

GRUNDLAGEN

Strömungsvisualisierung im Pharmabereich für die Sterilfertigung

Vom Drehbuch zum Bericht.
Ziel und Zweck einer Smoke Study.

Ziel und Zweck einer Smoke Study

- Überprüfung, ob die Luftströmung den erforderlichen Schutz für das Produkt bietet (Produktschutz)
- Überprüfung, ob die Luftströmung den erforderlichen Schutz für die Mitarbeiter/Umgebung bietet (falls Personenschutz und/oder Vermeidung Kreuzkontamination relevant ist)
- Schulung von Mitarbeitern für das aseptische Handling
- Optimierung des Strömungsbildes und des aseptischen Handlings
- Nachweis für Audits und Inspektionen, dass die Anforderungen der einschlägigen Regelwerke eingehalten werden
- Grundlage für die risikobasierte Auswahl von Messpunkten

Wichtige Begriffe und Abkürzungen

Begriff	Bedeutung
TVS	Reinraum mit Turbulenter VerdünnungsStrömung.
TAV	Reine Zone innerhalb eines Reinraums mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung.
LF-Bereich	Laminar Flow Bereich. Reine Zone innerhalb eines Reinraums mit TAV-Strömung. Bei LF-Bereichen strömt die Luft über Schwebstofffilter (Erstluft) in die reine Zone und wird durch Einhausungen (z.B. Lamellen-Vorhänge) zum kritischen Bereich geführt. Die Luft strömt im einfachsten Fall ohne messbaren Differenzdruck zum Reinraum über. Dann spricht man von einem konventionellen LF. LF-Bereiche können aber auch als Isolator, RABS, cRABS Sicherheitswerkbank usw. ausgeführt sein.
Erstluft	VDI 2083-3: Luft, die denselben Reinheitsgrad hat, wie die aus den Schwebstofffiltern austretende Luft.
Kritischer Bereich	Darunter wird üblicherweise der Bereich verstanden, an den die höchsten Reinheitsanforderungen gestellt werden, weil dort das Produkt oder produktberührende Oberflächen der Umgebungsluft ausgesetzt sind. Beispiel aseptische Vialsabfüllung: Offene Vials, Füllnadeln, Stopfen usw. Der kritische Bereich ist zu definieren.
Smoke Study	Im deutschsprachigen Raum auch Strömungsvisualisierung. Hierunter versteht man das Sichtbarmachen der Luftströmung durch Zugabe von Nebel/Rauch

Regelwerke

In den pharmaspezifischen Regelwerken

- Annex 1 zum EG-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis. Herstellung steriler Arzneimittel, Entwurf Februar 2020 (nachfolgend GMP Annex 1).
- FDA, Guidance for Industry – Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (cGMP), September 2004.

finden sich viele Anforderungen an die Qualität der Reinluftströmung und für die Durchführung und Dokumentation von Strömungsvisualisierungen.

Der **GMP Annex 1** im Entwurf vom Februar 2020 bringt das in einem Satz auf den Punkt:

“54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle generating person, operation or machine to a zone of higher product risk”

Weitere Regelwerke, die bei der Strömungsvisualisierung beachtet werden sollten, sind:

- DIN EN ISO 14644-3:2020-08, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 3: Prüfverfahren (ISO 14644-3:2019)
- **VDI 2083 Blatt 3:2021-08 – Entwurf, Reinraumtechnik – Messtechnik**

Die VDI-Richtlinie ist das erste Regelwerk, dass die Strömungsvisualisierung ausführlich beschreibt und dabei auch auf Ablauf und Akzeptanzkriterien konkret eingeht. Dies kann eine wertvolle Unterstützung für die Erstellung von Drehbüchern sein, auf deren Basis eine Strömungsvisualisierung geplant und durchgeführt werden sollte.

Vom Drehbuch zum Bericht Vorbereitung/Equipment

Prüfnebel

Quelle: VDI 2083-3
(Entwurf 08/2021)

Für die Visualisierung bzw. Sichtbarmachung von Luftströmungen sind spezielle mit Nebelgeneratoren erzeugte Prüfnebel erforderlich, an die grundsätzlich folgende Anforderungen gestellt werden.

