

# Die Luftreinheitsklassen der GMP-Reinräume

Ing. Harald Flechl

Wien

Die Luftreinheit spielt v. a. bei der Herstellung steriler Arzneimittel eine entscheidende Rolle. Der Anhang 1 zum Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Leitfaden der EU definiert die Luftreinheitsklassen A–D für die Herstellung steriler Produkte. Ähnliche, aber im Detail unterschiedliche Luftreinheitsklassen werden in der ISO 14644 und der Leitlinie zur Aseptischen Herstellung der U.S. Food and Drug Administration (FDA) beschrieben, woraus häufig Missverständnisse bei der Interpretation und praktischen Umsetzung resultieren, die durch Hinzuziehen fachlicher Expertise vermieden werden können.

Bei der Klassifizierung von Reinräumen sind unterschiedliche Betriebszustände zu beachten, die sich im Hinblick auf die Grenzwerte für Partikel und Keime sowie die zugehörigen Messmethoden unterscheiden.

Der Anhang 1 zum Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Leitfaden der EU definiert 4 Luftreinheitsklassen (Klassen A–D), die häufig als „Raumklassen“ bezeichnet werden. Da der Anhang 1 in Bezug auf Reinräume und zugehörige Reiraumbereiche auf die Norm ISO 14644-1 verweist, hat sich auch die Bezeichnung nach ISO-Klassen allgemein durchgesetzt. Im amerikanischen Einflussbereich wird heute auch noch die Klassifizierung nach dem US Federal Standard 209 verwendet, obwohl dieser bereits 2001 offiziell durch die ISO 14644-1 ersetzt wurde.

Im Hinblick auf die pharmazeutische Herstellung gibt es Unterschiede zwischen der Klassifizierung nach ISO 14644-1, dem EU-GMP-Anhang 1 und der Guideline für aseptische Fertigung der U.S. Food and Drug Administration (FDA). Die Unterschiede der Klassifizierungskriterien werden nachfolgend beschrieben.

## 1. Luftreinheitsklassen nach ISO

Zur Festlegung einer ISO-Klasse nach Tab. 1 sind mindestens 3 Parameter zu definieren:

- Die *Klassifizierungszahl*, angegeben als „ISO-Klasse N“, wobei N im Bereich  $\geq 1 - \leq 9$  liegt. Eine nutzerspezifische Zwischenklasse mit dem Inkrement 0,1 kann spezifiziert werden – d. h., man kann z. B. eine Klasse ISO 6,3 festlegen.
- Den *Betriebszustand*, für den die Klassifizierung gilt. Hier werden 3 Betriebszustände unterschieden:
  - Bereitstellung (*as built*) – der fertiggestellte, in Funktion befindliche Reinraum, jedoch ohne Produktionseinrichtung, Ausrüstung oder Personal.
  - Leerlauf<sup>1)</sup> (*at rest*) – der vollständig eingerichtete und wie vereinbart betriebene Reinraum, jedoch ohne Personal.
  - Fertigung, Betrieb (*in operation* oder auch *operational*) – verein-

barter Zustand des in der festgelegten Betriebsart betriebenen Reinraums oder reinen Bereichs mit der Ausrüstung in Betrieb und mit der festgelegten Anzahl anwesender Personen.

- Die *betrachtete(n) Partikelgröße(n)* – es ist zumindest eine Partikelgröße aus der Tab. der ISO 14644-1 (Tab. 1) anzugeben. Bei mehr als einer Partikelgröße sollte jeder größere Partikeldurchmesser mindestens dem 1,5-fachen des nächstkleineren Partikeldurchmessers entsprechen, was in den angegebenen Partikelgrößenabstufungen bereits berücksichtigt ist.

Betrachtet werden hier die luftgetragenen Partikel, also die „Gesamtpartikelzahl“, die sich immer aus den sog. „nicht lebenden“ (*non-viable*) und „lebenden“ (*viable*) Partikeln zusammensetzt. Die sog. „lebenden“ Partikel werden in dieser Normenreihe nicht separat berücksichtigt. Für die Biokontaminationskontrolle wird auf die Norm *EN 17141 Reinräume und zugehörige Reiraumbereiche – Biokontaminationskontrolle* verwiesen. (Die Vorgängerversion dazu, EN ISO 14698 Teile 1 und 2, wurde 2021 zurückgezogen.)

