

**pharma technologie**

---

**journal**

# Gute Hygiene Praxis

Hygiene · Reinigung · Monitoring

3., überarbeitete und erweiterte Auflage 2019

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

### **Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

ISBN 978-3-87193-465-0

© 2005–2019 ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie Übersetzung in andere Sprachen, behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren, einschließlich elektronischer Datenträger) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols © nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ECV · Editio Cantor Verlag im Internet unter [www.ecv.de](http://www.ecv.de)

Satz: rdz GmbH, St. Augustin

Druck: Druckerei & Verlag Steinmeier GmbH & Co. KG, Deiningen

ISSN 0931-9700

# Vorwort

Bei der Herstellung von kritischen Produkten wie Pharmazeutika, Medizinprodukten, Kosmetika und deren Wirk- und Hilfsstoffen ist eine hohe und v. a. gleichbleibende Produktqualität essenziell. Ein durchdachtes und den jeweiligen Produkten und Betrieben angepasstes Hygienemanagement und dessen Überwachung sind ein wichtiger Baustein des Qualitätsmanagements, um die gesetzlich geforderten Qualitätsstandards zu erreichen.

Ein Blick in die Inspektionsberichte der Aufsichtsbehörden zeigt, dass Hygienefehler noch immer einen bedeutenden Teil der dokumentierten Abweichungen darstellen. Zusammen mit anderen Faktoren, wie z. B. der Weiterentwicklung von Analyse- und Überwachungsmethoden oder der zunehmenden Zahl biologischer Wirkstoffe und Arzneimittel, führt dies zu regelmäßigen Anpassungen der gültigen behördlichen Richtlinien. Diesen Veränderungen in den Vorgaben und in der Praxis muss auch in Publikationen wie dem *pharma technologie journal* Rechnung getragen werden.

Die vorliegende 3., überarbeitete und erweiterte Ausgabe des *ptj Gute Hygiene Praxis* bietet einen Überblick über die verschiedenen relevanten Aspekte der betrieblichen Hygiene, die behördlichen Anforderungen und das Monitoring, welche für die Erstellung und Implementierung eines GMP-gerechten Hygienemanagements von maßgeblicher Bedeutung sind.

Um die aktuellen Änderungen der Regularien, z. B. des Annex 1 des GMP-Leitfadens, und die Entwicklung von verwendeten Systemen und Technologien zu berücksichtigen, wurden in dieser Ausgabe Kapitel zu Personalhygiene und -schulung im Reinraum, zu Einmalartikeln und zu wiederverwendbaren Materialien und Utensilien ergänzt. Auch die beiden Kapitel zum Monitoring von Räumen, Personal und Wasser wurden unter Berücksichtigung des aktuellen Standes von Wissenschaft und Technik ergänzt und überarbeitet.

In der jetzt vorliegenden Form bietet das *ptj Gute Hygiene Praxis* für alle für die betriebliche Hygiene verantwortlichen Personen aus den Bereichen Qualitätssicherung und -kontrolle, z. B. Hygienebeauftragte oder Hygienefachkräfte, einen umfassenden Leitfaden bei der Erstellung und Umsetzung eines funktionalen Hygienemanagementsystems.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des *pharma technologie journals* wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

**Dipl.-Ing. Eberhard Münch**

*vorm. Albrecht GmbH, Langen*

**Dr. Heinrich Prinz**

*PDM-Consulting, Groß-Zimmern*

**Dr. Wolfgang Schumacher**

*vorm. F. Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz)*

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe *pharma technologie journal* werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das *pharma technologie journal* wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben. Mit der Ausgabe „Aktuelle Aspekte der Pharma-Technik“ (1999) ging die Betreuung der Schriftenreihe in ständiger Abstimmung sowohl mit dem Herausgeber als auch mit dem wissenschaftlichen Beirat zum ECV Editio Cantor Verlag nach Aulendorf.

Das *pharma technologie journal* wird in unregelmäßigen Abständen weitergeführt.

