

Brandes, Brett, Denk, Flechl, Hiob, Nuhn

Reinräume richtig planen

GMP-konforme Gestaltung von
pharmazeutischen Produktionsräumen



GMP-Fachwissen TECHNIK



PDF Download

GMP-BERATER Auszug



Inhaltsverzeichnis

Einführung	3
1 Anforderungen an Räume aus Behördensicht	5
1.1 Rechtliche Aspekte	5
1.2 Fokus der GMP-Überwachung	7
1.3 Design, Planung und Bau	8
1.4 Vermeidung von Kreuzkontaminationen	15
1.5 Eignungsnachweis (Qualifizierung)	18
1.6 Qualitätsgesicherter Betrieb von Räumen	20
2 Layout, Material- und Personalfluss	25
2.1 Einführung	25
2.2 Layout	26
2.3 Materialfluss	27
2.4 Personalfluss	31
3 Schleusenkonzepte	33
3.1 Anforderungen an Schleusen im Reinraumbereich	33
3.2 Konzepte zur Abgrenzung von Reinräumen	35
3.3 Personalschleusen	36
3.4 Materialschleusen	43
4 Luftreinheitsklassen	46
4.1 GMP-Anforderungen an Räume	46
4.2 Die Luftreinheitsklassen der GMP-Reinräume	50
4.3 Klassifizierung von Reinräumen und reinen Bereichen	58
4.4 Kontaminationskontrolle – Reinheitszonenkonzepte	60
4.5 Umsetzung der GMP-Anforderungen	61
4.6 Raumspezifische Zuordnung der Luftreinheitsklassen	64
5 Bauelemente für den Reinraumbau	67
5.1 Einleitung	67
5.2 Anforderungen aus Gesetzen, Regelwerken und Richtlinien	68
5.3 Auswahl und Beschaffung	71
5.4 Neue Technologien bei der Projektplanung	75
5.5 Wand- und Deckensysteme	78
5.6 Fenster und Türen	89
5.7 Fußbodensysteme	97
5.8 Einsatzbereiche der Bauelemente für verschiedene Reinheitsklassen	110
5.9 Beispiel einer Risikobeurteilung von Oberflächen	114
6 Barriersysteme (RABS und Isolatoren) für die Sterilherstellung	117
6.1 Regulatorische Anforderungen an Barriersysteme	117
6.2 Welche unterschiedlichen Barriersysteme gibt es?	117
6.3 Isolatoren	125
7 Sicherheitswerkbänke (SWB)	144
7.1 Welchen Zweck erfüllen Sicherheitswerkbänke?	144
7.2 Klassifizierung von Werkbänken nach Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens	144
7.3 Reine Werkbänke	145
7.4 Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke (MSW)	146

7.5	Zytostatikawerkbänke	151
7.6	Filter in Sicherheitswerkbänken	154
7.7	Installationen innerhalb von Sicherheitswerkbänken	154
8	Informationsquellen	157
	Die Autor*innen	160
	Index	163

Einführung

Die Planung von Reinräumen ist eine anspruchsvolle Aufgabe. Neben den Anforderungen aus den GMP-Richtlinien sind auch DIN/ISO-Normen und firmenspezifische Vorgaben zu erfüllen. Bei dieser komplexen Materie den Überblick zu behalten, ist nicht einfach.

Dieses eBook zeigt auf, welche GMP-Anforderungen bei der Planung von Reinräumen erfüllt werden müssen. Dabei werden insbesondere die aktuellen Anforderungen aus dem revidierten **Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden** berücksichtigt. Außerdem werden wichtige technische Grundlagen und Details vermittelt, deren Kenntnis für die Umsetzung in die Praxis erforderlich ist.

Als Einstieg ins Thema beschreibt Dr. Michael Hiob die **Anforderungen an Räume aus Behörden-sicht**. Wichtige Aspekte sind die Vermeidung von Kreuzkontaminationen und der Eignungsnachweis durch eine Qualifizierung. Die Planung von Neu- und Umbau-Projekten sollte in einem bereichsübergreifenden Team erfolgen. Die Anforderungen werden im Lastenheft beschrieben.

Layout, Material- und Personalfloss haben direkten Einfluss auf die GMP-konforme Arzneimittelherstellung, aber auch Auswirkungen auf die Wirtschaftlichkeit der Produktion. Sie sind eng miteinander verknüpft und können nur in einem iterierenden Prozess unter Einbeziehung aller beteiligten Gruppen (Nutzer, Technik und QA) optimiert werden.

Reinräume mit einer bestimmten Reinheitsklasse sind entweder abgeschlossen oder von Bereichen mit niedrigerer Reinheitsklasse umgeben. Der Übergang zwischen den Bereichen mit unterschiedlicher Reinheitsklasse wird über **Schleusen** ermöglicht, die bestimmte Anforderungen erfüllen müssen. Dabei ist zwischen Personal- und Materialschleusen zu unterscheiden.

Eine Reinraumklasse wird nicht nur über die **Luftreinheitsklasse** definiert, sondern berücksichtigt eine Reihe weiterer Designkriterien. Der Anhang 1 definiert die Luftreinheitsklassen A–D für die Herstellung steriler Produkte. Ähnliche, aber im Detail unterschiedliche Luftreinheitsklassen werden in der ISO 14644 und der FDA-Leitlinie beschrieben. Die Umsetzung der GMP-Anforderungen an Reinräume wird durch bauliche, raumluftechnische und hygienische Maßnahmen erreicht. Diese Maßnahmen sind in der Kontaminations-Kontrollstrategie festzulegen.

Für die Auswahl von **Bauelementen** (Wand- und Deckensysteme, Fenster- und Türelemente, Fußböden) ist die vorgesehene Reinheitsklasse der betreffenden Räumlichkeiten zu berücksichtigen und eine Risikoanalyse durchzuführen. Der Stand der Technik und Besonderheiten bei der Detailausführung werden anhand von Ausführungsbeispielen vorgestellt.

Der Einsatz von **Barriersystemen (RABS und Isolatoren)** für die Herstellung steriler Arzneimittel wird im Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden gefordert. Wichtige Anforderungen an Isolatoren betreffen die Luftführung sowie die Einhaltung des First Air, die Oberflächendekontamination, Handschuhe und den sicheren Transfer des pharmazeutischen Produktes sowie aller notwendigen Komponenten in das Isolator-System.

Sicherheitswerkbänke bieten Produktschutz auf kleinstem Raum und Personenschutz ohne störende Schutzkleidung. Verschiedene Systeme und deren Einsatzbereiche werden beschrieben.