Die *Koinzidenzkonzentration* der Laser-Streulicht-Partikelzähler (*Light Scattering Air Particle Counter – LSAPC*, oder auch *Discrete Particle*

<sup>1)</sup> Der Zustand „Leerlauf“ wird in verschiedenen Dokumenten auch als Ruhezustand bezeichnet. Der in der deutschen Fassung der ISO 14644 verwendete Begriff lautet „Leerlauf“ und wird in diesem Dokument dafür verwendet.

■ Tabelle 1

## ISO-Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Gesamtpartikelkonzentration.

ISO-Klasse (N)	Maximal zulässige kumulierte Partikelkonzentration (P/m <sup>3</sup> ) gleich oder größer als					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1,0 µm	5,0 µm
1	10 <sup>a</sup>	b)	b)	b)	b)	c)
2	100	24 <sup>a)</sup>	10 <sup>a)</sup>	b	b)	c)
3	1 000	237	102	35 <sup>a)</sup>	b)	c)
4	10 000	2 370	1 020	350	83 <sup>a)</sup>	c)
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	b), c)
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	d)	d)	d)	352 000	83 200	2 930
8	d)	d)	d)	3 520 000	832 000	29 300
9 <sup>e</sup>	d)	d)	d)	35 200 000 <sup>f)</sup>	8 320 000	293 000

<sup>a)</sup> Für die Klassifizierung werden große Luftprobenvolumina benötigt. Daher kann das Verfahren für aufeinanderfolgende Probenahmen angewendet werden

<sup>b)</sup> Limits in niedrigen Konzentrationen eignen sich nicht für eine Klassifizierung

<sup>c)</sup> Partikelgrößen größer als 1 µm und niedrige Konzentrationen eignen sich aufgrund möglicher Partikelverluste (Ablagerungen im Probenahmeschlauch) nicht für eine Klassifizierung

<sup>d)</sup> Aufgrund der sehr hohen Partikelkonzentration, die meist die *Koinzidenzkonzentration* der Partikelzähler überschreitet, für die Messung ungeeignet

<sup>e)</sup> Diese Klasse ist nur im Betriebszustand „Fertigung“ anwendbar

<sup>f)</sup> Hinweis des Autors: Bei dieser Partikelkonzentration ist die *Koinzidenzkonzentration* des verwendeten Partikelzählers zu beachten

Counter – DPC) ist vereinfacht gesagt jene Partikelkonzentration, ab der der Partikelzähler einzelne Partikel nicht mehr unterscheiden kann, und liegt je nach Gerät bei einer Konzentration im Bereich ab 30–40 Mio. Partikel/m<sup>3</sup> (entspricht etwa 0,85–1,13 Mio. Partikel je ft<sup>3</sup>). Das ist bei der Auswahl eines geeigneten Partikelzählers und evtl. benötigter Verdünnungsstufen für die Qualifizierung und das Monitoring unbedingt zu beachten.

Abhängig von der ISO-Klasse und der Raumfläche – bei unidirektionaler Luftströmung gilt als Messgröße die Lufteintrittsfläche – wird eine Mindestanzahl der Probenahmeorte in einer Tab. festgelegt (Tab. 2). Ab einer Fläche von 1 000 m<sup>2</sup> wird die Mindestanzahl der Probenahmeorte nach einer Formel ermittelt.

Die Angabe einer ISO5- oder ISO7-Klasse allein, wie sie häufig verwendet wird, ist somit für eine eindeutige Klassifizierung nach ISO nicht ausreichend. Es sind die zu betrachtenden Betriebszustände und

Partikelgrößen zu definieren. Im Pharmabereich sind jedoch Raumbetriebszustände und Partikelgrößen bereits vorgegeben, wobei auch bei den Betriebszuständen eine genaue Spezifizierung durch den Hersteller erforderlich ist.

Um bei geringen Partikelkonzentrationen auch eine statistisch relevante Aussage treffen zu können, sind die Probevolumina nach einer Formel zu ermitteln. Für Partikelzähler mit einem Probenahmevolumen von 28,32 l/min (1 ft<sup>3</sup>/min) sind die Mindest-Probevolumina und daraus resultierende Messzeiten in Tab. 3 angegeben.

Zur Trennung reiner Räume oder Bereiche verschiedener Reinheitsklassen nennt die EN ISO 14644-4:2021 unterschiedliche Methoden:

- Die Möglichkeit der physischen Abtrennung (Wände, Böden, Decken, Türen, Abschirmungen) mit Ausströmung durch Lecks und definiertem statischen Druck: Je nach Kritikalität sollte dieser Druck zwischen 7,5 und 15 Pa<sup>2)</sup> liegen und 5 Pa nicht unterschrei-

ten. Bei besonders dichten Umschließungsflächen kann die Regelung und Aufrechterhaltung des Druckunterschiedes sehr aufwendig sein.

