischer Verbindungen unter dem Schutz der Zuluft direkt nach dem Filter (Erstluft)). Normalerweise werden solche Bedingungen durch einen gerichteten Luftstrom, wie z.B. durch Arbeitsstationen mit gerichtetem Luftstrom innerhalb von RABS^[5] oder Isolatoren, sichergestellt. Die Aufrechterhaltung eines gerichteten Luftstroms sollte für den gesamten Bereich der Klasse A nachgewiesen und qualifiziert werden. Direkte Eingriffe des Bedienpersonals in den Bereich der Klasse A (z.B. ohne den Schutz durch Barrieren und Handschuh-Anschlüssen) sollten durch die Auslegung

der Räumlichkeiten, der Ausrüstung, des Prozesses und der Verfahren minimiert werden.

Abschnitt 4.15 des neuen Annex 1: Allgemeine Anforderungen an Reinnräume und reine Bereiche

Im Abschnitt 4.15 wird die Strömungsvisualisierung allgemein beschrieben. Neu ist u.a., dass diese grundsätzlich auch für Reinnräume (siehe Beispiel in Abb. 3) anzuwenden ist und nicht nur für TAV-Bereiche. Der Umfang der Visualisierung hängt vom Kontaminationsrisiko ab. Beispiele für Kontaminationsquellen werden genannt:

- Boden (auf dem sich Partikel ablagern können)
- Bedienpersonal (z.B. Reinraumkleidung des Bedienpersonals)
- Equipment (z.B. bewegte Teile, die Abrieb generieren)

Zudem werden folgende Punkte im Abschnitt 4.15 angesprochen:

- Was soll visualisiert werden?
- Welche Anforderungen sind einzuhalten?
- Wie ist die Visualisierung durchzuführen und zu dokumentieren?
- Wie ist bei Abweichungen vorzugehen?

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 4.15:

Die Luftführung innerhalb von Reinnräumen und Zonen sollte visualisiert werden, um nachzuweisen, dass Luft nicht aus Bereichen niedriger Reinheitsklassen in Bereiche höherer Reinheitsklassen strömt und dass Luft nicht über weniger reine Bereiche (z.B. über den Boden) oder über Bedienpersonal oder Ausrüstungsgegenstände geführt wird, die Verunreinigungen in Bereiche höherer Reinheitsklassen hineinragen könnten.



Abb. 1: Visualisierung eine Personaleingriffs mit offener Tür an einem RABS. Nebelaufgabe an der Kleidung des Operators.



Abb. 2 a+b: Umströmung einer Füllnadel durch Erstluft in einem Isolator. Das linke Bild zeigt den Nachweis im Rahmen einer CFD Simulation (Design) und das rechte Bild den Nachweis bei der Strömungsvisualisierung an der realen Anlage im Rahmen der Qualifizierung

Wenn ein unidirektionaler Luftstrom erforderlich ist, sollten Visualisierungsstudien durchgeführt werden, um die Einhaltung der Compliance zu zeigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.19). Wenn abgefüllte, verschlossene Produkte über eine kleine Durchführung in einen angrenzenden Reinraum einer niedrigeren Reinheitsklasse überführt werden, sollten Visualisierungsstudien der Luftströmung zeigen, dass keine Luft aus Reinräumen einer niedrigeren Reinheitsklasse in den Bereich der Reinheitsklasse B eindringt. Wenn sich herausstellt, dass die Luftbewegung ein Kontaminationsrisiko für den Reinraum oder die kritische Zone darstellt, sollten Korrekturmaßnahmen, wie z.B. Verbesserungen der Auslegung, durchgeführt werden. Untersuchungen der Luftführung sollten sowohl im Ruhezustand als auch im Betriebszustand durchgeführt werden (z.B. durch Simulation von Eingriffen von Bedienpersonal). Videoaufzeichnungen der Luftführung sollten aufbewahrt werden. Die Ergebnisse der Luftvisualisie-

rungsstudien sollten dokumentiert und bei der Festlegung des Umgebungsmonitorings der Anlage berücksichtigt werden.