Dieses Werk bietet eine wertvolle Wissensbasis für alle, die sich mit der Planung von Reinräumen befassen. Viele Abbildungen, Tabellen und Checklisten machen es dem Leser einfach, sich in die Materie einzuarbeiten. Relevante Regelwerke und weiterführende Literatur sind in den **Informationsquellen** zusammengestellt.

Dieses eBook fasst Inhalte zur Reinraumplanung zusammen, die in dem Wissensportal GMP-BERATER enthalten sind. Der GMP-BERATER behandelt alle Themen, die für die GMP-Konformität in der Arzneimittelherstellung von Bedeutung sind.

Schopfheim, September 2024

1 Anforderungen an Räume aus Behördensicht

Dr. Michael Hiob

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welche Anforderungen an Räume findet man in den GMP-relevanten Regularien?
- Worauf wird bei einer Inspektion von Räumen besonders geachtet?
- Welche Aspekte sind bei Design, Planung und (Um)Bau von Räumen zu berücksichtigen?
- Welche Maßnahmen sind zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen erforderlich?
- Wie kann man die Eignung von Räumen überprüfen?
- Wie sind Räume instand zu halten und zu reinigen?

1.1 Rechtliche Aspekte

Die für Betriebsräume maßgeblichen rechtlichen Anforderungen leiten sich im Wesentlichen aus der *EU-GMP-Richtlinie 2017/1572* ab. Diese Richtlinie löste die vorher bestehende Richtlinie 2003/94/EG ab, welche in Deutschland durch die Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung *AMWHV*) umgesetzt wurde. Die **Anforderungen der AMWHV** an Betriebsräume sind in Abbildung 1-1 wiedergegeben.



Anforderungen an Betriebsräume: § 5 AMWHV

(1) „Die Betriebsräume müssen nach Art, Größe, Zahl und Ausrüstung für die beabsichtigten Zwecke geeignet sein und so ausgestaltet und genutzt werden, dass das Risiko von Fehlern auf das kleinstmögliche Maß eingeschränkt und jeder die Qualität des Produkts beeinträchtigende Effekt vermieden wird. Die Betriebsräume sollen so angeordnet sein, dass die Produktion in logisch aufeinander folgenden Schritten erfolgen kann, entsprechend der Reihenfolge der Arbeitsgänge und, soweit für die Produktqualität erforderlich, der Reinheitsklassen der Räume.“

(2) „Soweit die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen für Herstellungsvorgänge bei Produkten der Abschnitte 3 und 5 verwendet werden, die für die Produktqualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen sie auf ihre Eignung überprüft werden (Qualifizierung).“

(3) „Die Betriebsräume müssen sich in einem ordnungsgemäßen baulichen Zustand befinden. Sie müssen ausreichend beleuchtet sein und geeignete klimatische Verhältnisse aufweisen. Die Betriebsräume sind durch geeignete Maßnahmen vor dem Zutritt Unbefugter zu schützen.“

(4) „Die Betriebsräume und ihre Ausrüstungen müssen gründlich zu reinigen sein und instandgehalten werden, um Verunreinigungen und Kreuzkontaminationen sowie jeden die Qualität des Produkts beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden. Vor jedem Verarbeitungsvorgang ist sicherzustellen, dass der Arbeitsbereich und die Ausrüstung sauber und frei von allen für die geplanten Arbeitsgänge nicht benötigten Ausgangsstoffen, Produkten, Produktrückständen, Unterlagen und sonstigen Materialien sind.“

Abbildung 1-1 Anforderungen an Betriebsräume (AMWHV § 5)

Soweit Betriebsräume für Herstellungsvorgänge verwendet werden, die für die Arzneimittelqualität von entscheidender Bedeutung sind, müssen sie gemäß § 5 Abs. 2 AMWHV auf ihre **Eignung** überprüft werden. Art und Umfang der Qualifizierungserfordernisse hängen davon ab, welche konkreten Arbeitsgänge in den jeweiligen Räumlichkeiten durchgeführt werden sollen. Die Entscheidung über den Qualifizierungsumfang sollte daher auf der Basis einer Risikoanalyse begründet werden.

Faktoren für die Beurteilung der Eignung von Betriebsräumen

- Lage, Verbindung zu anderen Räumen
- Größe: Fläche und Höhe
- baulicher Zustand (Instandhaltung)
- Hygienedesign und Hygienestatus inkl. Schädlingsbekämpfung
- Materialien: Fußböden, Wände, Decken
- Installationen/Medienversorgung
- Beleuchtung, Belüftung bzw. Klimatisierung
- Ausführung von Türen bzw. Schleusen

Abbildung 1-2 Eignungsbeurteilung von Betriebsräumen

Die Eignung der Räume (Abbildung 1-2) wird von der zuständigen Behörde vor Erteilung einer Herstellungserlaubnis im Rahmen einer Abnahmebesichtigung überprüft. Weitere Details hierzu finden Sie in Kapitel 1.5 *Eignungsnachweis (Qualifizierung)*.



Die Betriebsräume müssen sich im Besitz des Erlaubnisinhabers befinden. Die erforderliche Verfügungsgewalt über die Betriebsräume muss der Hersteller nachweisen. Sie kann sich aus Eigentumsrechten, Miet- oder Pachtverträgen ergeben.

Maßstab für die Überprüfung der Eignung der Betriebsräume sind ihre Auslegung, Größe und Anzahl. Diese müssen im Hinblick auf den beabsichtigten Zweck (Herstellungsart und -umfang) einen ordnungsgemäßen Betrieb ermöglichen. Von einem „ordnungsgemäßen Betrieb“ kann ausgegangen werden, wenn die einschlägigen Tätigkeiten in den Betriebsräumen nach dem Stand der Wissenschaft und Technik ausgeführt werden können. Dazu gehört die Implementierung eines Risikomanagementsystems zur Fehlervermeidung. Außerdem gehört dazu die Einhaltung der für den Produktionsbereich maßgeblichen EU-Richtlinien, des EU-GMP-Leitfadens und einschlägiger Normen und Leitfäden, soweit diese relevant sind. Herstellern, die nicht über geeignete Betriebsräume verfügen, ist nach § 14 Abs. 1 Nr. 6 AMG die Herstellungserlaubnis zu versagen. Wenn die fehlende Geeignetheit nachträglich festgestellt wird, ist die Herstellungserlaubnis zu widerrufen.

Der Inhaber einer Herstellungserlaubnis muss **Änderungen** an Räumen der zuständigen Arzneimittelüberwachungsbehörde unter Vorlage von Nachweisen vorher anzeigen (§ 20 AMG). Unvorhergesehene Änderungen (z. B. die Stilllegung von Räumen nach Bränden/Wasserschaden) sind unverzüglich mitzuteilen.