- Physische Barrieren mit gezielter Überströmung – wie z. B. Fördereinrichtungen zwischen Räumen unterschiedlicher Reinheitsklasse – weisen bei messbaren statischem Druckgefälle von >5 Pa hohe Überströmluftmengen und Strömungsgeschwindigkeiten (3,5–5,0 m/s) auf, und sollten daher besser durch eine kontrollierte Überströmungsgeschwindigkeit (0,2 m/s bis max. 0,6 m/s) beurteilt werden.
- Eine aerodynamische Abgrenzung rein durch die Luftströmung: Hier ist kein statischer Druck messbar. Bei turbulenzarmer Verdrängungsströmung (*unidirectional airflow*) sind Strömungsgeschwin-

<sup>2)</sup> Die WHO empfiehlt Werte von 5–20 Pa, die auch in der Vorversion der ISO angegeben waren.

■ **Tabelle 2**

Mindestanzahl der Probenahmeorte bezogen auf die Raumfläche (Auszug aus Tab. A.1, EN ISO 14644-1:2015).

Raumfläche A (m <sup>2</sup> ) kleiner als oder gleich	Mindestanzahl der zu prüfenden Probenahmeorte (NL)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
...	...
1 000	27
>1 000	NL = 27 * (A/1 000)

digkeiten von 0,2–0,6 m/s üblich und je nach Anwendung und anderen Faktoren (thermischer Auftrieb, Behinderung und Ablenkung der Luftströmung durch Einrichtungen im Luftstrom, usw.) anzupassen.

**2. Luftreinheitsklassen nach Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden**

Für die Luftreinheitsklassifizierung und letztendlich auch die Qualifizierung nach Anhang 1 sind die Gesamtzahl der luftgetragenen Partikelkonzentrationen und mikrobiellen Kontaminationen sowohl für die Raumluft als auch für die Oberflächen maßgebend. Es sind bereits die Betriebszustände „Bereitstellung“ (*at rest*, Leerlauf nach ISO 14644) und „Fertigung“ (*in operation*), und die zu messenden Partikelgrößen mit  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  und  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  festgelegt.

**Qualifizierung und Monitoring**

Der Anhang 1 in der revidierten Fassung (2022) unterscheidet strikt zwischen der Raum-Qualifizierung und der Überwachung im Betrieb, wo für das Monitoring eigene Limits festgelegt sind.

Reinräume sind mit entsprechend gefilterter Luft so zu versorgen, dass sie gegenüber weniger reinen angrenzenden Räumen einen Überdruck von mindestens 10 Pa als Richtwert aufweisen. Als angrenzende Räume sind die Arbeitsräume und nicht die Schleusen gemeint, deren Funktion die Aufrechterhaltung der Druckstufe durch zumindest eine geschlossene Türe ist.

Die Richtung der Luftströmungen und die Höhe des Druckgefälles sind

risikobasiert der Verwendung von kritischen Materialien anzupassen (z. B. pathogene, toxische, radioaktive Produkte oder lebende Viren und Bakterien). Druckdifferenzanzeigen sollten zwischen Reinräumen und Isolatoren und ihrer Umgebung vorhanden sein. Nach dem revidierten Anhang 1 (2022) sind die Sollwerte mit Alarm- und Aktionswerten sowie die Kritikalität der Druckdifferenz in der Contamination Control Strategy (CCS) zu beurteilen und festzulegen.

Die Strömungsgeschwindigkeit der Zuluft in einer turbulenzarmen Verdrängungsströmung (*unidirectional airflow* – UDF, UDAF) ist mit dem Referenz-Messpunkt in der Qualifizierung festzulegen und zu begründen. Ziel ist es, das Produkt und offene Arbeitsschritte, wo das Produkt der Umgebung ausgesetzt ist, vor Kontamination zu schützen. Eine gleichförmige Strömungsgeschwindigkeit im Bereich von 0,36–0,54 m/s im Arbeitsbereich wird empfohlen und kann, in der CCS begründet, entsprechend angepasst werden. Die Anpassung ist erforderlich, wenn die Strömungsvisualisierung im kritischen Bereich hohe Turbulenzen und Rückströmungen aufweist.

Die Schutzwirkung im Arbeitsbereich ist mit einer Strömungsvisualisierung bei der tatsächlich ausgeführten Abströmungsgeschwindigkeit am Luftdurchlass/Filter nachzuweisen. Die Schutzwirkung ist je nach

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

■ **Tabelle 3**

Probepolumina und Messzeiten in Abhängigkeit der Luftreinheitsklassifizierung für Partikelgrößen  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  und  $\geq 5,0 \mu\text{m}$ .