CONCEPT HEIDELBERG  
Rischerstraße 8  
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440  
Fax: +49 (0)6221-844 484  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
Internet: [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

# Inhalt

Vorwort ..... 5

## Einleitung

Daniel Müller                      Hygiene im Pharmabetrieb ..... 10

## Hygiene

Axel H. Schroeder,  
Gero Beckmann                      Grundlagen der Personalhygiene und  
-schulung für den Reinraum ..... 30

Carsten Moschner                      Reinraumverbrauchsgüter ..... 40

Jörg Mesenich,  
Falk Heim                              Anforderungen an textile Reinraumbekleidung  
und deren Aufbereitung ..... 59

## Reinigung

Thomas Kamps                      Grundlagen und Anwendung von Reinigungs-  
und Desinfektionsverfahren ..... 70

Michael Maintok,  
Michael Traub                      WIP/CIP und geschlossene Anlagensysteme  
im pharmazeutischen Feststoffbereich ..... 80

Susanne Dutly Baur                      Reinigung von Betriebsräumen als  
Einflussfaktor auf das Reinraumprodukt ..... 94

Margarete Witt-Mäckel,  
Dietmar Pfennig                      Wischsysteme für den Einsatz im  
Reinraum ..... 102

Margarete Witt-Mäckel                      Kriterien zur Auswahl von Desinfektionsmitteln  
für Flächen und Personal ..... 113

Anastasija Schlicht                      Validierung von Desinfektionsmitteln im  
pharmazeutischen Umfeld ..... 124

## Monitoring

Marcel Goverde                      Mikrobiologisches Monitoring:  
Luft, Oberflächen, Personal ..... 146

Hans-Joachim Anders	Mikrobiologisches Monitoring: pharmazeutisches Wasser .....	228
---------------------	--	-----

## **Anhang**

Autorenverzeichnis .....	276
Inserentenverzeichnis .....	278

# Einleitung

► *Hygiene im Pharmabetrieb*

### Zusammenfassung

Die Hygiene ist für einen Pharmabetrieb ein zentrales Thema, wenn die Produktion qualitativ hochwertiger Arzneimittel gewährleistet werden soll. Dies gilt natürlich im Besonderen für die Herstellung von sterilen Arzneiformen. In behördlichen GMP-Inspektionen darf der Themenbereich Hygiene im Pharmabetrieb daher nicht fehlen.

Der Artikel gibt einen Überblick über die Anforderungen an die hygienerelevanten Bereiche der Pharmaproduktion: die Produktionsumgebung (Hygienezonen, Reinräume, Ausrüstung, Hilfsmittel), das Personal (Verhalten, Bekleidung, Gesundheit) und die Prozesse (offen, geschlossen). Es wird aber auch die behördliche Erwartungshaltung an die Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen sowie die begleitenden Umgebungskontrollen (Monitoring) dargestellt. Zuletzt werden Hinweise zu den Dokumentationspflichten gegeben, denn auch die Hygienemaßnahmen müssen plausibel und nachvollziehbar schriftlich erfasst sein.

### Abstract

#### *Hygiene in pharmaceutical industry*

Hygiene is one of the major topics for a pharmaceutical manufacturer, in order to produce and deliver medicinal products of high quality. Especially for sterile manufacture a high level of hygiene in pharmaceutical production is necessary. Thus, the topic hygiene is a major part of GMP inspections by competent health authorities.

The article gives an GMP inspector's view on all relevant topics related with hygienic manufacture of pharmaceutical drug products: premises and equipment (hygienic facilities, cleanrooms, equipment & devices), personnel (behavior, gowning, health status) and processes (open, closed). The regulatory requirements for cleaning- & disinfection methods as well as for environmental monitoring are mentioned. At last, importance for keeping traceable documentation is discussed – for documentation requirements apply as well to hygienic measures in pharmaceutical production.