Abschnitt 4.19 des neuen Annex 1: Anforderungen an Isolatoren und RABS

Der neue Annex 1 befürwortet den Einsatz von Isolatoren und RABS, um einen bestmöglichen Schutz vor Kontamination durch den Bediener zu erreichen. Für beide Systeme werden im Abschnitt 4.19 zusätzliche Anforderungen zu Abschnitt 4.15 beschrieben. Bei den Isolatoren wird zudem zwischen offenen und geschlossenen Isolatoren sowie Unterdruckisolatoren unterschieden. Bei offenen Isolatoren (z.B. Isolator mit Mousehole) und RABS gelten die höchsten Anforderungen an die Strömung. Der kritische Bereich ist durch Erstluft und TAV-Strömung zu schützen.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 4.19:

- Die Konstruktion offener Isolatoren sollte Bedingungen der Reinheitsklasse A mit Erstluftschutz in der kritischen Zone und einem unidirektionalen Luftstrom gewährleisten, der während der Verarbeitung über die exponierten Produkte hinwegströmt und von ihnen weggeführt.
- Die Auslegung geschlossener Isolatoren sollte Bedingungen der Reinheitsklasse A mit angemessenem Schutz für exponierte Produkte während der Verarbeitung gewährleisten. Der Luftstrom muss in geschlossenen Isolatoren, in denen einfache Arbeitsgänge durchgeführt werden, nicht unbedingt vollständig unidirektional sein. Ein turbulenter Luftstrom sollte jedoch das Risiko einer Verunreinigung des exponierten Produkts nicht erhöhen. Sind Verarbeitungslinien in geschlossene Isolatoren integriert, sollten Bedingungen der Reinheitsklasse A mit einem Erstluftschutz in der

Bilder © STZ Euro



Abb. 3: Beispiel für eine Strömungsvisualisierung in einem turbulent belüfteten Reinraum der Klasse B. Die Prüfung und Bewertung erfolgte hier auf Basis der VDI 2083 Blatt 3^[4]



Abb. 4: Visualisierung der TAV-Strömung in einem geschlossenen Isolator mit einer Stromfadenlanze.

kritischen Zone und einem unidirektionalen Luftstrom, der während der Verarbeitung über die exponierten Produkte hinwegströmt, sichergestellt werden.

- Die Auslegung von RABS sollte Bedingungen der Reinheitsklasse A mit unidirektionalem Luftstrom und Erstluftschutz in der kritischen Zone gewährleisten. Es sollte ein gerichteter Luftstrom von der kritischen Zone zur unterstützenden Hintergrundumgebung aufrechterhalten werden.

Abschnitt 4.20 des neuen Annex 1: Isolatoren und RABS

Bei Isolatoren wird im Abschnitt 4.20 auch der Einfluss von Handschuheingriffen auf die Strömung im kritischen Bereich thematisiert (Abb. 5). Das soll bereits bei der Erstellung der CCS^[6] berücksichtigt werden.

Hinweise:

- Kritische Handschuheingriffe können bereits im Design durch eine CFD-Simulation geprüft und optimiert werden
- Handschuheingriffe sind in gleicher Weise auch bei RABS zu betrachten (im Annex 1 findet sich dazu keine konkrete Beschreibung)
- Zusätzlich zu den Handschuheingriffen sind die Strömungsverhältnisse an den Überströmöffnungen zu visualisieren (siehe Abb. 6).

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 4.20 zu Isolatoren:

- Bei der Durchführung der Risikobewertung für die CCS eines Isolators sollten unter anderem folgende Punkte berücksichtigt werden: ... die Auswirkungen von Handschuhmanipulationen, die die Luftströmung oberhalb kritischer Prozesspunkte beeinträchtigen könnten ...
- An den Anschlussstellen offener Isolatoren sollten Untersuchungen der Luftströmungsmuster durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass keine Luft eindringen kann.

Bei der Anwendung von RABS-Technologie soll auch der Einfluss von Türöffnungen auf die Strömungsverhältnisse im kritischen Bereich analysiert werden. Dazu ist Nebel an der Reinraumkleidung des Operators aufzugeben (Abb. 1) und im kritischen Bereich. Der Nebel darf nicht von der

Person in Richtung kritischer Bereich strömen. Der kritische Bereich muss weiterhin durch Erstluft geschützt sein. Falls mehrere Türen gleichzeitig geöffnet werden, ist auch diese Situation zu visualisieren und zu bewerten.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 4.20 zu RABS:

Die Hintergrundumgebung für RABS, die für die aseptische Verarbeitung verwendet werden, sollte mindestens der Reinheitsklasse B entsprechen, und es sollten Untersuchungen der Luftströmungsmuster durchgeführt werden, um nachzuweisen, dass während der Eingriffe und durch Türöffnungen (wenn Türen vorhanden sind) keine Luft eindringt.