ISO-Klasse	Limit $\geq 0,5 \mu\text{m je m}^3$	Min. Probepolumen in l	Messzeit in min	Limit $\geq 5,0 \mu\text{m je m}^3$	Min. Probepolumen in l	Messzeit in min
5	3 520	5,7	1	-	-	-
6 <sup>a)</sup>	35 200	0,57	1	293	69	3
7	352 000	0,057	1	2 930	6,9	1
8	3 520 000	0,0057	1	29 300	0,69	1
9	35 200 000	0,00057	1	293 000	0,069	1

<sup>a)</sup> Im EU-GMP-Anhang 1 nicht definiert

■ **Tabelle 4**

Klassifizierung der partikulären Luftreinheit für die Herstellung steriler Produkte im Rahmen der Qualifizierung nach Anhang 1 (2022).

Anforderungen an die partikuläre Luftreinheit				
GMP-Klasse (ISO-Klassen in der Klammer: at rest/in operation)	Leerlauf (at rest)		Fertigung (in operation)	
	Maximal zulässige Partikelzahl pro m <sup>3</sup> gleich oder größer als			
Klasse	0,5 µm	5,0 µm	0,5 µm	5,0 µm
A (ISO5/n.s.)	3 520	n.s.	3 520	n.s.
B (ISO5/7)	3 520	n.s.	352 000	2 930
C (ISO7/8)	352 000	2 930	3 520 000	29 300
D (ISO8/n.f.)	3 520 000	29 300	n.f.	n.f.

n.s. – nicht spezifiziert. Eine Klassifizierung dieser Partikelgröße kann überlegt werden, wenn in der CCS oder aufgrund historischer Trendaufzeichnungen eine Notwendigkeit erkannt wird. Optional können auch die Partikel  $\geq 1,0 \mu\text{m}$  in Betracht gezogen werden.  
n.f. – nicht festgelegt. Der Hersteller ist jedoch gefordert, risikobasierte Limits zu definieren oder aus bereits vorhandenen Daten abzuleiten. In logischer Fortsetzung der Tab. werden häufig die Werte der ISO-Klasse 9 angewendet – allerdings wäre auch das entsprechend zu begründen.

*Hinweis:* Für das Monitoring sind eigene Partikel-Grenzwerte festgelegt.

Umgebungsbedingungen bereits bei geringeren Abströmgeschwindigkeiten am Luftdurchlass/Filter gegeben (nachgewiesen ab 0,05 m/s, UDF in einem abgeschlossenen Bereich, wie z. B. im Isolator).

Für die luftgetragene Gesamtpartikelkonzentration entsprechen die Grenzwerte (Limits) der ISO 14644-1. Hier sei nochmals erwähnt, dass die Gesamtpartikelkonzentration immer aus „nicht lebenden“ (*non viable*) und „lebenden“ (*viable*) Partikeln besteht – der Anhang 1 (2022) spricht daher auch von einer „total particle concentration“. Es gibt bereits Partikelzähler am Markt, die mittels Biofluoreszenz aus der Gesamtkonzentration die lebensfähigen Partikel detektieren können. Die Anforderungen des Anhangs 1 an die partikuläre Luftreinheit sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Die Anzahl der Probenahmeorte (*sample locations*, siehe Tab. 2) und des Probenahmenvolumens (*sample volume* – siehe Tab. 3) je Messort ist nach der EN 14644-1:2015 zu ermitteln.

Im revidierten Anhang 1 ist für die Klassifizierung die Partikelgröße  $\geq 5,0 \mu\text{m}$  für die Klasse A und für Klasse B im Leerlauf nicht mehr enthalten. Daher ist auch das Pro-

benahmenvolumen von mindestens 1 m<sup>3</sup> (Klasse A) nicht mehr erforderlich, wie es für eine statistische Erfassung des Limits von 20 P/m<sup>3</sup> notwendig war. Das bei den meisten Partikelzählern standardmäßige Probenahmenvolumen von 28,32 l pro min (entspricht 1 ft<sup>3</sup>/min) ist daher für die meisten Messaufgaben ausreichend (vgl. dazu Tab. 3).

Ergänzend zu den Klassengrenzen für die gesamten luftgetragenen Partikel sind auch Limits (in der Version von 2008 wurde noch von „empfohlenen“ Limits gesprochen) für die *mikrobielle Kontamination* im Rahmen der Qualifizierung festgelegt (Tab. 5).