**Key words** Hygiene · Reinigung und Desinfektion · Personal · Reinräume · Umgebungsmonitoring · Pharmazeutische Produktion



# 1. Einführung

Bereits Rudolf Völler führte mit seinem Beitrag in der Voraufgabe dieses *pharma technologie journals* 2008 in dieses Thema ein [1]. Weder die Aussage, dass Hygiene im Pharmabetrieb eines der zentralen Themen ist, noch die Tatsache, dass der Mensch und das Wasser (bzw. die Feuchtigkeit) die meisten hygienischen Probleme bei der Arzneimittelherstellung hervorbringen sind wirklich neu.

Daher sind viele der heutigen Maßnahmen zur Vermeidung hygienischer Probleme bei der Arzneimittelherstellung eng mit dem menschlichen Verhalten und dem menschlichen Körper als Träger von Keimen verknüpft. Zu diesen Maßnahmen zählen das Training von hygienischem Verhalten und das Tragen von Schutzkleidung.

Der Mensch (Produktionspersonal) ist aber nicht die einzige Quelle „hygienischen Unheils“. Sowohl die Produktionsumgebung (Räume, Ausrüstung, Medien), die Ausgangsstoffe und Packmittel (Inhaltsstoffe, Verpackung) als auch der Herstellungsprozess selbst haben einen Einfluss auf die mikrobiologische Qualität des finalen Arzneimittels.

Neben dem klassischen Bereich der „Unhygiene“ durch Mikroorganismen (Bakterien, Viren, Prionen usw.) darf der Bereich nicht vergessen werden, der volkstümlich eher als *Reinheit* bezeichnet wird: die Abwesenheit von im Produkt nicht erwünschten Substanzen. Dies können chemische Verunreinigungen aus der Herstellung sein, eingeschleppt durch Ausgangsstoffe oder Medien. Aber auch Inhaltsstoffe von Vorgängerchargen, die nicht ausreichend von den Produktionsanlagen abgereinigt wurden. Insbesondere dann, wenn es sich um Produkte mit hochpotenten Wirkstoffen oder Substanzen mit allergisierendem Potenzial handelt, ist eine gute Reinigung entscheidend für die Qualität der finalen Arzneimittel.

Von *nur* im Herstellungsprozess verwendeten Materialien können ebenfalls chemische Verunreinigungen stammen. Hierzu zählen z. B. die sog. Leachables aus kunststoffbasierten Einmalartikeln (single-use systems), die im Herstellungsprozess über eine gewisse Zeit Produktkontakt haben. Während dieser Kontaktzeit können chemische Substanzen vom Kunststoff in das Produkt migrieren.

Maßnahmen gegen eine Verunreinigung der finalen Arzneimittel sind vielfach Vorbeugungsmaßnahmen (z. B. Zonenkonzept mit Schleusen, geschlossene Produktionsanlagen, Schutzkleidung, Gesundheitsüberwachung), aber auch Vernichtungsmaßnahmen (z. B. Reinigung und Desinfektion, Dekontamination oder Sterilisation von Equipment).