Anzeigepflichtige Änderungen an Räumen sind u. a.:

- ▶ die Erweiterung/Verringerung der Fläche
- ▶ eine andere räumliche Nutzung
- ▶ die Einführung neuer Verkehrswege
- ▶ Änderungen an der Medienversorgung
- ▶ Änderungen an raumlufttechnischen Anlagen
- ▶ die zeitweise Stilllegung von Räumen
- ▶ jede bauliche Änderung, die einen kritischen Einfluss auf den Herstellungsprozess haben kann



Firmen, die in den US-amerikanischen Markt liefern, sollten in Bezug auf die Gestaltung und den Betrieb von Räumen den Code of Federal Regulations (21 CFR 211), „Subpart C, Buildings and Facilities, § 211.42 Design and construction features“ beachten.

1.2 Fokus der GMP-Überwachung



Richtlinie 2017/1572, Artikel 3, Absatz 1

„Die Mitgliedstaaten gewährleisten (...) durch die wiederholten Inspektionen, dass die Hersteller die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis, die in der vorliegenden Richtlinie festgelegt sind, beachten.“

Abbildung 1-3 Anforderungen an die GMP-Überwachung (Richtlinie 2017/1572, Artikel 3, Absatz 1)

EU-Mitgliedsstaaten müssen regelmäßig überprüfen, inwieweit die Hersteller die Anforderungen des EU-GMP-Leitfadens einhalten (Abbildung 1-3). Das gilt selbstverständlich auch für Betriebsräume. Der ordnungsgemäße Zustand der Betriebsräume unterliegt daher der regelmäßigen Kontrolle durch die zuständige GMP-Überwachungsbehörde. Die zuständige Behörde ist auch ohne Anmeldung berechtigt, alle GMP-relevanten Betriebsbereiche zu betreten, zu besichtigen sowie zur Dokumentation Bildaufzeichnungen anzufertigen. Das Grundrecht des Artikels 13 des Grundgesetzes auf Unverletzlichkeit der Wohnung wird insoweit eingeschränkt (§ 64 Abs. 4 Nr. 1 AMG).

Bei der **Betriebsbegehung** folgt die Inspektorin/der Inspektor normalerweise dem logischen Fluss der Produkte vom Wareneingang über Produktion, Lagerbereiche und Kommissionierung bis zum Warenausgang. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei der Betriebshygiene, der Kennzeichnung von Räumen (Status, Funktion), der Lagerung temperatursensibler Produkte und der Nachvollziehbarkeit der Material- und Personalwege gewidmet.

Bei speziellen Problemen oder Anforderungen wird die Behörde entscheiden, die Inspektion auf eine Abteilung des Unternehmens zu konzentrieren, z. B. eine Abteilung, die sterile Darreichungsformen oder nichtsterile Darreichungsformen produziert. Die für Räume wesentlichen Versorgungssysteme werden bei der Betriebsbegehung regelmäßig mit betrachtet (z. B. Wasser-, Dampf-, Luft- und Staubabzugssysteme und ingenieurtechnische Dienste). Betriebe sollten sich darauf einstellen, dass die Übereinstimmung der relevanten Dokumente (Raumpläne, Versorgungssysteme) mit den tatsächlichen Gegebenheiten im Rahmen der Besichtigung überprüft wird. Die raumbezogene Dokumentation muss insoweit aktuell und richtig sein.

Von pharmazeutischen Herstellern wird erwartet, dass sie der GMP-Überwachungsbehörde zur Vorbereitung der Inspektion eine **Firmenbeschreibung** (*Site Master File*) zur Verfügung stellen. Diese Firmenbeschreibung soll u. a. auch Angaben über die Betriebsräume und ihre Versorgungssysteme beinhalten. Anleitungen zur Erstellung dieser Firmenbeschreibung wurden von der europäischen Kommission herausgegeben und sind im Teil III des EU-GMP-Leitfadens zu finden. Die in der Firmenbeschreibung erwarteten **Informationen zu Betriebsräumen** sind in Abbildung 1-4 aufgelistet.

(Layoutgestaltung). Bei der visuellen Darstellung des Materialflusses im Layout sollten die verschiedenen Produktgruppen (Rohstoffe, Zwischenprodukt, Fertigprodukt und Abfall) z. B. farblich unterschiedlich gekennzeichnet werden, um deren Verlauf möglichst einfach erkennen zu können.

Es gibt im Wesentlichen zwei verschiedene Materialflussprinzipien, die außer durch die Produkte natürlich durch die Gebäudestruktur beeinflusst werden: horizontaler und vertikaler Materialfluss. Eine weitere Möglichkeit ist der verkettete Materialfluss, bei dem das Containment eine wichtige Rolle spielt. Die unterschiedlichen Prinzipien werden nachfolgend kurz vorgestellt.

2.3.1 Horizontaler Materialfluss

Beim *horizontalen Materialfluss* erfolgt der Transport des Materials auf derselben Ebene wie die Produktion. Dafür werden entsprechende Transporteinrichtungen wie z. B. Hubwagen oder Transportbänder eingesetzt, im einfachsten Fall erfolgt der Transport durch die Mitarbeiter. Die Produktion findet auf einer oder mehreren Ebenen statt, die über Aufzüge miteinander verbunden sind. Der horizontale Materialfluss ist vor allem bei sterilen Arzneiformen weit verbreitet, wird aber auch in Feststoffbetrieben noch immer eingesetzt. Da sowohl für die Produktion als auch für den Transport und die Lagerung der Zwischenprodukte ausreichende Flächen notwendig sind, erfordert diese Variante viel Platz.

2.3.2 Vertikaler Materialfluss

Beim *vertikalen Materialfluss*, der erstmals von Prof. Lhoest realisiert wurde, wird für den Produkttransport gezielt die Schwerkraft eingesetzt. Die Produktionsanlagen sind über mehrere Ebenen miteinander verbunden. Transport- und Produktionsprozesse finden auf unterschiedlichen Ebenen statt, die über entsprechende Transportsysteme, meistens Rohre, Schneckenförderer usw. miteinander verbunden sind (siehe Abbildung 2-5). Der vertikale Materialfluss wird hauptsächlich in Feststoffbetrieben eingesetzt. So wird beispielsweise ein Container mit Granulat oberhalb einer Tablettenpresse positioniert. Das Granulat wird unter Nutzung der Schwerkraft über geeignete Zuführungen direkt in die Tablettenpresse geleitet. Die fertigen Tabletten werden wiederum unter Nutzung der Schwerkraft in einen unterhalb der Tablettenpresse befindlichen Container geführt. Durch dieses Materialflussprinzip werden Transportwege von der Produktionsebene (hier die Tablettierung) getrennt. Damit verringert sich der Platzbedarf im eigentlichen Produktionsbereich und das Risiko von Verwechslungen und (Kreuz)-Kontaminationen wird reduziert. Ein wirtschaftlicher Vorteil dieses Konzeptes liegt darin, dass der Platzbedarf für die Prozessschritte mit den höchsten GMP-Anforderungen minimiert werden kann, da die Transportvorgänge in geschlossenen Containern in einer Umgebung mit niedrigeren Reinheitsanforderungen erfolgen können. Diesen Vorteilen stehen allerdings der hohe Automatisierungsgrad und der damit verbundene Validierungsaufwand gegenüber. Auch die Reinigung der Verbindungen kann in der Praxis Probleme bereiten.