Der Prüfnebel

- darf die Reinheit des betreffenden Bereichs nach der Prüfung nicht mehr beeinträchtigen,
- darf nicht toxisch sein,
- darf nach der Prüfung keine mikrobiologische Belastung zurücklassen,
- muss zu 100 % aus flüchtigen Inhaltsstoffen bestehen,
- muss zu 100 % wasserlöslich sein.

Anmerkung: Gegebenenfalls ist eine Reinigung nach der Prüfung erforderlich.

Welcher Prüfnebel für die Strömungsvisualisierung verwendet wird, sollte im Drehbuch beschrieben sein.

Equipment

siehe auch
Abschnitt 6.7.1
der VDI 2083-3
(Entwurf 08/2021)

Verdampfer-Nebelgerät mit Alkohol

Kompaktes Gerät.
Einfluss auf Strömung
vernachlässigbar

Nebel ist gut sichtbar

Nebel ist quasi isotherm und
verfälscht nicht die Strömung

Reinigung im Nachgang
notwendig. Steriler Nebel
durch Verdampfen
des Alkohols bei ca. 300°C

Ultraschall-Nebelgerät mit deionisiertem Wasser

Großes Gerät mit dickem Schlauch
(kann Strömung beeinflussen)

Nebel ist weniger dicht, löst sich
schnell auf, daher wird eine
vielfach größere Menge des Nebel/
Luftgemischs benötigt, um
eine vergleichbare Sicherheit zu
erzielen

Nebel kühlt ab (durch Verdunstung
der Wassertröpfchen) und fällt
nach unten

Geringerer Reinigungsaufwand

Vom Drehbuch zum Bericht Vorbereitung/Equipment

Equipment

- Kamera



- Beleuchtung



- Kontrastreicher Hintergrund
- Nebelzuführsysteme (Rohre, Lanzen) zur **impulsarmen** Nebelaufgabe



Vom Drehbuch zum Bericht

Vorbereitung/Drehbuch

Im Drehbuch wird vorab der gesamte Ablauf der Strömungsvisualisierung beschrieben und zudem alle Randbedingungen und Parameter, die die Strömung beeinflussen können.

Beschreibung der Vorprüfungen (Randbedingungen)

- Relevante Parameter im Aufbau beschreiben z.B.:
 - Equipment / Aufbau der Abfüllmaschine
 - Überströmöffnungen (Abmessungen, Position)
- Relevante Parameter und Störgrößen für den Betrieb beschreiben z.B.:
 - Strömungsgeschwindigkeiten / Betriebsart
 - Raumdrücke
 - Druckluft
 - Thermische Lasten

Auf Basis der VDI 2083-3 können alle durchzuführenden Prüfungen und die Akzeptanzkriterien beschrieben werden:

- Prüfung der Überströmung
- Isolationsprüfung
- Rasterprüfung
- Detailprüfung
- Personaleingriffe
- Sonderprüfungen (z.B. Personenschutz)

Zudem ist der kritische Bereich zu beschreiben für den die Akzeptanzkriterien einzuhalten sind. Allgemein sind das das offene Produkt und die direkt und indirekt produktberührenden Teile, z.B. Füllnadeln, Stopfen, Vials usw.

Wichtig ist zudem die Identifizierung von potentiellen Kontaminationsquellen (z.B. bewegte Teile, Personal, Maschinenboden). An diesen Stellen ist bei der Detailprüfung Nebel aufzugeben und zu prüfen, ob dieser in den kritischen Bereich gelangt.

Vom Drehbuch zum Bericht Durchführung

Prüfschritt

Nr. 1
Isolationsprüfung
im Randbereich
(Leerlauf)



© STZ EURO

Durchführung

Zur Überprüfung wird entlang der Überströmungsöffnungen in den Abgrenzungsflächen des TAV-Bereichs Prüfnebel von außen aufgegeben und visuell überprüft, ob Prüfnebel in den TAV-Bereich eindringt und falls ja, wie sich dieser im TAV-Bereich ausbreitet.