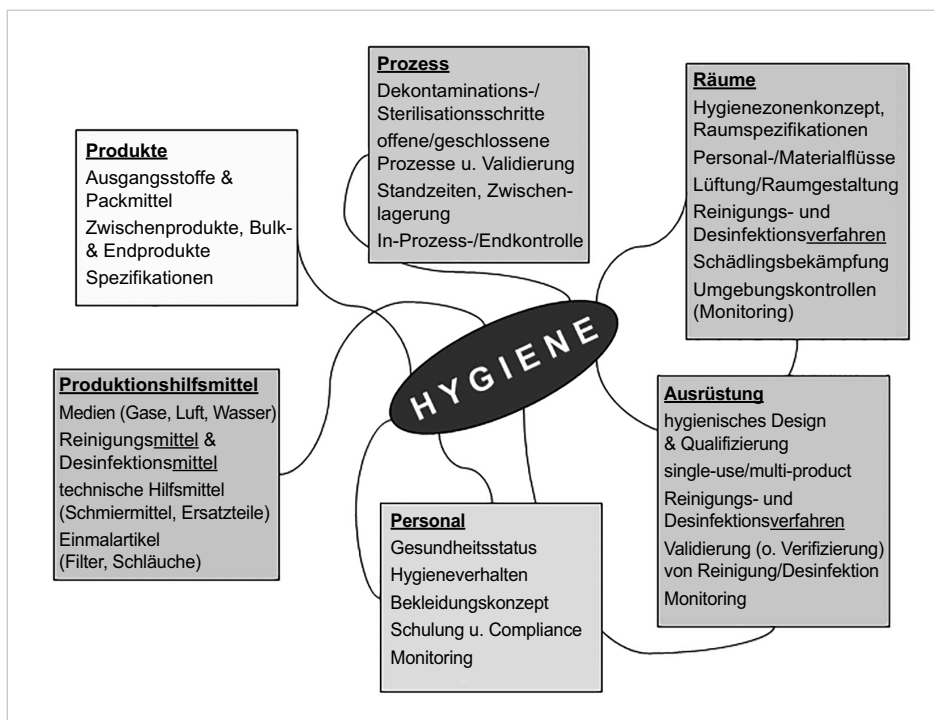
In diesem PTJ findet der Leser zu den wichtigsten in Abb. 1 aufgeführten Themen eine Hilfestellung von Experten dieser Bereiche.

AMWHV § 6 Hygienemaßnahmen [2]

(1) **Betriebsräume** und ihre **Ausrüstungen** müssen **regelmäßig gereinigt** und, soweit erforderlich, **desinfiziert** oder **sterilisiert** werden. Es soll nach einem schriftlichen oder elektronischen **Hygieneplan** verfahren werden, in dem insbesondere

1. die Häufigkeit der Maßnahmen,
2. die durchzuführenden Reinigungs-, Desinfektions- oder Sterilisationsverfahren und die zu verwendenden Geräte und Hilfsmittel,

3. sofern zutreffend, die Art und Weise der Probenahme für die Überprüfung der Effektivität der Maßnahmen und
4. die mit der Aufsicht betrauten Personen
- festgelegt sind. Die **Wirksamkeit** von Reinigungs- und Sterilisationsverfahren ist zu **validieren**, soweit es das Herstellungsverfahren oder das Produkt erfordert.
- (2) Unbeschadet des Hygieneplans nach Abs. 1 müssen schriftliche oder elektronische **Hygieneprogramme** vorhanden sein, die den durchzuführenden Tätigkeiten angepasst sind. Sie sollen insbesondere Vorschriften zur **Gesundheit**, über **hygienisches Verhalten** und zur **Schutzkleidung** des Personals enthalten.



**Abb. 1.** Bereiche der Pharmaproduktion, in denen Hygiene einen deutlichen Einfluss auf die Qualität des Endprodukts Arzneimittel hat.

## 2. Personal

Das Personal, das in den Reinräumen der Pharmaproduktion arbeitet, stellt die größte Gefahr für eine mikrobiologische Kontamination von Produktionsumgebung und Produkten dar. Daher wird in allen Regularien der Ausbildung, Schulung und Überwachung des Produktionspersonals besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Folgende Themenbereiche sind für das Personal wichtig:

1. hygienisches Verhalten
2. Schutzbekleidung
3. Gesundheitsüberwachung
4. Schulung

## 2.1 Hygienisches Verhalten

Zum hygienischen Verhalten des Produktionspersonals sind allgemeine Anforderungen in beiden Teilen des EU-GMP-Leitfadens vertreten (z. B. Teil I, Nr. 2.19–2.20 [3] oder Teil II, Nr. 3.22–3.23 [4]). Jedoch sind dies nur grundlegende Regeln, die heutzutage in praktisch jedem Betrieb umgesetzt sind (z. B. nicht Rauchen, kein Essen oder Trinken, keine dekorative Kosmetik).