2.3.3 Verketteter Materialfluss

Sowohl beim vertikalen als auch beim horizontalen Materialfluss wird eine Verkettung der Anlagen unter GMP-Gesichtspunkten angestrebt. Dies dient nicht nur dem Schutz des Produktes vor Kontaminationen jeglicher Art, sondern auch dem Schutz des Bedienungspersonals vor dem Produkt.

Während der *Produktschutz* vor allem bei Produkten mit hohen Reinheitsanforderungen (z. B. sterile Arzneiformen) von Bedeutung ist, spielt der *Personenschutz* bei hochwirksamen oder sensibilisierenden Wirkstoffen eine entscheidende Rolle.

Das Prinzip des *verketteten Materialflusses* findet seine konsequente Umsetzung im Containment. Die Anlagen werden z. B. über Rohre, Schläuche, Wendeln, etc. fest miteinander verbunden. Im Unter-

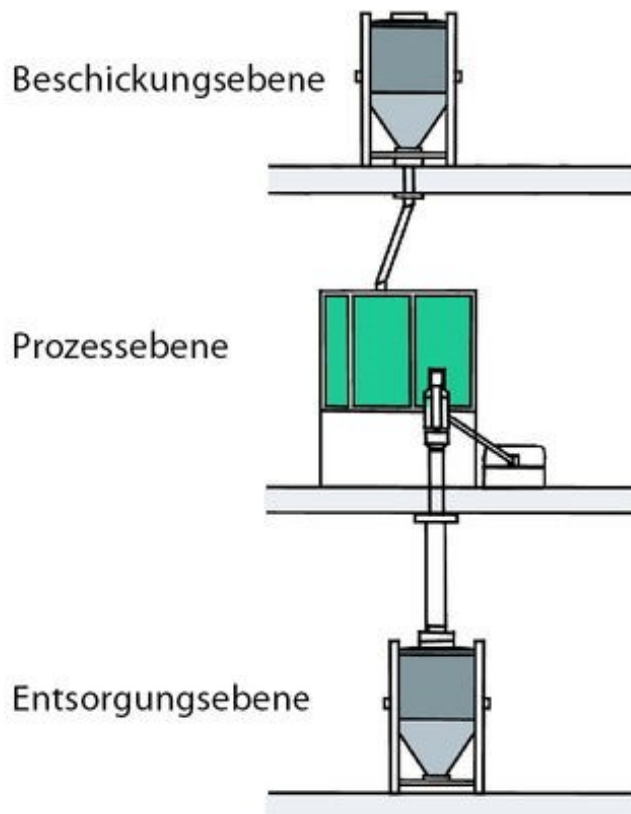


Abbildung 2-5 Prinzip des vertikalen Materialflusses [Pohl, 1999]

Im Gegensatz zum horizontalen Materialfluss befinden sich bei dieser Variante alle miteinander verbundenen Anlagen auf derselben Ebene.

Das Produkt kann über diese Verbindungselemente von einer Maschine zur nächsten transportiert werden, ohne in Zwischengebinde umgefüllt zu werden (siehe Abbildung 2-6).

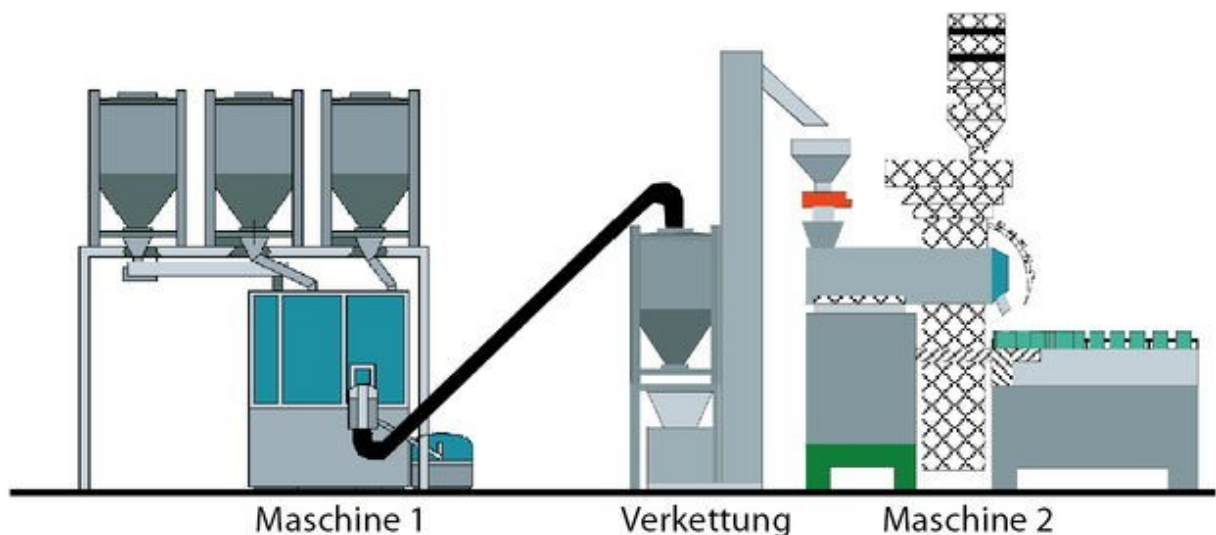


Abbildung 2-6 Prinzip des verketteten Materialflusses [Pohl, 1999]

Limitiert wird dieses Verfahren hauptsächlich durch die Transportfähigkeit des Produktes, da hier im Gegensatz zum vertikalen Materialfluss die Schwerkraft nicht genutzt werden kann, sondern das Produkt aktiv gefördert werden muss. Allerdings lassen sich nicht alle Produkte mit den vorhandenen Methoden transportieren, ohne dabei beschädigt zu werden. Außerdem ist die Flexibilität in

3 Schleusenkonzepte

Ruven Brandes, Raimund Brett

Hier finden Sie Antworten auf folgende Fragen:

- Welche grundsätzlichen Anforderungen an ein Zonen- und Schleusenkonzept für einen Reinraumbereich müssen beachtet werden?
- Welche Konzepte zur Abgrenzung von Reinräumen gibt es?
- Welche Anforderungen müssen Personalschleusen zwischen den verschiedenen Reinheitsklassen eines Reinraumbereichs erfüllen und wie sind diese konzipiert?
- Welche Anforderungen müssen Materialschleusen zwischen den verschiedenen Reinheitsklassen eines Reinraumbereichs erfüllen und wie sind diese konzipiert?