Für die Bereiche der aseptischen Prozesse und deren Umgebung (Klassen A und B) ist zu überlegen, ob über die Mindestanzahl nach EN ISO 14644-1 (Tab. 2) hinaus zusätzliche Messstellen erforderlich sind, um auch kritische Punkte innerhalb des Messrasters zu erfassen, z. B. bei der Füllung von Vials oder dem Verschluss der Primärpackmittel. Diese zusätzlichen Messpunkte sind mit einer dokumentierten Risikoabschätzung und genauer Kenntnis des Prozessablaufes im Rahmen der CCS festzulegen. Im Besonderen ist dabei zu berücksichtigen, dass der

Prozess oder das Produkt durch die zusätzlichen Messungen nicht beeinflusst wird. Eine zusätzliche Auswertung der Partikelgrößen  $\geq 1,0 \mu\text{m}$  für die Klassen A und B in den beiden Betriebszuständen mit den ISO-Klassen-Limits nach Tab. 1 ist in diese Überlegung mit einzubeziehen.

### 3. Luftreinheitsklassen nach der FDA-Guideline für aseptische Fertigung

Im Gegensatz zum EU-GMP-Leitfaden hat die FDA Grenzwerte nur für die Gesamtpartikel  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  im Betriebszustand „Fertigung“ (*in operation*) und für luftgetragene Mikroorganismen im Leitfaden für die aseptische Herstellung steriler Produkte festgeschrieben (*Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*, 2004).

Es werden 2 Bereiche als besonders wichtig für die Qualität eines sterilen Arzneimittels unterschieden:

- Kritischer Bereich (Reinheitsklasse 100/ISO5/Klasse A nach EU-GMP-Anhang 1)
- Die umgebenden, unterstützenden reinen Bereiche mit unterschiedlichen Anforderungen

■ Tabelle 5

Limits für mikrobielle Kontamination im Rahmen der Qualifizierung nach Anhang 1 (2022).

Maximal erlaubte mikrobielle Kontamination in der Qualifizierung			
Klasse	Luftgetragen (KBE/m <sup>3</sup> )	Sedimentation Platte Ø 90 mm (KBE/4 Std) <sup>a)</sup>	Kontaktplatte Ø 55 mm (KBE/Platte)
A	Kein Wachstum		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

KBE = koloniebildende Einheiten (engl.: *Colony Forming Units* – CFU)

<sup>a)</sup> Die Expositionszeit richtet sich nach der Dauer des Prozesses. Die Platten sollen nach Notwendigkeit, spätestens nach 4 Stunden, getauscht werden. Die Expositionszeit wird aus wiederholten („Recovery“) Studien ermittelt. Ein Austrocknen des verwendeten Mediums soll verhindert werden.

**Hinweis 1:** Alle angeführten Methoden für die Reinheitsklassen sollen für die Qualifizierung dieser Reinheitsklasse verwendet werden. Wird eine Methode nicht oder eine Alternative angewendet, ist dies entsprechend zu begründen.

**Hinweis 2:** Im Anhang 1 wird die Bezeichnung KBE verwendet. Bei alternativen Messmethoden (z. B. Biofluoreszenz-Zähler), die ein anderes Resultat ergeben, ist die Methode wissenschaftlich zu begründen und, wenn möglich, ein Zusammenhang mit der KBE-Zählung herzustellen. KBE geben keine Aussage, ob 1, 10 oder mehrere Keime eine Kolonie bilden oder auch Keime beinhalten, die keine Kolonien ausbilden, bei der Biofluoreszenzmethode aber erfasst werden.

**Hinweis 3:** Für das Monitoring der Umgebung und der Kleidung des Personals sind eigene Aktionsgrenzwerte für Kontaktplatten und Handschuhabdrücke festgelegt.

**Hinweis 4:** Die Sammelmethode sollen kein Kontaminationsrisiko für den Herstellungsprozess darstellen.

Da nur der Betriebszustand „Fertigung“ betrachtet wird, gibt es beim Vergleich zwischen der europäischen ISO-Klassendefinition und der US-amerikanischen ISO-Klassenbezeichnung nach Tab. 6 immer wieder Missverständnisse. So ist die Klasse ISO7 nach FDA eindeutig als Klasse 10 000 definiert, dies entspricht der Klasse B im Zustand „Fertigung“. Im Gegensatz dazu kann gemäß der europäischen Klassifizierung nach Anhang 1 eine Klasse ISO7 sowohl eine Klasse B im Zustand „Fertigung“ als auch eine Klasse C im Zustand „Leerlauf“ bezeichnen (siehe Tab. 4).