Abschnitt 4.30 des neuen Annex 1: Luftgeschwindigkeit und Strömung

Die Luftgeschwindigkeit ist eine extrem wichtige Einflussgröße auf die Strömungsverhältnisse in einem TAV-Bereich. Daher muss zusammen mit der Strömungsvisualisierung auch immer eine Messung der Luftgeschwindigkeiten erfolgen. Die gemessenen Luftgeschwindigkeiten müssen in dem festgelegten Geschwindigkeitsbereich liegen. Grundsätzlich darf vom bereits im Annex 1 in der Ausgabe von 2008 definierten Geschwindigkeitsbereich von 0,36–0,54 m/s neuerdings abgewichen werden, wenn dies in der CCS wissenschaftlich begründet wird. Das eröffnet die Möglichkeit eines energiesparenden Betriebs der TAV- Bereiche. Dabei wird seitens STZ Euro empfohlen, die Reduzierung der Luftgeschwindigkeit mittels CFD-Simulation bereits im Design zu verifizieren. Für Reinraumbetreiber, die zudem durch die FDA inspiziert werden, empfiehlt es sich, vorab zu klären, ob diese Vorgehensweise dort ebenfalls auf Akzeptanz stößt.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 4.30:

Die Geschwindigkeit der von unidirektionalen Luftstromsystemen zugeführten Luft sollte im Qualifizierungsbericht eindeutig begründet werden, einschließlich des Ortes für die Messung der Luftgeschwindigkeit. Die Luftgeschwindigkeit sollte so ausgelegt, gemessen und aufrechterhalten werden, dass eine angemessene unidirektionale Luftbewegung den Schutz des Produkts und offener Komponenten

am Arbeitsplatz gewährleistet (z. B. dort, wo risikoreiche Arbeitsvorgänge stattfinden und wo das Produkt und/oder die Komponenten exponiert sind). Unidirektionale Luftströmungssysteme sollten eine homogene Luftgeschwindigkeit in einem Bereich von 0,36–0,54 m/s (Richtwert) am Arbeitsplatz zur Verfügung stellen, es sei denn, in der CCS ist etwas anderes wissenschaftlich begründet. Studien zur Visualisierung des Luftstroms sollten mit der Messung der Luftgeschwindigkeit korrelieren.

Abschnitt 7.18 des neuen Annex 1: Personal

Die störenden Einflüsse auf die Strömung durch das Personal werden im neuen Annex 1 besonders umfangreich thematisiert.

Die Abschnitte 4.20, 7.18 und 8.16 widmen sich ausführlich dieser Thematik. Bei der Durchführung der Strömungsvisualisierung empfiehlt es sich, unzureichend durchgeführte Personaleingriffe in der Videodokumentation als Schulungsmaterial zu kennzeichnen. Anschließend wird der Personaleingriff in korrekter Form wiederholt und dokumentiert.

Die Planung kritischer Personaleingriffe kann auch per CFD-Simulation bereits in der Designphase der reinlufttechnischen Anlage unterstützt werden.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 7.18:

Tätigkeiten in reinen Bereichen, die für die Produktionsprozesse nicht relevant sind, sollten auf ein Minimum beschränkt werden, besonders während aseptischer Arbeitsvorgänge. Das Personal sollte sich langsam, kontrolliert und methodisch bewegen, um eine übermäßige Abgabe von Partikeln und Organismen durch übertriebene Aktivität zu vermeiden. Bedienpersonal, das aseptische Arbeitsgänge durchführt, sollte sich jederzeit an die Regeln der aseptischen Technik halten, um Änderungen der Luftströme zu vermeiden, die Luft minderer Qualität in die kritische Zone einbringen könnten. Bewegung in der Nähe der kritischen Zone sollte eingeschränkt und eine Behinderung des unidirektionalen Luftstroms (Erstluft) vermieden werden. Eine Bewertung von Studien zur Visualisierung von Luftströmungen sollte als Teil des Schulungsprogramms in Betracht gezogen werden.

Abschnitt 8.16 des neuen Annex 1:

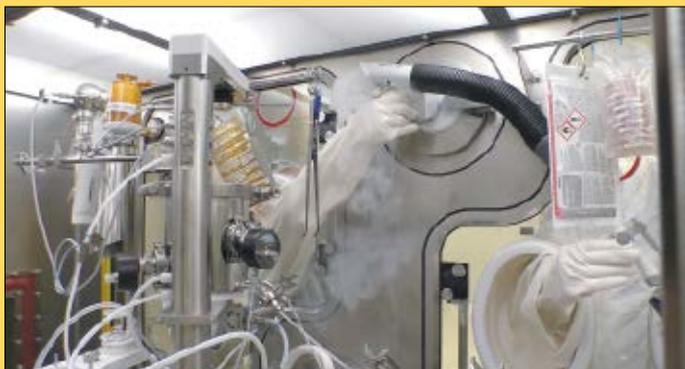


Abb. 5: Handschuh eingriff an einem RTP (Rapid Transfer Port) eines Isolators mit Strömungsvisualisierung und Nebelaufgabe oberhalb des Handschuhs. Zusätzlich wird im weiteren Verlauf Nebel unterhalb des Handschuhs aufgegeben.



