



Reinraummonitoring

Diskussionspunkt: Probenahmevervolumen

1 cubic foot /min (28,3l/min) oder 1 m³ / 35min

Zusammenfassung:

Die Notwendigkeit, schnell zu verwertbaren Ergebnissen der Partikelkontrolle im Bereich der Sterilproduktion zu kommen, verlangt ein relativ kleines, aber aussagekräftiges Probevolumen.

Der weltweit verbreitete Standard ist ein Probenahmevervolumen von 1 cfm (28,3 l/min) bei der überwiegenden Mehrzahl der Partikelzähler und bei den Partikelsensoren in Reinraum-Monitoringsystemen.

Die im Annex 1 der GMP-Anforderungen und der ISO 14644 beschriebenen Partikelanzahlkonzentrationen, bezogen auf einen m³, sind wegen der extrem langen Messzeiten (>35 Minuten/Messung) für ein Produktionsmonitoring nicht geeignet.

Die PIC (Pharmaceutical Inspectors Conference) verneint in Ihrem Beitrag (Dokument PI- 032 vom 01.12.2009) explizit die Notwendigkeit, Reinraum-Monitoringsysteme, bezogen auf die Partikelzahlen, nach der ISO 14644 auszulegen:

“Monitoring, on the other hand, does not need to be performed according to EN ISO 14644-1. It can be performed for a reduced number of sampling points and sampling volumes. A formal risk analysis study should be the basis for the determination of frequencies and limits. Those frequencies and limits should be process-based and the results of the qualification should be taken into account.”



Technischer Hintergrund:

Partikelzähler erfassen immer eine Partikelkonzentration, d.h. eine Partikelzahl die auf ein Probenvolumen bezogen ist. Die am Markt üblichen Partikelzähler arbeiten mit einem Probenvolumenstrom von 1 cft was einem Volumenstrom von 28,3 Litern je Minute entspricht.

Geräte neuerer Bauart können auch über ein Probenahmevolumen von 50 oder 100 Litern je Minute verfügen.

Seit geraumer Zeit existiert die **Norm ISO 14644 – 1** in der die Partikelkonzentration für die Reinheitsklassen auf einen Kubikmeter bezogen sind. Auch die Grenzwerte im Annex 1 des EC-Guides werden bereits seit einigen Jahren auf den Kubikmeter bezogen.

Bei der Durchführung von Partikelmessungen ist zwischen zwei Situationen zu unterscheiden:

Turnusmäßige Requalifizierung (in der Regel die jährliche Durchführung der Partikelmessungen zur Requalifizierung des Reinraums)

oder:

Die Partikelzählung im Rahmen eines kontinuierlichen Monitorings wie es z.B. für die Sterilproduktion in Klasse A-Reinräumen gefordert ist.

Betrachtungen zum kontinuierlichen Monitoring:

Durch die Veröffentlichung des Annex 1 der GMP-Anforderungen und der ISO 14644 wurde der Eindruck gewonnen, dass der Bezug der Partikelzahlen auf 1 m³ auch die Auswertung des kontinuierlichen Reinraummonitorings betrifft.

Alle gängigen Partikelzähler/ -sensoren arbeiten mit einem Probendurchfluss von 1 cfm (28l/min). Um einen m³ zu messen (Extrapolation ist nicht erlaubt) muss ein solcher Sensor 35 Minuten lang zählen und kann erst dann das Ergebnis mitteilen. Dieses Intervall zwischen zwei Messergebnissen ist in der Praxis zu lang, eine Alarmierung bei Grenzwertverletzung kann in der Regel nicht mehr zugeordnet werden.

Auch die Anzeige der Normalisierung der Partikelkonzentration benötigt nach einer Grenzwertverletzung 35 Minuten, so dass unter Umständen ein singuläres Ereignis die Anlage für 70 (!) Minuten in einem nicht qualifizierten Zustand erscheinen lässt.

Die alleinige Darstellung der Partikelkonzentration / m³ scheidet damit aus.

Alternative:

Eine vertretbare Alternative ist

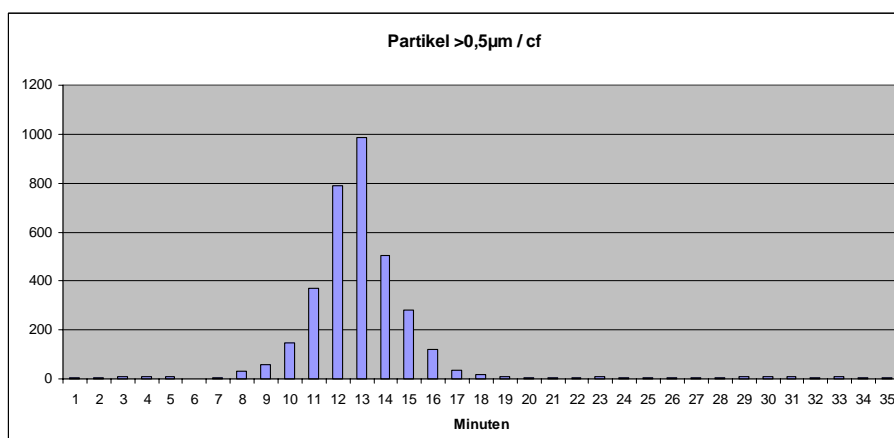
1. Die Erfassung der Daten im Minutentakt und damit eine zeitnahe Alarmierung bei Grenzwertverletzungen
2. Zur Dokumentation werden die Partikelzahlen aus 35 aufeinander folgenden Messungen addiert. Diese zeigen dann die Partikelanzahl in einem vollständig gemessenen m³ an und erlauben damit eine Beurteilung nach Annex 1 / ISO 14644.

(Wegen des nicht durch 35 teilbaren Grenzwertes der >5,0µm- Partikel / cf im A-Bereich (20 Partikel / m³) schlagen wir für die cubic foot-Bewertung vor, beim bewährten Grenzwert von **1 Partikel > 5,0µm / cf** zu bleiben.)

Die Vorteile dieser Kombination liegen unserer Meinung nach auf der Hand:

1. Wir bleiben bei der Möglichkeit einer schnellen (1 min) Alarmierung
2. Wir berücksichtigen die Grenzwerte des Annex 1/ISO 14644 um bei Inspektionen und Audits auch diese Ergebnisversion vorlegen zu können..

Die parallele Bewertung eines Ist-Zustandes im Reinraum auf der Basis der beiden Volumina ist allerdings nicht möglich. Im folgenden Diagramm wird ein eindeutiger „Partikeldurchbruch“ mit möglichem unsterilen Zustand der Abfüllanlage gezeigt.



7 Alarme bei cf

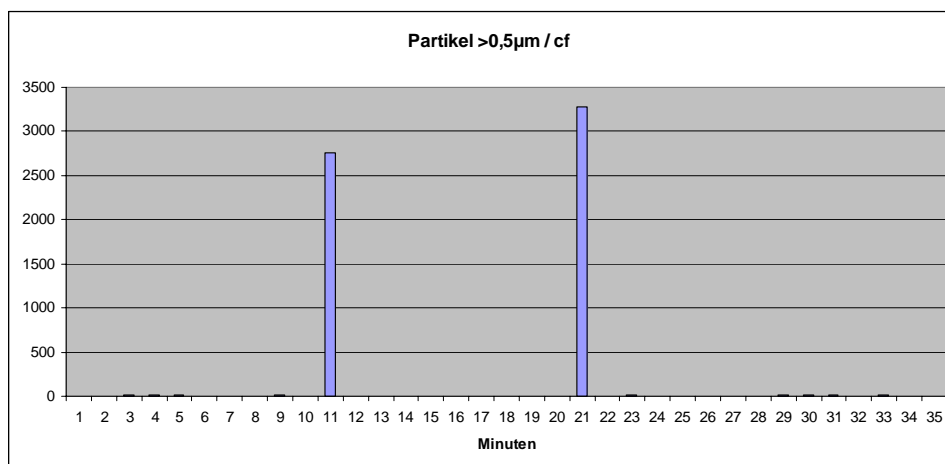
Kein Alarm bei m³



Trotz der für einen A-Bereich sehr hohen Partikelzahlen (und sieben aufeinander folgenden Grenzwertverletzungen (>100 Partikel / cf) bleibt die Beurteilung des gesamten Kubikmeters (Minute 1 – 35) im grünen Bereich, weil die Gesamtzahl der Partikel in diesen 35 Minuten nicht über 3500 hinausgegangen ist.

Im folgenden Diagramm ist die Bewertung, ob ein m³-Alarm vorliegt oder nicht nur davon abhängig, wann die jeweilige Messreihe startet. Wenn bei Minute 16 die Messung des neuen m³ beginnt, sind beide m³ unterhalb der Grenzwerte, weil kein m³ mehr als 3500 Partikel hat.

Wenn die Messung bei Minute 7 beginnt, gäbe es eine Grenzwertverletzung für den folgenden m³, weil der Grenzwert von 3500 Partikel / m³ eindeutig überschritten wurde.



Solche nahezu willkürlichen und nicht reproduzierbaren Ergebnisse sind dem Betrieb einer Sterilproduktion nicht dienlich. Daher sollte die Beurteilung der Reinraumluft nicht den m³ sondern den cubic foot zugrunde legen.

Achim Kuhnert
MT Messtechnik