Zur Minimierung und Vorbeugung von Kontamination ist eine geeignete Abschottung der Produktionsbereiche vorzusehen. Als wichtig sieht die FDA einen ausreichenden Raumüberdruck von 10–15 Pa zwischen Räumen mit höherer Luftreinheit gegenüber Räumen mit

niedrigerer Luftreinheit an. Diese Druckstufen gelten im Produktionsbetrieb bei geschlossenen Türen.

Für den kritischen Bereich – Klasse 100 (EU-GMP-Klasse A) – ist durch High Efficiency Particulate Air (HEPA) gefilterte Luft mit einer ausreichenden Geschwindigkeit so einzubringen, dass Partikel während der Produktion aus dem kritischen Bereich ferngehalten und ausgespült werden. Eine gleichförmige Luftströmung (*unidirectional airflow*) sollte aufrechterhalten werden. Diese gleichförmige und gerichtete Strömung ist im Arbeitsbereich (bedingt durch die physikalischen Gesetze der Fluidströmungen) nicht immer einzuhalten, da sich durch das vorhandene Prozess-Equipment der Strömungsquerschnitt verengt und daher die Strömungsgeschwindigkeit und -richtung verändert. Im kritischen Bereich ist die Wirksamkeit (keine

Rückströmungen oder Verwirbelungen) durch Strömungsvisualisierung nachzuweisen und die dafür gewählte Luftströmungsgeschwindigkeit zu begründen. Die oftmals als „vorgegeben“ gewählte Strömungsgeschwindigkeit von 0,45 m/s ( $\pm 20\%$ ) ist in einer Fußnote nur als „Richtwert“ angegeben.

Im kritischen Bereich (Klasse 100, Klasse A, ISO5) soll der Nachweis der Partikelkonzentration für diese Reinheitsklasse im Luftstrom innerhalb von 30 cm (ca. 1 ft) vom Arbeitsbereich mit offenem Produkt erfolgen. Die Lage des Messortes ist danach auszuwählen, wo das Risiko für das der Umgebung ausgesetzte Produkt, Behälter, Verschlüsse usw. am größten ist. Bei Prozessen, die selbst Partikel generieren und daher kein Kontaminationsrisiko für das Produkt darstellen, wie z. B. bei der Pulverherstellung, ist der Grad dieser *Grundbelastung* mit Produktpartikeln von der Luftkontamination zu trennen.

Die reine *Luftkontamination* kann durch Qualifizierung des Bereichs unter simulierten Betriebsbedingungen ohne die eigentliche Füllfunktion während des Betriebs (die Guideline nennt es *dynamic conditions*) oder durch Messung des Zuluftstroms kurz vor dem Eintritt in den kritischen Bereich ermittelt werden. Im Vergleich beider Messwerte (Grundbelastung und Luftkontamination) wird der „prozessbedingte Kontaminationsgrad“ abgeschätzt und definiert, um die Warn- und Aktionsgrenzwerte für luftgetragene Kontamination festzulegen. Im Geltungsbereich der EU-GMP wäre das auch in die CCS aufzunehmen.

Die Hintergrundumgebung und umgebenden Bereiche zur Klasse 100 (ISO5) haben unterschiedliche Funktionen und Klassifikationen. Die Art der Aktivität und Tätigkeit in einem angrenzenden Bereich bestimmt die Klassifizierung der Luftreinheit. Unmittelbar an den kritischen Bereich der Klasse 100 (ISO5, A) angrenzende Bereiche sol-

len zumindest die Klasse 10 000 (ISO7 „Fertigung“, *B in operation*) erfüllen. Für weniger kritische Aktivitäten (z. B. Gerätereinigung) ist auch ein Bereich der Klasse 100 000 (ISO8 „Fertigung“, *C in operation*) geeignet.

Diese Bereiche sind dann als geeignet anzusehen, wenn sie den Grad der Partikelkontamination im Endprodukt minimieren und den Grad der Keimbelastung von Ausrüstung und Ausgangsmaterialien vor der finalen Sterilisation einschränken.

Als „typischerweise akzeptabel“ bezeichnet die FDA eine Luftwechsellzahl von 20 für die Reinheitsklasse 100 000 (EU-GMP-Klasse C im Status „Fertigung“). Dieser Wert wird immer wieder als „Vorgabe“ (*requirement*) interpretiert, jedoch haben neuere Messungen und Erkenntnisse gezeigt, dass er für die Partikelauuspülung um ein Vielfaches zu hoch ist.