In der Produktion von sterilen Arzneimitteln sind es die speziell prozessbezogenen Abläufe und Handgriffe, die ein gutes aseptisches Verhalten bedingen. Ein allgemeingültiges Beispiel ist, möglichst keine Handgriffe über offenen Primärpackmitteln auszuführen. Hier sind die pharmazeutischen Unternehmen gefordert, ihre Prozesse zu bewerten und zu optimieren. Der Entwurf des revidierten Annex 1 [6] unterstützt dies durch die Betonung der geforderten *Contamination Control Strategy*.

## 2.2 Schutzbekleidung

Eine gute Schutzbekleidung des Produktionspersonals ist eine wirksame Maßnahme, um den *mikrobiologischen Risikofaktor Mensch* so gut wie möglich zu beherrschen. Dabei geht es – aus GMP-Sicht – um den Schutz der hergestellten Arzneimittel oder Wirkstoffe vor der *Kontaminationsquelle Mitarbeiter*.

Die Bekleidung sollte den Reinraumklassen angepasst sein (Annex 1, Nr. 43 [5]), die menschlichen Hautpartikel oder Haare effizient zurückhalten und selbst keine Kontaminationsquelle sein (z. B. für Partikel).

In der aseptischen Sterilherstellung ist eine Validierung der Einkleideprozedur üblich, die für jeden Mitarbeiter durchzuführen ist, bevor dieser in der Routineproduktion im Reinraum (Klassen A/B) eingesetzt werden darf.

Mit der üblichen Reinraumschutzkleidung zum Zwecke des Produktschutzes darf nicht die sog. persönliche Schutzausrüstung (PSA) verwechselt werden, die bei der Herstellung von hochpotenten Wirkstoffen oder Arzneimitteln zum Einsatz kommt. Hier steht der Personenschutz (Schutz der Mitarbeiter vor geringsten Mengen des hochwirksamen Produkts) im Vordergrund, nicht der Produktschutz. Letztlich dient die PSA aber beidem.

Im Zusammenhang mit der Schutzbekleidung darf auch die Auswahl (Materialien, Kleidungsstypen) und die Aufbereitung (Waschen, Desinfizieren, ggf. Sterilisieren inkl. Verpackung für Transport & Lagerung) nicht vergessen werden. Für Beschaffung, Aufbereitung, Austausch und Lieferung von Reinraumbekleidung gibt es für die Pharmaunternehmen heutzutage gute Angebote von spezialisierten Dienstleistern, die als Lieferanten qualitätsbeeinflussender Waren natürlich qualifiziert werden müssen.

## 2.3 Gesundheitsüberwachung

Mitarbeiter, die krank zur Arbeit erscheinen, stellen in der Arzneimittelherstellung ein mikrobiologisches Problem dar. Aus diesem Grund ist eine Überwachung des Gesundheitszustands der Mitarbeiter Pflicht des pharmazeutischen Herstellers.

Eine Eingangsuntersuchung für neue Produktionsmitarbeiter (durch den Betriebsarzt), eine Meldepflicht im Krankheitsfall sowie bei Rückkehr von Fernreisen reduzieren die Gefahr, erkrankte Mitarbeiter in den Reinräumen einzusetzen. Die Zusammenstellung der Untersuchungen ist ebenfalls Aufgabe des Betriebsarztes, der dazu die betrieblichen Gegebenheiten kennen und bewerten muss. Hilfe-

stellung geben z. B. Dokumente aus der Arbeitsmedizin, z. B. die Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge [7] oder die Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) [8], die für die biotechnologische Produktion gelten. Diese dienen jedoch primär dem Arbeiterschutzes. Auch im Bereich der Lebensmittelüberwachung (§§ 42–43 Infektionsschutzgesetz [28]) lassen sich Anregungen finden, z. B. zum korrekten Verhalten im Erkrankungsfall, die in *Belehrungen* den Mitarbeitern geschult werden müssen [29].

Ein gutes Betriebsklima ist unabdingbar, damit sich Produktionsmitarbeiter im Krankheitsfall ihren Vorgesetzten oder dem Betriebsarzt anvertrauen. Tun Sie dies nicht, ist das ein nicht kalkulierbares Risiko für die Produkte und letztlich auch für das pharmazeutische Unternehmen! Es drohen Produktrückruf und Imageverlust.

