

1. Wo kommt Reinraumtechnik zur Anwendung?

Reinräume benutzen u.a. die Hersteller der Halbleiterindustrie und die Produzenten im Life-Science-Bereich, der im Wesentlichen den Bereich Pharma, Sterilproduktion in Laboren und Apotheken, Biotechnologie, Lebensmittel und artverwandte Bereiche umfasst. Speziell der Bereich der Herstellung von Arzneimittel und deren Wirkstoffherstellung ist durch die EU-GMP-Richtlinien und in Deutschland durch die AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungs-Verordnung) stark reglementiert. Betriebe dieser Art sind zulassungspflichtig und dürfen erst nach Erteilung einer Herstellungserlaubnis durch die Aufsichtsbehörden in Produktion gehen.

Für Betriebe der Lebensmittelindustrie gilt der IFS (International Food Standard) Version 6 vom Juli 2012 als verbindlicher Hygiene-Standard zur Beurteilung von Eigenmarkenlieferanten.

2. Was bedeutet GMP?

GMP ist die Abkürzung für **Good Manufacturing Practice**, „Gute Herstellungspraktik“. Darunter versteht man **Richtlinien zur Qualitätssicherung** der Produktion von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten. Dies betrifft Personal, Räume und Einrichtungen, Dokumentation, und eine Reihe weiterer Qualitätssicherungsmaßnahmen in diesen Branchen. Produktion und Vertrieb von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten sind genehmigungspflichtig und werden durch die Aufsichtsbehörden überwacht (Inspektoren-Audit). Bei Mängeln kann der Entzug der Herstellungserlaubnis oder das Verbot des Exports in bestimmte Länder drohen. Wesentliches **Ziel** der GMP-Maßnahmen ist der **Schutz der Produkte** vor Kontamination durch Fremdpartikel (z.B. andere Wirkstoffe; man spricht hier von Vermeidung der Cross-Contamination) und Keime (Bakterien, Schimmel, Pilze, Pyrogene).

3. Was sind die rechtlichen Grundlagen für GMP:

- Europa: **EU-GMP-Leitfaden** mit Anhängen
- Deutschland: **AMWHV** (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung)
zuständige Überwachungsbehörde: **ZAB** im Regierungspräsidium der Länder
AbBetrO vom 5.6.2012, insbesondere §35
- USA: Code of Federal Regulations (CFR) unter **21 CFR 210** und **21 CFR 211**
zuständige Behörde: **FDA** (Food and Drug Administration)

4. Was ist ein GMP-Zonenkonzept?

Abhängig von der späteren Anwendung müssen Arzneimittel in zugeordneten Hygienezonen unterschiedlicher Reinheitsklassen hergestellt werden. Man unterscheidet:

Reinraumklasse nach ISO 14644	Sonstige Bezeichnungen		Beispiele für Produktionsschritte in der jeweiligen Klasse
	EU	USA	
ISO 4.8	A	100	Aseptisches (Steriles) Herstellen und Abfüllen
ISO 5	B	1.000	Umgebungsbedingung um die Klasse A
ISO 7	C	10.000	Zubereitung von Lösungen und Abfüllung von Produkten
ISO 8	D	100.000	Zubereitung von Lösungen für anschließende Abfüllung für Sterilisation im Endbehältnis
ISO 9	„E“		Herstellung und Abfüllung nichtsteriler Lösungen und Salben
	„F“		Herstellung und Abfüllung von Oralien (Tabletten, Kapseln, usw.)

„Der EU-GMP-Leitfaden, Annex 1 beinhaltet nur die Klassen A – D.“

Je kritischer das Produkt oder der Prozess, desto niedriger die benötigte ISO-Klasse.

Für jede ISO-Klasse gelten spezifische Anforderungen an Partikel- und Keimkonzentrationen, Raumluftaufbereitung und –luftwechsel, Oberflächen von Räumen und Anlagen, Arbeitskleidung, Überwachung (Monitoring) und Dokumentation.

Der Übergang für Material und Personal zwischen Reinraum-Klassen ist nur über separate Material- und Personalschleusen zulässig; diese sind in einem GMP-konformen **Material- und Personalflußkonzept** einzuplanen. Schleusen benötigen **gegenseitige Verriegelungskonzepte** für Türen und Tore (z.B. elektrisch mit Ampelsteuerung). In Materialschleusen findet die Umwandlung (Reinigung) von Material statt, in Personalschleusen das Umkleiden, Händewaschen und Desinfizierens des Reinraumpersonals (und der Besucher).