Akzeptanzkriterien

Es soll keine Luft aus einer weniger reinen Umgebung in den TAV-Bereich induziert werden. Wird Umgebungsluft im Randbereich induziert, muss visuell nachgewiesen sein, dass diese nicht zum kritischen Bereich hin gelangt.

Prüfschritt

Nr. 2
Rasterprüfung
im TAV-Bereich
(Leerlauf)



© STZ EURO

Durchführung

Durch Prüfnebelaufgabe direkt unterhalb der Lufteintrittsebene (Filterfläche oder Strömungsgleichrichter) an mehreren gleichmäßig über die Lufteintrittsebene verteilten Stellen (Rastermaß vorzugsweise ca. 600 x 600 mm, aber mindestens 6 Stellen je TAV-Bereich) wird die Ausbreitung der Strömung visualisiert. Die Nebelaufgabe kann auch linienförmig über geeignete Lanzen erfolgen.

Akzeptanzkriterien

Im gesamten Strömungsfeld muss eine gerichtete Verdrängungsströmung vorherrschen. Treten Luftverwirbelungen, Aufstau-, oder Rückströmgebiete auf, muss visuell nachgewiesen sein, dass dadurch keine Luftnebenwege verursacht werden, durch die Luft aus (potentiell) unreineren Bereichen zum kritischen Bereich hin gelangt.

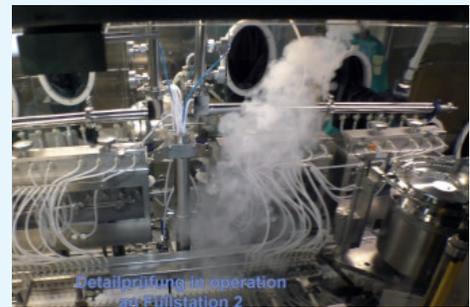
Vom Drehbuch zum Bericht

Durchführung

Prüfschritt

Nr. 3.1
Detailprüfung
des kritischen Bereichs
(Leerlauf)

Nr. 3.2
Detailprüfung
des kritischen Bereichs
(Fertigung oder
bei laufendem Prozess)



Durchführung

Die Zuströmung der Reinluft zum definierten kritischen Bereich wird durch Prüfnebelzugabe direkt im darüber liegenden ungestörten Strömungsfeld visualisiert. Dabei sollte die Nebelzugabe entlang des kritischen Bereiches (z. B. Transportband mit offenen Behältnissen) erfolgen. Die Prüfnebelzugabe erfolgt zusätzlich in den benachbarten bzw. stromab gelegenen gegebenenfalls unreineren Bereichen. Aufstau- und Rückströmgebiete an Maschinen oder Einrichtungsgegenständen werden mit Prüfnebel angereichert, und der Ausspülvorgang visualisiert.

Akzeptanzkriterien

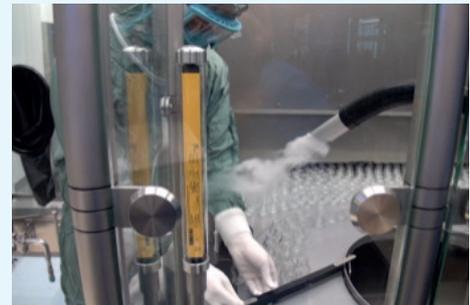
Der kritische Bereich muss bei allen relevanten Betriebsbedingungen durch Erstluft umspült sein. Treten Luftverwirbelungen, Aufstau-, oder Rückströmgebiete oder andere Strömungsstörungen (z. B. Wirbelschleppen bewegter Teile) auf, muss visuell nachgewiesen sein, dass dadurch keine Luftnebenwege verursacht werden, durch die Luft aus (potentiell) unreineren Bereichen zum kritischen Bereich hin gelangt.