Abb. 6: Visualisierung der Überströmung am Mousehole eines offenen Isolators. Zusätzlich ist im weiteren Verlauf der Strömungsvisualisierung abströmseitig vom Mousehole Nebel aufzugeben und zu prüfen, ob Nebel in den Isolator eindringt.

Planung von Personaleingriffen

Bei der Planung von Eingriffen sollten alle Auswirkungen auf Luftströme, kritische Oberflächen und Produkte berücksichtigt werden.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 8.16:

Es sollte eine genehmigte Liste zulässiger und qualifizierter Eingriffe, sowohl benötigte als auch korrektive, vorliegen, die während der Produktion vorkommen können (siehe Absatz 9.34). Die Eingriffe sollten sorgfältig geplant werden, um sicherzustellen, dass das Risiko einer Kontamination der Umwelt, des Prozesses und des Produkts wirksam minimiert wird.

Abschnitt 9.4 des neuen Annex 1:

Festlegung von Probenahmestellen

Ein abschließender Hinweis auf die Strömungsvisualisierung findet sich noch in Abschnitt 9.4 des neuen Annex 1. Bei der Festlegung von Probenahmestellen für das Umgebungsmonitoring sollen die Ergebnisse der Strömungsvisualisierung berücksichtigt werden. Weitere kurze Hinweise zur Luftströmung und Visualisierung finden sich bei speziellen Themen wie Heißluftsterilisation, Gefriertrocknung und Blow-Fill-Seal-Abfüllprozessen.

Zitat aus Annex 1, Abschnitt 9.4:

Es sollte ein Programm für das Umgebungsmonitoring erstellt und dokumentiert werden ... Risikobewertungen sollten zur Aufstellung dieses umfassenden Programms für das Umgebungsmonitoring durchgeführt werden ... Die Risikobewertung sollte die Bestimmung der kritischen Überwachungsstellen beinhalten ... Auch andere Informationen wie Studien zur Visualisierung des Luftstroms sollten berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Hinweis:

Die aufgeführten Textauschnitte aus dem neuen Annex 1 wurden aus dem aktuellen GMP-Berater (GMP-Verlag Peither) entnommen.

- Die Strömungsverhältnisse in reinen Bereichen und Reinräumen und deren Visualisierung haben einen erheblichen Stellenwert im neuen Annex 1 von 2022.
- Die acht neu formulierten Abschnitte im neuen Annex 1 wurden in diesem Fachartikel näher beleuchtet. In der Ausgabe von 2008 waren Strömung und Visualisierung nur in drei Abschnitten beschrieben.
- Das Regelwerk VDI 2083 Blatt 3 (August 2022) beschreibt umfassend das Thema Strömungsvisualisierung. Es findet sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den neuen Anforderungen des Annex 1. Die in der VDI-Richtlinie beschriebenen Hinweise und Akzeptanzkriterien können daher für die Durchführung und Bewertung der Strömungsvisualisierung herangezogen werden.
- Reine Bereiche und Reinräume können mittels CFD-Simulation bereits im Design so weit optimiert werden, dass die Anforderungen des neuen Annex 1 erfüllt werden. Die CFD-Simulation kann z.B. für folgende Fragestellungen hilfreich sein:
 - Einfluss von Handschuh eingriffen im kritischen Bereich
 - Positionierung von Probenahmesonden
 - Festlegung der Messorte für die Luftgeschwindigkeitsmessung u.v.m.^[7]

Quellen:

- [1] The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products GMP = Good Manufacturing Practice
- [2] Erstluft bezieht sich auf gefilterte Luft, deren Strom vor dem Kontakt mit dem exponierten Produkt und den produktberührenden Oberflächen nicht unterbrochen wurde, wodurch die Luft vor dem Erreichen der kritischen Zone kontaminiert werden könnte.
- [3] TAV = Turbulenzarme Verdrängungsströmung
- [4] VDI 2083 Blatt 3:2022-08, Reinraumtechnik – Messtechnik
- [5] RABS = Restricted Access Barrier System
- [6] CCS = Contamination Control Strategy
- [7] Weitere Beispiele finden sich im Whitepaper „Strömungssimulation“ des STZ Euro unter www.stz-euro.de/aktuelles/veroeffentlichungen/

AUTOR

Michael Kuhn leitet zusammen mit Benjamin Pfändler das Steinbeis-Transferzentrum Energie-, Umwelt- und Reinraumtechnik (STZ Euro) in Offenburg.

KONTAKT

Michael Kuhn
Steinbeis-Transferzentrum Energie-, Umwelt- und Reinraumtechnik (STZ Euro), Offenburg
Tel.: +49 781 203547 - 11
mkuhn@stz-euro.de
www.stz-euro.de