5. Wie hoch dürfen zulässige (und nachzuweisende) max. Partikelkonzentration in der Raumluft sein:

gemessen werden die Partikelgrößen $\geq 0,5 \mu\text{m}$ und $\geq 5,0 \mu\text{m}$ in der Raumluft bei laufender Klimaanlage – und dies sowohl im Ruhezustand (keine laufende Produktion) als auch im Betriebszustand:

Reinraumklasse	Ruhezustand		Betriebszustand	
	maximal zulässige Anzahl von Partikeln / m^3 ; gleich oder größer			
	0,5 μm	5,0 μm	0,5 μm	5,0 μm
A = ISO 4.8	3.520	20	3.520	20
B = ISO 5/7	3.520	29	352.000	2.900
C = ISO 7/8	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D = ISO 8	3.520.000	29.000	nicht definiert	nicht definiert

Um diese keimarme Luft zu erzielen, sind die **Klimaanlagen der Reinnräume mit mehrfachen Filtern** unterschiedlichen Abscheidegrades ausgestattet (F9-Filter mit 95 % Abscheidegrad bis zu H14-Filter mit 99,995 % Abscheidung in Klasse A und B).

Vorgaben gibt es auch für die maximale **Konzentration von Keimen**; diese werden auf Agar-Platten als Luftkeime oder über Abklatsch von Oberflächen (Wände, Boden, Türen, Maschinen, Hände von Mitarbeitern) gesammelt, dann bebrütet und ausgezählt. Je nach GMP-Klasse sind hier ebenfalls Maximal-Grenzen einzuhalten.

6. Was ist ein Druckstufenkonzept?

Zwischen Räumen unterschiedlicher GMP-Klassen muss eine Druckdifferenz von 10 Pa durch die Klimaanlage sichergestellt werden, um bei geöffneten Türen Luftströmung aus dem unreinen in den reineren Bereich zu vermeiden. **Diese Drücke sind nur dann problemlos erzielbar, wenn der Baukörper (Wände, Decken, Fenster und Türen / Tore) „dicht“ ist.** Die Druckstufe wird i.d.R. so geregelt, dass die Zuluft konstant gehalten und die Abluft über Volumenstromregler so gesteuert wird, dass die entsprechende Druckdifferenz gehalten wird.

7. Was sind Luftwechselraten?

Um vorhandene Partikel und Keime in den Reinnräumen zu minimieren, sind zusätzlich bestimmte **Luftwechselzahlen** in Reinnräumen erforderlich (jedoch nicht mehr explizit vorgeschrieben. Entscheidend ist, die Vorgaben für Partikel und Keime und Erholzeiten < 20 Minuten in den Reinnräumen einzuhalten); diese Luftwechselzahl sagt aus, wie oft pro Stunde die Luftmenge in einem Reinnraum durch die Klimaanlage erneuert wird. Für Reinnräume nach GMP gelten nachfolgende Empfehlungen:

Reinraumklasse	ISO 5 / GMP B	ISO 7 / GMP C	ISO 8 / 100.000 / GMP D
Luftströmungsart	Turbulente Verdünnungs- oder Mischströmung		
Luftwechsel / h	30 - 70 fach	25 – 40 fach	10 – 20 fach (Empfehlung)

Die Zu- und Abluftführung ist so zu planen, dass optimale Raumdurchströmung von Zu- zu Abluft erzielt wird; in höherwertigen Reinräumen ist daher weitgehende bodennahe Abluft erforderlich. Die Luftführung kann mit einer Strömungsvisualisierung (Nebelgenerator) überprüft werden.

8. Welche generellen GMP-Anforderungen an Bauelemente (Wände, Decke, Boden, Türen, Tore usw.) im Reinraum bestehen?

Glatt, ohne Risse, keine Partikel abgebend, **leicht zu reinigen und zu desinfizieren**, beständig gegen Reinigungs- und Desinfektionsmittel und gegen die im Betrieb eingesetzten Stoffe; möglichst **flächenbündige** Übergänge zwischen Elementen (gilt auch für Fenster und Zargen); keine versteckten oder unzugänglichen **Hohlstellen**.