3.1 Anforderungen an Schleusen im Reinraumbereich

Jedes Reinraumprojekt sollte damit begonnen werden, detaillierte Anforderungen an den Prozess und dessen Ablauf zu definieren. Dies betrifft z. B. Größe und Aufstellungsort der Anlagen, die für den Produktionsprozess benötigt werden, oder die Anordnung der Arbeitsplätze bei überwiegend manuellen Tätigkeiten. Dabei muss alles betrachtet werden, was im Umfeld der Prozesseinrichtung passiert. Alle Vorgänge oder Einrichtungen sind Teil des Reinraumprozesses. Aus diesem Grund muss der Reinraumprozess z. B. bereits bei der Maschinenaufstellung berücksichtigt werden. Der Material- und Personalfluss richtet sich dabei auch nach dem Automatisierungsgrad der Prozesse. Diese Anforderungen können über ein Lastenheft (Projekt-URS (User Requirements Specification)) definiert werden. Dabei steht die **Kontaminationskontrolle** gemäß der **Contamination Control Strategy** (CCS) im Vordergrund. Diese CCS ist gemäß Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens in jedem Fall von Herstellern von sterilen Produkten zu erstellen. Kontaminationskontrolle meint die Vermeidung einer mikrobiologischen, chemischen oder partikulären Verunreinigung.

Gemäß ISO 14644 „Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche- Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme“ kann von einem Kernbereich ausgegangen werden, der von einer mehrschalig aufgebauten Reinraumstruktur umschlossen wird (siehe Abbildung 3-1). Der Übergang zwischen den Reinraumbereichen wird mittels Schleusen sichergestellt. Dabei muss das Layout detailliert geplant werden, um den Anforderungen der Kontaminationskontrollstrategie Rechnung zu tragen. Ebenso muss der Fluss von Material und Personal sorgfältig geplant werden. Die kritischen Aspekte, die sich aus den Anforderungen der jeweiligen Reinheitszone und des Materials ergeben, sind dabei zu berücksichtigen. So ist es ein Unterschied, ob dabei der Schutz des Produktes oder der Schutz der Produktumgebung im Vordergrund steht.

Bei der Entwicklung eines passenden Layouts handelt es sich immer um einen Optimierungsprozess, da möglichst alle Abläufe der Produktion zu erfassen sind. Das bedeutet, dass von der Bereitstellung der Ausgangsstoffe über die gereinigten Primärpackmittel bis zum Abtransport des Fertigprodukts und der Reinigung alles erfasst werden muss, auch die dazu gehörigen Personalbewegungen (siehe auch Kapitel 2 *Layout, Material- und Personalfluss* und Abbildung 3-2).

Der umfassende Ansatz der **Reinraumplanung** hat das Ziel, eine Produktionsumgebung bereit zu stellen, die

- ▶ technisch zweckmäßig und effizient ist,
- ▶ mit den behördlichen Anforderungen übereinstimmt, und
- ▶ für die sichergestellt ist, dass maßgebliche Kontrollgrößen und Zielgrößen fortlaufend übereinstimmen.

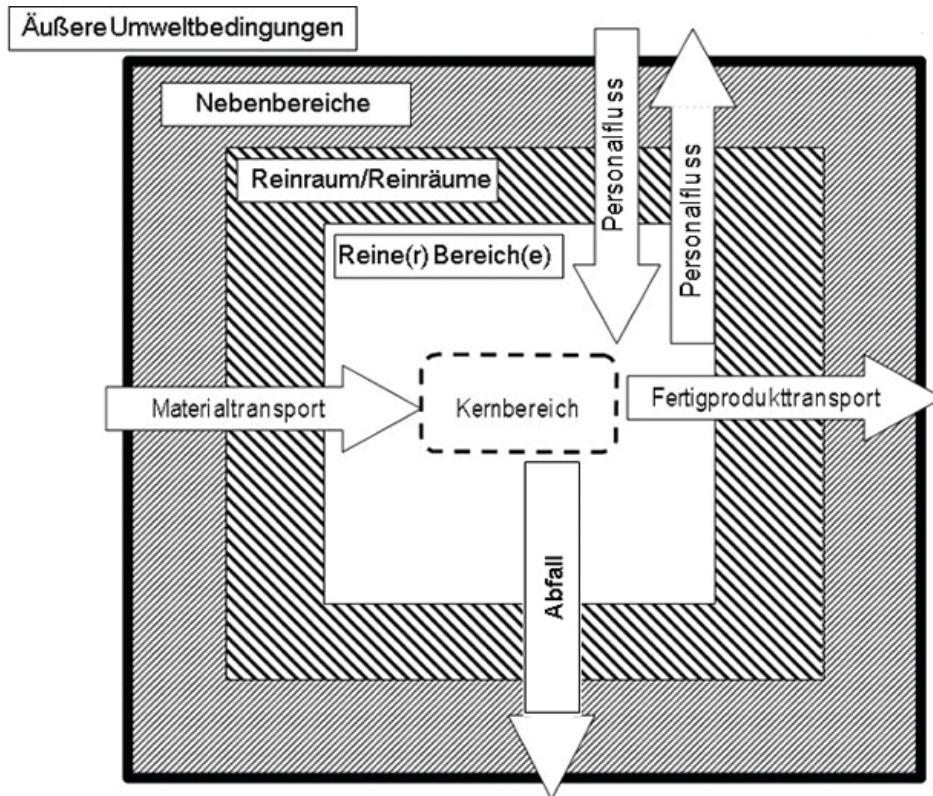


Abbildung 3-1 Schalenförmiges Konzept zur Kontaminationskontrolle (Quelle: ISO 14644-4 Anhang 4)



Anhang 1 EU-GMP-Leitfaden

4.10 Der Transfer von Ausrüstung und Materialien in und aus den Reinräumen und kritischen Zonen stellt eine der größten potenziellen Kontaminationsquellen dar. Alle Tätigkeiten, die die Reinheit der Reinräume oder der kritischen Zone beeinträchtigen könnten, sollten bewertet werden, und wenn sie nicht vermieden werden können, sollten geeignete Kontrollen durchgeführt werden.
(Übersetzung: GMP-Verlag)

Abbildung 3-2 Absatz 4.10 aus Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens

Deshalb müssen die Schleusenbereiche auch im Einklang mit den Reinraumklassen sein. Dazu sind betriebliche Festlegungen im Rahmen der firmeninternen CCS und des Hygienekonzepts für die Bekleidung, deren Bereitstellung und Entsorgung sowie das Ein- und Ausschleusen erforderlich.