## 2.4 Schulung und Training

Eine grundlegende, initiale Einweisung und eine fortlaufende, motivierende Schulung der Mitarbeiter sind Voraussetzungen, um ein hygieneverträgliches Personalverhalten zu bekommen. Dieses wiederum trägt zu einer saubereren Produktionsumgebung mit geringer Kontaminationsgefahr für die Produkte bei.

Die oft aufwendigen Verhaltens- und Bekleidungsregeln sowie die in den persönlichen Bereich hineinreichende Gesundheitsüberwachung müssen überzeugend geschult und von den Anwendern mit Herz und Verstand akzeptiert werden, will man eine möglichst fehlerfreie Umsetzung erreichen. Erst wenn die relevanten Hygienethemen (Verhalten, Bekleidung, Gesundheit) durch anschauliche, überzeugende Schulungseinheiten von den Produktionsmitarbeitern verstanden, akzeptiert und verinnerlicht wurden, ist der Grundstein für das Gelingen einer keimarmen Pharmaproduktion gelegt.

Weiterführende Informationen zum Thema Bekleidung im Beitrag Mesenich/Heim: Anforderungen an textile Reinraumbekleidung und deren Aufbereitung, S. 59 sowie zum Thema Personalverhalten im Beitrag Schroeder/Beckmann: Grundlagen der Personalhygiene und -schulung im Reinraum, S. 30.

### Einschlägige Regularien – Personal

- AMWHV §§ 3 und 6 (2) [2], EU-GMP, Teil I, Nr. 2.15, 2.18, Annex 1 Nr. 40–45 [3]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 2.15, 2.19–2.22, Annex 1 Nr. 36, 38–45 [3]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 2.15–2.17, Annex 1 Nr. 37, 39 [3]
- AMWHV § 4 (1) [2], EU-GMP, Teil I, Nr. 2.10–2.14 [3]
- Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe (TRBA) [8]
- Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) [7]

FDA Aseptic Guide [11]

### **Chapter V. Personnel training, qualification, & monitoring**

#### **A. Personnel**

*A well-designed, maintained, and operated aseptic process **minimizes personnel intervention**. [...] Appropriate **training** should be conducted before an individual is permitted to enter the aseptic manufacturing area. Fundamental training topics should include [...] some of the **techniques** aimed at maintaining sterility [...]:*

- *Contact sterile materials only with sterile instruments [...]*
- *Move slowly and deliberately [...]*
- *Keep the entire body out of the path of unidirectional airflow [...]*
- *Approach a necessary manipulation in a manner that does not compromise sterility of the product [...]*
- *Maintain Proper Gown Control*

### 3. Produktionsumgebung

#### 3.1 Reinräume

Nach EU-GMP-Leitfaden, Kapitel 3, Nr. 7 [3] sind die Reinräume logisch den Prozessabläufen anzupassen. Dies gilt für die Anordnung ebenso wie die Ausgestaltung der Produktionsräume. Alle Betriebsräume müssen die notwendigen Reinheitsgrade aufweisen. Generell müssen die Produktionsräume samt Ausrüstung vor der GMP-Nutzung erfolgreich qualifiziert werden (§ 5 AMWHV [2], [9]).

##### 3.1.1 Hygienezonen (Reinraumklassen), Material- und Personalflüsse

Basis für ein funktionierendes Reinigungs- und Desinfektionsregime ist ein logisch auf die einzelnen Prozessschritte abgestimmtes Zonenkonzept (Hygienezonen, Reinraumklassen). Die Forderung nach Reinheitszonen, die über entsprechende Übergänge (Schleusen für Personal und Material) miteinander verbunden sind, ist dabei das Grundprinzip. Dies gilt für alle Bereiche der Arzneimittelherstellung, insbesondere aber für die Herstellung steriler Arzneiformen [5].