Das bedeutet:

Keine Kanten, Vorsprünge und Nischen in und auf denen sich Staub ablagern kann; horizontale Flächen möglichst vermeiden; Boden-/Wandübergang durch Hohlkehle; sonstige Übergänge verfugt durch Reinraumsilikon oder Acryl; Verwendung möglichst geprüfter und reinraumgeeigneter Komponenten; Bodenabläufe grundsätzlich verschließbar; Holz möglichst zu vermeiden (Keimwachstum); ausreichend Inspektionsöffnungen; Hygienic Design berücksichtigen (schlecht zu reinigen sind z.B. Imbusschrauben); Heizung i.d.R. nur über Klimaanlage; Steckdosen und EDV-Anschlüsse luftdicht und mit Staubschutzdeckeln, usw.

Produktberührende Oberflächen sind i.d.R. aus Edelstahl mit max. Rauhtiefe $\leq 0,8 \mu\text{m}$.

9. Was ist Reinraum-Monitoring?

Die geforderten Vorgaben für Reinräume müssen kontinuierlich oder regelmäßig wiederkehrend mit kalibrierten Messinstrumenten gemessen werden. Diese Methoden und zulässigen Messgeräte sind in den GMP-Richtlinien und der ISO EN 14644 -3 sowie der VDI 2083 festgelegt.

Folgende Parameter müssen i.d.R. geprüft und dokumentiert werden:

- Zuluftvolumen und Ermittlung der Luftwechselrate
- Zuluftgeschwindigkeit in Räumen / Bereichen der Klasse A
- Messung der Partikelkonzentration in der Raumluft
 - + kontinuierliche Messungen für Zone A gefordert und für Zone B stark empfohlen
 - + regelmäßig wiederkehrende Messungen in Zone C (stündlich - monatlich) und D (täglich - jährlich)
- Prüfung des Raum-Differenzdrucks zu angrenzenden Räumen oder zur Atmosphäre
- Leckprüfung am eingebauten Filtersystem (Filterintegrationstest)
- Dichtsitzprüfung des Filters
- Prüfung der Luftströmungsrichtung und Sichtbarmachung der Strömung
- Prüfung der Raumtemperatur und der relativen Raumfeuchte
- Prüfung der Erholzeit
- Prüfung der Beleuchtungsstärke
- Prüfung der Konzentration an Luftkeimen
- Prüfung der mikrobiellen Konzentration an ausgewählten Messpunkten und auf allgemeine und spezielle Keime auf Oberflächen

10. In welchen Frequenzen sind Reinraum-Requalifizierungen durchzuführen?

Beispiele aus der Praxis für geforderte Tests und max. zulässigen Requalifizierungsfrequenzen sind nachfolgend dargestellt:

Art der Prüfung	Requalifizierungsfrequenzen		
	1 - 6 Monate	6 - 12 Monate	24 Monate und länger
Konzentration luftgetragener Partikel	(Klasse A kontinuierlich) Klasse B at rest	Klasse B in operation Klassen C und D at rest	
Luftgeschwindigkeit		Klasse A at rest	Klassen B - D fakultativ
Luftvolumenstrom Luftwechselrate		Klasse A at rest	Klassen B - D fakultativ
Raumdruckdifferenz	Klassen A - D kontinuierlich	Klassen A - D at rest, falls nicht kontinuierlich	
Filter-Leckageprüfung		Klassen A und B at rest	Klassen C und D at rest
Temperatur und r.F.		Alle Klassen fakultativ	
Erholzeit	Klassen A und B at rest	Klassen C und D at rest	
Strömungsvisualisierung			Alle Klassen fakultativ

Die zulässigen maximalen Requalifizierungsintervalle und erforderlichen -tests sind prozess- und risikobasiert und daher mit der zuständigen Aufsichtsbehörde abzustimmen.