Die Anforderungen an Schleusen sind im Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens beschrieben, und zwar in den Absätzen 4.10 bis 4.13. Ein Auszug aus dem Absatz 4.12 ist in Abbildung 3-3 gezeigt.

Daraus lassen sich folgende allgemeine **Forderungen** ableiten:

- ▶ Schleusen sind für den Übergang zwischen verschiedenen Reinraumbereichen erforderlich.
- ▶ Personal- und Materialschleusen sollten möglichst getrennt voneinander sein.
- ▶ Schleusen dienen dem Schutz des Reinraumes, in den sie führen.
- ▶ Die an den Reinraum angrenzenden Bereiche der Schleuse müssen der Luftqualität des Reinraumes entsprechen, in den sie führen (at rest).
- ▶ Für das Betreten und Verlassen von Reinräumen der Klasse B sollten getrennte Schleusen vorhanden sein.



Anhang 1 EU-GMP-Leitfaden

4.12 Schleusen sollten so konstruiert und genutzt werden, dass eine physische Trennung gegeben ist und die mikrobielle und partikuläre Verunreinigung der verschiedenen Bereiche minimiert wird, und sie sollten für Material und Personal vorhanden sein, das sich zwischen den verschiedenen Reinheitsklassen bewegt. Wo immer möglich, sollten Personalschleusen von Materialschleusen getrennt sein. Wo dies nicht praktikabel ist, sollte eine zeitliche Trennung der Bewegungen (Personal/Material) im Prozessablauf in Betracht gezogen werden. Die Schleusen sollten von gefilterter Luft wirksam durchströmt werden, um sicherzustellen, dass die Reinheitsklasse des Reinraums erhalten bleibt. Die letzte Zone der Schleuse sollte im Ruhezustand dieselbe Reinheitsklasse (lebensfähige und Gesamtpartikel) aufweisen wie der anschließende Reinraum. Separate Umkleieräume zum Betreten und Verlassen des Bereichs mit Reinheitsklasse B sind wünschenswert. Wo dies nicht praktikabel ist, sollte eine zeitliche Trennung der Tätigkeiten (Betreten/Verlassen) im Prozessablauf in Betracht gezogen werden. Wird in der CCS das Kontaminationsrisiko als „hoch“ eingestuft, sollten getrennte Umkleieräume für das Betreten und Verlassen von Produktionsbereichen verwendet werden. [...]

(Übersetzung: GMP-Verlag)

Abbildung 3-3 Absatz 4.12 aus dem Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens

Auf die weiteren Anforderungen aus dem Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens wird im Verlauf dieses Kapitels eingegangen.



Für die Planung von Schleusen ist es wichtig, sich über den Schleusenprozess für Personal und Material vorab Gedanken zu machen, um die entsprechende Ausstattung planen zu können.

3.2 Konzepte zur Abgrenzung von Reinräumen

Zwischen Räumen unterschiedlicher Reinheitsklassen muss eine **Druckkaskade** eingerichtet werden, um den Reinraum vor Verunreinigungen zu schützen. Im Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens wird ein Druckunterschied von mindestens 10 Pascal zwischen zwei unterschiedlichen Reinheitsklassen gefordert. Diese Drücke sind dann erzielbar, wenn der Baukörper (Wände, Decke, Fenster und Türen) dicht ist. Die Druckstufe wird üblicherweise so geregelt, dass die Zuluft konstant gehalten und die Abluft über Volumenstromregler so gesteuert wird, dass die entsprechende Druckdifferenz gehalten wird. Die Druckdifferenzen in einem Herstellbereich für sterile Arzneimittel müssen kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet werden. Tritt ein Druckverlust auf, muss ein Alarm ausgelöst werden. Dies betrifft auch die Schleusen.

Grundsätzlich kann zwischen zwei **Typen** von Drucksystemen unterschieden werden:

- ▶ Unterdrucksystem
- ▶ Überdrucksystem

Beim **Überdrucksystem** steht der Schutz des Produktes vor Verunreinigungen durch angrenzende Bereiche mit niedrigeren Reinheitsgraden sowie dem Mitarbeiter im Vordergrund. Dazu wird in den Reinräumen bzw. dem Reinraumbereich ein gegenüber den angrenzenden Bereichen erhöhter statischer Druck aufrecht gehalten. Alternativ kann die Strömung an Leckstellen so eingestellt werden, dass ein Fluss vom reinen zum weniger reinen Bereich vorliegt. Durch diese Maßnahmen erreicht man, dass Verunreinigungen der Luft stets in Richtung der geringeren Reinheit abströmen. So wird ein Eindringen von Kontaminationen aus Bereichen niedriger Reinheit verhindert. Dieses System wird häufig bei der Herstellung von flüssigen Produkten verwendet. Diese sind in der Regel anfälliger für mikrobiologische Kontaminationen.

Unterschiede der Klassifizierung nach Leitlinien (Guidelines)			
Bezeichnung	US „Aseptic Guide“ (FDA)	Annex 1 (EU-GMP)	ISO 14644-1 (2016) ^{a)}
Klassenbezeichnung	100 (critical area) – 1000 10000 – 100000 – –	A B Leerlauf – B Fertigung C Leerlauf C Fertigung D Leerlauf D Fertigung ^{c)}	ISO 5 ISO 5 ISO 6 ISO 7 ISO 7 ISO 8 ISO 8 ISO 9 ^{c)}
Betrachtete Raumzustände	– – Fertigung	– Leerlauf Fertigung	Bereitstellung ^{b)} Leerlauf Fertigung
Betrachtete Partikelgrößen (größer oder gleich)	– – – 0,5 µm – –	– – – 0,5 µm – 5,0 µm ^{d)}	0,1 µm ^{b)} 0,2 µm 0,3 µm 0,5 µm 1,0 µm 5,0 µm
Mikrobiologie	Luftkeimsammler Sedimentationsplatten – (Abbildung 4-8)	Luftkeimsammler Sedimentationsplatten Kontaktplatten (Abbildung 4-7)	Verweis auf EN 17141
^{a)} Die ISO-Klassifizierung beinhaltet die Klassen ISO 1 bis ISO 9 ^{b)} Die der Klassifizierung zugrundeliegenden Raumzustände und relevante(n) Partikelgröße(n) sind zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer zu vereinbaren ^{c)} Als Beispiel zur logischen Weiterführung der Klassifizierung, ist durch den Hersteller in der CCS zu definieren und zu begründen ^{d)} für Klasse C und D im Zustand „Leerlauf“ und Klasse B und C im Zustand „Fertigung“			

Abbildung 4-10 Unterschiede der Klassifizierung EU/US/ISO

schen Probenahmesonde und Partikel-Messzelle niederschlagen, also gar nicht bis zu dieser gelangen, oder sich im schlechtesten Fall unkontrolliert als „Partikelschwall“ lösen und zu falschen Messergebnissen führen. Untersuchungen mit verschiedenen Partikelmessgeräten zeigen, dass ab einer Partikelgröße $\geq 3,0 \mu\text{m}$ und einer Messschlauchlänge ab 2 m das Messergebnis bereits um ca. 60 % geringere Werte aufweisen kann³.