Vom Drehbuch zum Bericht

Durchführung

Prüfschritt

Nr. 4 Personaleingriffe (Fertigung)



© STZ EURO



© STZ EURO

Durchführung

Bei Personaleingriffen mit Türöffnungen oder beim Betreten des TAV-Bereichs ist Prüfnebel während des Arbeitsablaufs an den relevanten Körperteilen impulsarm aufzugeben und zu prüfen, ob Luft, die die Reinraumkleidung der Person umströmt hat, zum kritischen Bereich gelangt. Zudem sollte im Einflussbereich der Personaleingriffe die Strömung im kritischen Bereich analysiert werden.

Bei Handschuheingriffen wird Nebel an- und abströmseitig der Handschuhe aufgegeben und die Nebelausbreitung beobachtet.

Akzeptanzkriterien

Es darf keine Luft aus (potenziell) unreineren Bereichen (z.B. Personen) in den kritischen Bereich gelangen. Dies ist für alle relevanten Betriebsbedingungen (siehe Drehbuch) visuell nachzuweisen (z.B. bei Produktionsbetrieb, bei Montagevorgängen o.ä.).

Bei Handschuheingriffen gelten die Akzeptanzkriterien der Detailprüfung (siehe Nr. 3)

Vom Drehbuch zum Bericht Dokumentation

Die Rohdaten (einzelne Videosequenzen) und die handschriftlichen Aufzeichnungen zum Ablauf und zu Auffälligkeiten oder gar Abweichungen sind GMP-gerecht zu handhaben (zuordenbar, lesbar und eindeutig, rechtzeitig, im Original, korrekt, vollständig, beständig, fortdauernd, verfügbar).

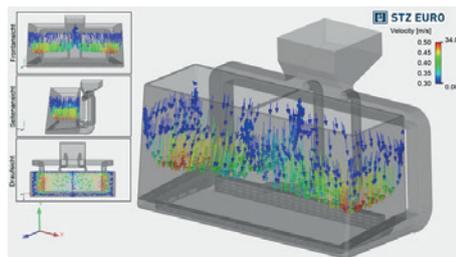
Anhand der Rohdaten erfolgt die zeitnahe und dokumentierte Bewertung der Strömungsvisualisierung. Danach wird in der Regel ein zusammenfassender Bericht erstellt und ein Video, das menügeführt alle wichtigen Filmsequenzen anschaulich und übersichtlich darstellt. Nachfolgende Abbildung zeigt einen Ausschnitt aus einem Filmschnitt. Über die blauen Schaltflächen, kann der Betrachter direkt die Filmsequenz an einer gewünschten Position (z.B. Tür 1) starten.

Filmschnitt mit Menü



Zusammenfassung

- Regelwerke (Annex 1, VDI 2083-3, ISO 14644-3 und FDA-Aseptic-Guide) sind zu beachten.
- Für den Anwendungsfall geeignete Prüfnebel und geeignetes Equipment sind einzusetzen, die die Strömung nicht verfälschen.
- Geplante Vorgehensweise (Drehbuch) auf Basis der VDI 2083-3 empfohlen.
- Rohdaten GMP-konform aufzeichnen und übergeben.
- Videos als Basis für die Personalschulung verwenden.
- Bereits in der Planung die Strömung optimieren z.B. per CFD.



Autor



Dipl.-Ing.(FH) **Michael Kuhn** leitet zusammen mit Benjamin Pfändler das Steinbeis-Transferzentrum Energie-, Umwelt- und Reinraumtechnik (STZ EURO) in Offenburg.

Er hat als Vorsitzender die Richtlinien VDI 2083 Blatt 19 (Reinraumdichtigkeit) und VDI 2083 Blatt 4.2 (Energieeffizienz) mit erarbeitet. Zuletzt hat er die neue VDI 2083 Blatt 3 mit auf den Weg gebracht. Bis 2019 war er Lehrbeauftragter für Reinraumtechnik und Lüftungstechnik an den Hochschulen Offenburg und Nordwestschweiz. Zudem ist er als öffentlich bestellter und vereidigter Sachverständiger für Luft- und Klimatechnik, insbesondere Reinraumtechnik tätig.

STZ EURO

Steinbeis-Transferzentrum
Energie-, Umwelt- und Reinraumtechnik
Badstraße 24a | 77652 Offenburg
E-Mail: mail@stz-euro.de

Stand 03-2022