#### 4. Bereiche für nicht sterile Herstellung

Der Anhang 1 (2022) enthält den Hinweis, dass er auch für die nicht sterile Herstellung sinngemäß angewendet werden kann. Dabei werden für Reinräume, die nicht in die Klassifizierung nach A–D fallen, oftmals andere Bezeichnungen verwendet. So gibt es als logische Weiterführung die Klassenbezeichnungen „E“ und „F“ oder auch „CNC“ und „NC“ sowie, aus historischen Gründen, auch „Grau“ und „Schwarz“.

Wie die Bezeichnung CNC (*Controlled Not Classified* – kontrolliert, nicht klassifiziert) schon sagt, handelt es sich um kontrollierte, aber nicht klassifizierte Bereiche. Was dabei im Detail gemeint oder darunter zu verstehen ist, ist leider Interpretationssache.

Unter der Bezeichnung „kontrolliert“ wird meist ein Bereich verstanden, der nicht allgemein zugänglich ist und damit einer Zugangskontrolle unterliegt, „nicht klassifiziert“ bezieht sich auf eine Luftreinheits-/Reinraumklasse.

Die Bezeichnung CNC oder „Grau“ wird im europäischen Raum auch für Bereiche verwendet, die der GMP-Klasse D vorgelagert sind. Sie können daher als logische Weiterführung der Klassifizierung nach Anhang 1 als „E“ bezeichnet werden. Für luftgetragene Partikel, mikrobielle Verunreinigungen und/oder auch für Lufttemperatur und Luftfeuchte sind dann eigene, risikobasierte Limits festzulegen.

Mit NC (*Not Controlled*, nicht kontrolliert) oder „Schwarz“ wird der allgemeine Bereich außerhalb der kontrollierten Reinraumbereiche bezeichnet.

In den USA gibt es kein Äquivalent zur EU-Klasse D. Dafür wird für diese Bereiche oft die Bezeichnung CNC verwendet. Ein CNC-Bereich kann die Klasse ISO8 im Leerlauf auch ohne den Einsatz von HEPA-Filtern erfüllen, wenn die Luftbelastung durch Partikelabgabe gering ist. Ein US-„CNC-Raum mit Überwachung“ könnte daher ähnlich aussehen und funktionieren wie ein europäischer Raum der Klasse D.

Die Deutsche Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) hat in dem Aide-Mémoire 07121105 (wurde nach Adaptierung an den neuen Anhang 15 durch die Version 07121107 ersetzt) eine Tab. mit der logischen Weiterführung der Raumklassen, speziell für die nicht sterile Herstellung, veröffentlicht (Tab. 7). Diese Tab. wurde auch von der WHO in einem Entwurf der „Technical Report Series“ für die nicht sterile Herstellung übernommen. Allerdings wurde diese Tab. weder in die aktuelle Version des Aide-Mémoire noch in die finale Version des WHO-Dokumentes übernommen.

Der Übersicht halber, um einen Anhaltspunkt für eine mögliche weiterführende „Klassifizierung“ speziell für eine nicht sterile Herstellung zu geben, ist die Tab. aus dem Aide-Mémoire 07121105 in Tab. 7 angeführt.

## YOU CAN COUNT ON ME. schuett colonyQuant

For automated colony counting  
In a matter of seconds  
Fast • Precise • Individual



Routine analysis with only „2 clicks“

**COUNT ON**  
The *schuett colonyQuant* is able to count up to 400 Petri dishes per hour with up to 1.000 colonies per Petri dish.

**SIMPLE, SELF-EXPLANATORY OPTIMISATION**

The *schuett colonyQuant* enables individual presetting of setcards. Switch over by mouse click from agar plates to filter discs, to spiral plating or to inhibition zone analysis etc.

**TEAMPLAYER**

The *schuett colonyQuant* is an indispensable employee. Reproducible results with exact documentation.

**THE ONLY ONE**

The *schuett colonyQuant* is unique. Its development represents a quantum leap in colony counting ... and worldwide.

**IN FOCUS**

Its convenient 3-level-image-system enables the *schuett colonyQuant* to bring even the smallest or most indistinct bacterial colonies into focus.

**INDIVIDUAL**

AddOn software features, added according to requirements. We configure the *schuett colonyQuant* specifically for your requirements by individualizing it for you with our modular system.

**SPECIAL FEATURES**

- 21 CFR Pt. 11-compliant
- PLC Interface i.e. to Bioburden Robot System

You will only buy what you really need.



