

LOGFILE Leitartikel 26/2022

Definition der Hygienezonen

Auszug aus der SOP-504-01 Zonenkonzept und Zutrittsberechtigung

von Dr. Christine Oechslein

Die virtuelle Firma Peither Pharma GmbH produziert gemäß SMF ausschließlich feste Formen. Es werden keine Betäubungsmittel, CMR-Stoffe (kanzerogene, mutagene oder reprotoxische Stoffe), sensibilisierende oder hochwirksame Wirkstoffe verarbeitet. Das vorliegende Zonenkonzept, Material- und Personalflüsse und alle anderen Maßnahmen zur Kontaminationsvermeidung sind auf diese Produktart abgestimmt. Dazu gehört die Verwendung der Begriffe „grau“ und „weiß“ für die mittlere bzw. sauberste Hygienezone im Betrieb, die **nicht** normiert oder standardisiert ist. Diese Begriffe werden daher in den einzelnen Firmen für unterschiedliche Reinheitsklassen verwendet und müssen im Zonenkonzept definiert werden, damit ihre konkrete Bedeutung für Interne und Externe eindeutig ist.

Unternehmen, die andere Arzneiformen herstellen bzw. kritische Stoffe verarbeiten, müssen ihr Zonenkonzept nicht nur an die eigenen räumlichen Gegebenheiten anpassen, sondern auch an das eigene Produktspektrum!

Bei Peither Pharma GmbH sind drei Zonen definiert:

Hygienezone bei MP-Pharma	Beschreibung	RLT-Anlage gemäß SMF	Farben der Arbeitskleidung
Schwarz	Büros, Lager, Wareneingang, Laboratorien, Zentralwerkstatt		Straßenkleidung, orange (Lager), weiß (Labor)
Grau	Bereitstellungslager, Büros und Werkstätten im Produktionsbereich, Schleusen von schwarz nach weiß, Sekundärverpackung	E	hellgelb (Sekundärverpackung) hellgrün
weiß	Produktion feste Arzneiformen, Primärverpackung, Gerätewaschräume	D	hellgrün

Im SMF der virtuellen Firma Peither Pharma GmbH sind bei der Beschreibung der raumlufttechnischen Anlagen unter Pkt. 4.1.1. „E- und D-Bereiche“ wie folgt definiert:

„4.1.1 Kurze Beschreibung der raumlufttechnischen Anlage (RLT)

Alle Bereiche zur offenen Handhabung von Ausgangsstoffen und/oder Produkt sind in Anlehnung an die Reinraumklasse D (RKD) qualifiziert. Die Sekundärverpackung erfolgt in Reinraumklasse E (RKE).“

Die raumlufttechnische Anlage (RLT-Anlage) ist als reine Außenluftanlage (Zweikanalanlage mit variabler Regelung der Luftvolumenströme) ausgeführt. Die Luftzufuhr erfolgt als turbulente Luftströmung über Dralleinlässe – die Luftabsaugung

über kurzschlussfreie Decken- und Bodenabluftabsaugstellen. Details sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Bereich	Temperatur	Feuchte	Filterkombination	Überdruck	Luftwechselrate
E-Bereich	21°C+/-2°C*	40-65 % r.F.	F7->F9	siehe Pläne in Anlage zum SMF	8-fach
D-Bereich			F7->F9->H14		20-fach
Sommerkompensation 3°C					

Seit der letzten Aktualisierung des SMF (Version 03 von Mai 2018) sind allerdings die zugrundeliegenden Empfehlungen der Fachinstanzen geändert worden, sodass aktuell keine allgemeingültigen Kriterien für die Luftreinheit in **nicht sterilen** Herstellungsbereichen verfügbar sind.

Eine interne Bezeichnung der Hygienezonen **mit Buchstaben** (nach PIC/S oder WHO) oder **Zahlen** (nach ISO 14644) ist aktuell also nicht eindeutig und daher wenig hilfreich für Mitarbeiter.

Um die Produktionsmitarbeiter nicht zu verwirren, wenn künftige Richtlinien-Änderungen andere Buchstaben oder Zahlen für Zonenbezeichnungen verwenden, hat sich die virtuelle Firma zu einer möglichst einfachen Lösung entschlossen:

Die Hygienezonen werden nur in schwarz, grau und weiß unterschieden; welche Anforderungen dahinterstehen, kann dann im Falle von Vorgaben-Änderungen angepasst werden, soweit erforderlich. Die Buchstaben E und D beziehen sich auf die **Auslegung der Lüftungsanlage**, so wie sie im SMF beschrieben ist. Da an der Lüftungsanlage nichts geändert wurde, bleiben die Angaben im SMF unverändert.

Die Layoutpläne in Anlage 3 dieser SOP visualisieren, welcher Zone jeder Raum im GMP-Bereich von Peither Pharma GmbH zugeordnet ist. Anlage 4 stellt Raumnummern und Hygienezonen tabellarisch gegenüber.