In Bereichen mit gerichteter Luftströmung (*unidirectional airflow*) ist eine *isokinetische* Probenahme anzuwenden.

3. Quelle: Chemie & Technik, Ausgabe 2016.6, Seite 50-51, chemiereport.at, Autor: D.I. Furtner, CLS Ingenieure GmbH, www.cls.co.at



Was versteht man unter „isokinetischer Probenahme“?

Da es oft zu Missverständnissen der Begrifflichkeit „isokinetische Probenahme“ kommt, hier eine kurze Erklärung:

Der Begriff „isokinetische Probenahme“ bezeichnet ein Verfahren zur Probenahme aus strömenden Fluiden (Gase und Flüssigkeiten), bei der das in den Probensammler fließende Fluid die gleiche Geschwindigkeit (und Richtung) wie das Fluid in der unmittelbaren Umgebung aufweist.

Die Standard-Sonden der Partikelzähler sind meist für eine Luftströmungsgeschwindigkeit von 0,45 m/s bei einem Probenahmevolumen des Partikelzählers von 1 ft³/min (1cfm = 28,32 l/min = 0,02832 m³/min) ausgelegt. Eine Toleranz von ± 20 % wird in Anlehnung an eine mögliche ungleichmäßige Geschwindigkeitsverteilung toleriert.

4.4 Kontaminationskontrolle – Reinheitszonenkonzepte

Für das Gesamtsystem Reinraum ist gemäß dem neuen Anhang 1 eine **Kontaminations-Kontrollstrategie** (CCS – *Contamination Control Strategy*) zu implementieren. Darin sind die Reinheitszonenkonzepte mit allen kritischen Kontrollpunkten zu definieren und die Wirksamkeit aller konstruktiven, verfahrenstechnischen, technischen und organisatorischen Kontrollen und Überwachungsmaßnahmen zu bewerten, die zur Beherrschung der mit der Kontamination verbundenen Risiken eingesetzt werden.

Die CCS und das Reinheitszonenkonzept definieren die Qualitäts- und Leistungsmerkmale, denen die reinraumtechnischen Problemlösungen eines Pharmaunternehmens zu genügen haben. Das geht weit über die Zuordnung von Luftreinheitsklassen hinaus und soll sich nicht nur an Erfahrungswerten, sondern auch am aktuellen Stand der Technik orientieren.

Die **Erstellung** einer CCS erfordert spezielles Wissen der gesamten Technik und des Prozesses. Unternehmen ohne entsprechende Expertise und Erfahrungshintergrund können durch Hinzuziehen eines erfahrenen Experten (Unternehmensberater aus dem GMP-Bereich, Planer) Unterstützung erfahren. Die Verantwortung liegt aber immer beim Hersteller, der auch das Prozess-Know-how beizusteuern hat.



Wie erstellt man eine Contamination Control Strategy?

Die CCS ist ein neues, übergeordnetes Dokument zur Zusammenfassung aller vorhandenen Dokumente zu den unterschiedlichen Systemen. Bei Verweisen auf vorhandene Dokumente soll aber die Übersichtlichkeit nicht leiden und die damit verbundenen Wechselwirkungen zwischen den Systemen sollten verstanden werden^a.

Die CCS sollte daher im Rahmen einer Bewertung durch das Management aktiv überprüft und ggf. aktualisiert werden und eine kontinuierliche Verbesserung der Wirksamkeit der Kontaminationsreduktion vorantreiben. Damit nimmt der Anhang 1 (2022) das Management in die Verantwortung zur Umsetzung einer erfolgreichen CCS.

a. Die ECA Foundation stellt eine Guideline zur Erstellung einer CCS zur Verfügung (CCS Guide Download – ECA Foundation (eca-foundation.org) – zuletzt aufgerufen am 19.09.2022)

Ausgangspunkt für eine CCS-Erstellung könnte z. B. die Beantwortung folgender Fragen sein:

- ▶ Was ist für meinen Prozess störend?
- ▶ Welche Parameter beeinflussen die Produktqualität und Wirksamkeit?
- ▶ Wie kann ich Veränderungen rasch erkennen und feststellen?
- ▶ Wie kann ich Veränderungen verhindern?
- ▶ Was hat einen Einfluss auf die Sicherheit der Patienten?

Vereinfacht gesagt:

Die Autor*innen



Ruven Brandes
brandes@wdt.de

Dipl.-Ing. (FH), Bioverfahrenstechnik
Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG (WDT), Garbsen

Ruven Brandes ist seit 2006 Leiter Technik und Compliance Support technische QS. Er verbindet technische Fachkompetenz mit ausgeprägtem Qualitätsbewusstsein und blickt auf ein breites Spektrum beruflicher Erfahrung zurück. Herr Brandes engagiert sich in verschiedenen Verbänden und Gremien und ist auch als Autor und Referent tätig.

Nach dem Studium der Bioverfahrenstechnik nahm Herr Brandes 2001 seine Tätigkeit bei der WDT auf. Zunächst war er als Qualifizierungsmanager für die Qualifizierung von Reinstwasseranlagen, für die Reinigungsvalidierung und für die Wartung von GMP-relevanten Ausrüstungen zuständig. Er koordinierte zahlreiche Projekte im Bereich Betriebstechnik und war für die GMP-gerechte Umsetzung mehrerer Bauprojekte verantwortlich. Zu seinen Aufgaben gehören auch die Bearbeitung von Abweichungen und die Koordination von CAPA-Maßnahmen. Seit 2014 ist er Energieinspektor und Hygieneinspektor.



Raimund Brett
Raimund.brett@gempex.com

Industriemeister Fachrichtung Pharmazie
gempex GmbH, Mannheim

Herr Raimund Brett ist als Principal Consultant bei der Firma gempex GmbH tätig. In dieser Funktion berät er Kunden aus der pharmazeutischen und Life-Science Industrie bei Fragen zum Qualitätsmanagement und unterstützt sie bei der Umsetzung in die Praxis. Reinigungsvalidierung, aseptische und sterile Herstellung sowie die Herstellung von festen Darreichungsformen sind Schwerpunkte seiner Beratungstätigkeit. Außerdem führt er Audits bei Rohstofflieferanten und Lohnherstellern sowie Schulungen zu den genannten Themen durch.