11. Was beinhaltet GMP-konforme Dokumentation und Qualifizierung:

Reinräume und Anlagen nach GMP müssen qualifiziert, Reinraumprozesse validiert werden. Die Qualifizierung erfolgt i.d.R. nach dem **V-Modell**. Qualifizierung ist der **dokumentierte Nachweis**, dass die Anlage für den vorgesehenen Zweck geeignet ist. Es gibt folgende Stufen:

- **Lastenheft** (URS user requirement specification): beschreibt die Nutzeranforderungen. Lastenheft wird durch Nutzer erstellt. Erkenntnisse aus der Risikoanalyse sollen in die Anforderungen des Lastenheftes einfließen.
- **Pflichtenheft** (FSD functional specification document) beschreibt wie die Anforderung aus dem Lastenheft gelöst wird. Pflichtenheft wird durch Lieferanten erstellt.
- **Risikoanalyse** (risc assessment) ist eine Methode, Gefahren für Bediener und Produkt aufzufinden und durch frühzeitige Gegenmaßnahmen zu unterbinden; z.B. FMEA, HAZOP, HACCP. Die Risikoanalyse auf der Basis detaillierter Prozessabläufe ist das wesentliche Tool, um die Hauptgefahren der Prozesse zu identifizieren, zu bewerten und gezielte Gegenmaßnahmen zu treffen.
- **Qualifizierungs- und Validierungsmasterpläne** beschreiben Vorgehen und Organisation bei Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen. Jede Qualifizierungsstufe läuft nach dem Schema „Plan, Report und Bericht“; die nächste Stufe beginnt erst, wenn der Bericht der vorhergehenden Stufe freigegeben ist.
- **Design Qualifizierung (DQ)**: dokumentierter Nachweis der GMP-Konformität der Planung und Lieferdokumente.
- **Installations-Qualifizierung (IQ)**: dokumentierter Nachweis der richtigen Installation.
- **Funktions-Qualifizierung (OQ)**: dokumentierter Nachweis des richtigen Funktionierens.
- **Leistungs-Qualifizierung (PQ)**: dokumentierter Nachweis der geforderten Leistung.
- **Kalibrierung**: dokumentierter Nachweis, dass Messinstrumente „richtig“ arbeiten.
- **Justierung**: Nachstellen von Messinstrumenten auf den richtigen Wert.
- **Wartung**: GMP-Forderung, um die Funktionsfähigkeit von GMP-relevanten Anlagen zu gewährleisten.

- **Prozessvalidierung:** dokumentierter Nachweis, dass der vorgesehene Prozess zu reproduzierbar sicheren Ergebnissen führt.
- **Reinigungsvalidierung:** dokumentierter Nachweis, dass das vorgesehene Reinigungsverfahren zu analytisch „sauberen“ Ergebnissen führt.

12. Was sind SOPs?

SOP steht für **Standard Operating Procedure** (Arbeitsanweisung). Alle Maßnahmen wie Herstellungsprozesse, Qualitätskontrollmethoden, Bedienungsanweisungen, Reinigungsanweisungen, usw. in einem GMP-Betrieb sind in Form interner SOPs zu beschreiben und die Mitarbeiter danach zu schulen. SOPs werden mit der Freigabe durch den Herstellungsleiter oder Qualitätskontrollleiter gültig.

13. Was sind Akzeptanzkriterien, Warn- und Aktionslevel?

Akzeptanzkriterien im Sinn von GMP sind messbare Größen, die im Zuge der Qualifizierung und des Monitorings erreicht werden müssen um sicherzustellen, dass Prozesse in sicherer Umgebung ablaufen. Zur weiteren Sicherung der Prozesse werden Warn- und Aktionslevel nach statistischen Methoden festgelegt, bei deren Erreichen bestimmte Aktionen ausgelöst werden.

Beispiel für Überwachung des Differenzdruckes eines Reinraumes:

Akzeptanzkriterium:	15 ± 5 Pa Druckunterschied zu Nachbarraum; damit sind Drücke zwischen 10 und 20 Pa akzeptiert
Warnlevel:	z.B.: Mittelwert der Messergebnisse ± 2 x Standardabweichung oder: Unterschreiten von 10 Pa oder Überschreiten von 20 Pa für länger als z.B. 5 Minuten. Maßnahme: Prüfen, ob Türen geschlossen sind bzw. Systemstörung des Monitorings vorliegt.
Aktionslevel:	z.B. Mittelwert der Messergebnisse ± 3 x Standardabweichung oder: Unterschreiten von 10 Pa oder Überschreiten von 20 Pa für länger als z.B. 10 Minuten. Maßnahme: Alarm und prüfen, ob Klimaanlage funktioniert.