Welche Anforderungen an die Luftreinheit für den **nicht sterilen** Herstellungsbereich zu stellen sind, ist unter Fachexperten und Behörden in lebhafter Diskussion. Während es für den Bereich der Sterilherstellung klar definierte Anforderungen an die partikuläre und mikrobielle Luftreinheit gibt (Annex 1 zum EU-GMP-Leitfaden und im Aseptic Guide der US-FDA), werden für den nicht sterilen Herstellungsbereich **keine** konkreten Anforderungen an die Luftreinheit in den GMP-Regularien gestellt.

In der pharmazeutischen Praxis haben sich für den nicht sterilen Herstellungsbereich Bezeichnungen wie „Raumklasse E oder F“, „grauer oder schwarzer Bereich“ und in jüngster Zeit auch die Begriffe „CNC“ (classified not controlled) und „NC“ (not classified) eingebürgert.

Welche Anforderungen damit verbunden sind, muss jedoch jedes Unternehmen selbst festlegen.

Hilfreiche Anhaltspunkte bzw. Empfehlungen zur erforderlichen Luftreinheit, zu Luftwechselraten und Monitoringfrequenzen, Warn- und Aktionsgrenzen konnte man früher aus dem „Aide Memoire Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“ (AiM 07121105) entnehmen. Leider fehlen diese Tabellen im Folgedokument AiM 07121107. Dort heißt es unter 3.1.2 nur noch allgemein:

„Entscheidend für die Qualität der hergestellten Arzneimittel ist ein ausreichender, vom Hersteller festzulegender Hygienestandard in diesen Räumen. Der Hygienestandard kann u. a. über Grenzwerte der Luft- und Oberflächenkeimzahl festgelegt werden. Durch entsprechende Kontrollen muss nachgewiesen werden, dass dieser Standard dauerhaft eingehalten wird (Routinemonitoring). Die Position der Messstellen ist auf Basis der Ergebnisse der Qualifizierung festzulegen. Die mikrobiologische und ggf. partikuläre Luftqualität in Produktionsräumen zur Herstellung nicht steriler Arzneimittel soll im Rahmen der Kontrollstrategie definiert werden. In Anlehnung an die Raumklassen, die in Annex 1 definiert sind, sind die Umgebungsbedingungen so zu wählen, dass unkontrollierte Kontaminationen vermieden werden. Akzeptanzkriterien und geeignete Intervalle sind für den Betriebszustand ('in operation') risikobasiert als ein Bestandteil der Kontrollstrategie zur Vermeidung von unkontrollierten Kontaminationen festzulegen.“

Auch die WHO Guidelines on heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical products (Technical Report Series, No. 1010, 2018, Annex 8 sowie Technical Report Series, No. 1019, 2019, Annex 2) liefern weder Vorschläge für Raumklassen im nicht sterilen Bereich, noch konkrete Angaben zu Warn- und Aktionsgrenzen für Keime und/oder Partikel. Offensichtlich konnte man sich nicht auf sinnvolle, weltweite Standards einigen, denn in Entwurfs- und Vorgängerversionen waren noch Definitionen für Klassen E und F für nicht sterile Darreichungsformen vorgeschlagen und KBE/m³-Konzentrationen für den Status „at rest“ und „in operation“ empfohlen. Beides fehlt jedoch in den aktuellen Dokumenten.

Wenig hilfreich für die Definition der Luftqualität für die Herstellung nicht steriler Arzneimittel ist ferner ISO 14644 „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration“, denn die ISO-Klassifizierung bezieht sich immer auf **alle Partikel** – sowohl „lebende“ (Keime) als auch „nicht lebende“ (Staub, Fasern usw.). Für Keimzahlen (KBE) gibt die ISO-Norm jedoch keine Richtwerte an – aber genau das wäre für die pharmazeutische Klassifizierung erforderlich.

Der Übergang aus der schwarzen in die graue Zone ist nur über Personal- bzw. Materialschleusen möglich.

Die Hygienezonen grau und weiß sind durch Reinraumbtüren oder -tore getrennt.

Autorin

Dr. Christine Oechslein
Freiberufliche GMP-Trainerin
E-Mail: c.oechslein@gmp-praxis.de

SOP 504 Zonenkonzept und Zutrittsberechtigung



Definieren Sie mit Hilfe dieser SOP die Anforderungen an die einzelnen Reinheitsklassen in Ihrem Betrieb und legen Sie Materialflüsse und Zutrittsberechtigungen eindeutig fest.

Haben Sie Hygienezonen und Materialflüsse in Ihrer Firma klar definiert und den Zutritt zu klassifizierten Bereichen eindeutig geregelt? Welche Anforderungen an Ausstattung, Belüftung, Bekleidung, Reinigungsfrequenz und Monitoring stellen Sie an die einzelnen Reinheitsklassen?

[> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellsten News und Artikel:

[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter](#)

[LOGFILE an!](#)