Nach der Ausbildung zum Pharmakanten in Berlin begann Herr Brett seine Laufbahn in der Herstellung steriler Arzneiformen sowie in der galenischen Entwicklung oraler Arzneiformen. Parallel hierzu absolvierte er die Weiterbildung zum geprüften Industriemeister der Fachrichtung Pharmazie. Weitere Stationen seiner beruflichen Laufbahn umfassen die Schichtleitung einer Produktionsstätte für feste, orale Darreichungsformen, die Betriebsleitung eines Verpackungsbetriebes sowie das Qualitätsmanagement einer CMO eines Anlagenherstellers. Herr Brett sammelte außerdem Erfahrungen im Outsourcing klinischer Prüfmuster, der Leitung einer sterilen Klinikmusterherstellung und als Auditor für Impfstoffe und Diagnostika. Seit 2015 ist er als Consultant tätig.



Richard Denk
denkrich@googlemail.com

Maschinenbautechniker
SKAN AG, Allschwil, CH

Richard Denk beschäftigt sich seit über 25 Jahren mit den Themen Hygienic Design, Containment zur Herstellung hochaktiver Substanzen, Aseptische Herstellung und Reinigungsanforderungen. Seit 2014 ist er bei der Firma SKAN AG als Senior Consultant Aseptic Processing & Containment tätig. Er entwickelte die Containment-Pyramide und gründete die Containment-Expertengruppe der ISPE DACH. Weiterhin war er der Initiator und Verantwortliche für das ISPE Containment-Handbuch (Erstveröffentlichung 2015, Neuauflage 2021).

Nach seinem Studium der Maschinenbautechnik hat Herr Denk von 1994 bis 2007 bei der Firma Hecht Technologie die Sparte Containment und Pharma/Life Science aufgebaut und geleitet. Anschließend war er dort Gesamtvertriebsleiter.

Richard Denk hat seine Expertise in viele Fachpublikationen eingebracht. Hierzu zählen neben dem ISPE Containment-Handbuch auch die ISPE Baseline Guides Volume 2 und 3 für Oral Solid Dosage Forms. Außerdem publizierte er verschiedene PDA-Paper in Bezug auf die Reinigung von nicht produktberührten Oberflächen in Isolatoren und Räumen in der aseptischen Herstellung sowie bei der Gefriertrocknung.

Herr Denk engagiert sich in zahlreichen Fachgremien und Arbeitsgruppen:

- Er ist Gründer der ISPE Special Interest Group für Robotic/Cobotic zum Thema Pharma 4.0
- Er ist Mitglied des PDA ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products)-Advisory Board, der ISO TC 198 Sterilisation and Health Care Products und der ISPE Community of Practice for Sterile Product Processing.
- Er engagiert sich im Programm-Komitee der ISPE für Biopharmazeutische und Aseptische Herstellung und im Programm-Komitee der PDA für ATMPs und Annex 1.

Darüber hinaus hält Herr Denk Vorträge zum Thema Aseptische Herstellung, Zell- und Gen-Therapie, Containment, Robotik, Reinigung und Hygienic Design.



Ing. Harald Flechl
flechlh@chello.at

Klimatechniker – Reinraumtechnik

Harald Flechl war über 35 Jahre im Reinraumanlagenbau für Pharmazie, Elektronik und Gesundheitswesen tätig. Er übernahm dabei verschiedene Funktionen in den Bereichen Planung, Umsetzung (Projektleitung) und Instandhaltung. Seine Tätigkeitsschwerpunkte waren Medienversorgung, Lüftungssysteme und Kälteanlagen.

Aktuell ist er als freiberuflicher technischer Experte im Bereich Reinraumtechnik und als Autor/Co-Autor für den GMP-BERATER tätig.

Von 2006 bis 2016 war Harald Flechl im Globalen Engineering eines Pharmaherstellers für die Bereiche HVAC+R (Heizung, Dampf, Druckluft, Lüftung, Reinraum, Kältetechnik) für Projektabwicklung, Energieoptimierung, Lebenszyklusbetrachtungen und technisches Design (interne Normung) zuständig. Zahlreiche Untersuchungen und Umsetzungen von Energieoptimierungen für Reinraumlüftungsanlagen erweitern die fachliche Expertise.

Er absolvierte zahlreiche Fortbildungen im Bereich Vertragsrecht, Klimatechnik und Qualitätssicherung, war Mitarbeiter im Österreichischen Normungsinstitut und auch als gerichtlich zertifizierter Sachverständiger tätig. Zusätzlich hielt er Vorträge zu Themen der Reinraumtechnik für Schulungen von Mitarbeitenden, Compliance, technische Umsetzungen und Lebenszyklusbetrachtungen.

Harald Flechl ist Mitglied der ÖRRG (österreichische Reinraumgesellschaft), der PDA (Parenteral Drug Association) und der ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineering).



Dr. Michael Hiob

Apotheker, Regierungspfarmaziedirektor
Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein, Kiel

Nach dem Studium und Promotion im Fachbereich Pharmazie war er im Bereich der Arzneimittelüberwachung als Laborleiter und GMP-Inspektor tätig. Heute ist er als Referent u. a. für die Aufsicht über die GMP-Überwachung zuständig.

Herr Dr. Hiob ist Mitglied der Arbeitsgruppe Arzneimittel-, Apotheken-, Transfusions- und Betäubungsmittelwesen (AG AATB) der obersten Landesgesundheitsbehörden.

Zuvor war er über zehn Jahre Leiter der Expertenfachgruppe Qualifizierung/Validierung und (Co-)Autor des Aide-Mémoires „Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle“. Darüber hinaus war er in internationalen Gremien tätig, unter anderem als Experte bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA).



Andreas Nuhn

a.nuhn@db-pharmadesign.de

Berater
GMP Beratung Nuhn, Niederneisen

Andreas Nuhn ist seit 2013 als selbstständiger Berater tätig. Seine langjährige Erfahrung nutzt er für verschiedene GMP-Compliance-Projekte, aber auch für die Vorbereitung von FDA-Audits und diverse Schulungen und Trainings. Zu seinen Spezialgebieten gehören u. a. Reinraumplanung und -betrieb sowie das Arbeiten mit Isolatoren.

Nach seinem Studium der Verfahrenstechnik und der Biotechnologie stieg Herr Nuhn schon bald in das Thema GMP-Compliance von Unternehmen ein. Auf diesem Gebiet übernahm er das Projektmanagement bei verschiedenen pharmazeutischen Herstellern und Medizinprodukteherstellern im In- und Ausland.