More information:  
[colonyQuant.de](http://colonyQuant.de)

**schuett biotec.de**

schuett-biotec GmbH  
Rudolf-Wissell-Str. 13  
37079 Göttingen

+49 (0) 551 / 5 04 10-0  
+49 (0) 551 / 5 04 10-99  
info@schuett-biotec.de  
schuett-biotec.de

■ **Tabelle 6**

Luftreinheitsklassifizierung für die aseptische Herstellung nach FDA-Leitlinie.

Anforderungen der FDA an die Luftklassifizierung (Aseptic Guide) <sup>a)</sup>				
Klassenbezeichnung des reinen Bereichs <sup>b)</sup>	ISO-Bezeichnung	Partikel $\geq 0.5 \mu\text{m}$ ( $\text{P}/\text{m}^3$ )	Aktionsgrenzen für luftgetragene Mikroorganismen ( $\text{KBE}/\text{m}^3$ )	Aktionsgrenze Sedimentationsplatte $\varnothing 90 \text{ mm}$ <sup>c)</sup> ( $\text{KBE}/4\text{h}$ )
100	5	3 520	1 <sup>d)</sup>	1 <sup>d)</sup>
1 000	6	35 200	7	3
10 000	7	352 000	10	5
100 000	8	3 520 000	100	50

<sup>a)</sup> Alle Klassifizierungen stützen sich auf Daten, die im Betriebszustand Fertigung in der Nähe der exponierten Substanzen/Artikel gemessen wurden

<sup>b)</sup> Diese Klassenbezeichnungen stammen noch aus dem US Federal Standard 209, der 2001 offiziell durch die ISO 14644 ersetzt wurde. Diese Klassenbezeichnungen sind in den Vereinigten Staaten aber bis heute noch gebräuchlich.

<sup>c)</sup> Die Verwendung von Sedimentationsplatten ist optional.

<sup>d)</sup> Der Wert 1 ist einer statistischen Auswertung geschuldet. Proben aus ISO5-Arbeitsbereichen sollten normalerweise keine mikrobielle Kontamination aufweisen.

■ **Tabelle 7**

ZLG-Vorschlag für weiterführende Klassifizierung.

Mögliche Klassifizierung für nicht-sterile Fertigung				
Klasse analog zum Anhang 1	Bereich (beispielhaft)	Grenzwerte im Betriebszustand <sup>a)</sup>		Grenzwerte im „Ruhezustand“ $\text{KBE}/\text{m}^3$
		Warngrenze in $\text{KBE}/\text{m}^3$	Aktionsgrenze $\text{KBE}/\text{m}^3$	
„E“	Herstellung nicht steriler, halbfester <sup>b)</sup> und flüssiger Darreichungsformen	250	500 (400)	100
„F“	Herstellung von Tabletten, Kapseln und Dragees	500	800 (1 000)	400

<sup>a)</sup> In der Literatur findet man auch andere „empfohlene“ Werte (in Klammer angegeben).

<sup>b)</sup> In Abhängigkeit der Produkteigenschaften sind für Darreichungsformen auf Wasserbasis meist strengere Grenzwerte erforderlich.

Werden diese Bezeichnungen verwendet, empfiehlt es sich, eine Definition der Raumzustände festzulegen, um bei Inspektionen die gewählte Klassifizierung entsprechend darstellen zu können. Logischerweise sollte der Grenzwert für eine Qualifizierung dieser Raumklassen unterhalb der Warngrenze angesetzt werden. Konsequenterweise wäre die Warngrenze im Betriebszustand der Klasse „E“ mit  $300 \text{ KBE}/\text{m}^3$  an-

zusetzen. Damit wäre ein ähnliches Verhältnis der Warn-/Aktionsgrenze wie in Klasse „F“ und auch eine logische Weiterführung der Limits nach Tab. 5 gegeben.

In Anlehnung an den revidierten Anhang 1 sollte eine risikobasierte Festlegung für diese Bereiche ähnlich einer CCS beschrieben werden.

Auszug aus dem GMP-BERATER, Kapitel 3.D Luftreinheitsklassen

(3.D.2 Die Luftreinheitsklassen der GMP-Reinräume), GMP-Verlag Peither AG, Schopfheim (Germany), [www.gmp-verlag.de](http://www.gmp-verlag.de)

**Korrespondenz:**

Ing. Harald Flechl  
Anton-Baumgartner-Str. 44  
1230 Wien (Österreich)  
E-Mail: [flechlh@chello.at](mailto:flechlh@chello.at)

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only