Raumpläne, in denen diese Hygienezonen, Material- und Personalflüsse sowie die Druckverhältnisse eingezeichnet sind, helfen dabei, die Gefahr der (Kreuz-) Kontamination für die Produkte zu bewerten und dienen praktisch bei jeder Behördeninspektion als Orientierung.

International richtet sich die Klassifizierung von Reinräumen, die nicht nur in der Pharmaindustrie benötigt werden, nach den Normen DIN EN ISO 14644-1:2015, 14644-2:2015 und 14644-3:2016 [10]. Im EU-Raum gilt der Annex 1 [5] mit seinen Vorgaben für die Sterilproduktion, im amerikanischen Raum der sog. FDA Aseptic Guide [11]. Für nicht sterile Arzneimittel geben die offiziellen Regularien bisher keine Anforderungen an bestimmte Reinraumklassen. Veröffentlichungen von Experten können hier Anregungen geben, welche Reinraumqualitäten bei der Herstellung von festen, flüssigen oder halbfesten Arzneiformen üblich sind [12–15].

Die Spezifikation der Reinraumklassen in Annex 1 umfasst nicht nur die Oberflächen im Produktionsraum und das Produktionspersonal, sondern auch die Raumluft. So sind die mikrobiologischen Grenzwerte (koloniebildende Einheiten, KBE oder cfu) und die Limits zu luftgetragenen Partikeln zugleich Anforderungen an die raumlufttechnische Anlage und deren Güte der Luftaufbereitung.

Im Bereich der aseptischen Herstellung von Arzneimitteln mittels Isolatoren verschmelzen Reinraum und Ausrüstung. Isolatoren stellen eine sehr reine Produktionsumgebung dar, die gegen den rückwärtigen Produktionsraum streng abgetrennt ist. Sie sind Ausrüstung und Produktionsumgebung zugleich.

Für eine normale aseptische Arzneimittelherstellung werden Steril-Isolatoren eingesetzt. Sie dienen dem Produktschutz und sind häufig in Betrieben anzutreffen, die große Chargen aseptisch produzieren (z. B. Impfstoffe). Daneben werden sog. Containment-Isolatoren eingesetzt. Diese dienen vorrangig dem Personenschutz, schützen gleichzeitig aber auch das Produkt. Sie sind v. a. in der Herstellung von Arzneimitteln zu finden, die hochwirksame Substanzen als Wirkstoff(e) enthalten.

### **3.1.2 Schädlingsbekämpfung**

An den Übergängen von Außen- zu Produktionsbereichen muss ebenfalls ein Zonenübergang geschaffen werden, inkl. eines *Zutrittsschutzes*. In Lagern und an Stellen, an denen Produktionsbereiche an die Außenwelt (unreine Bereiche, schwarze Zone) angrenzen, begleiten daher Schädlingsbekämpfungsmaßnahmen die o. g. Zonenkonzepte. Solche Maßnahmen gegen potenziell auftretende Schädlinge sind auch für die Betriebskantine Pflicht.

Der geregelte Zutritt zu Produktionsräumen (sog. Zutrittsschutz, vgl. EU-GMP-Leitfaden, Teil I, Kapitel 3 [3]) ist – unkonventionell betrachtet – die logische Ausweitung der Maßnahmen gegen das Eindringen von Tieren auf die ubiquitäre zweibeinige Lebensform Mensch.

### **3.1.3 Raumausgestaltung**

Die hygienisch korrekte Ausgestaltung der Produktionsumgebung (Reinräume) ist ein weiterer Baustein für qualitativ hochwertige und mikrobiell einwandfreie Produkte. Hier zählen z. B. leicht zu reinigende bzw. zu desinfizierende Oberflächenstrukturen und Fugenfreiheit zu den klassischen Anforderungen praktisch aller Regularien. Ebenso das Prinzip, dass bei Handhabung vom offenen Produkt besondere Vorsicht geboten ist und zusätzliche Schutzmaßnahmen notwendig werden (z. B. Einwaagekabinen).

Allgemeine Anforderungen an Produktionsbereiche der Pharmaindustrie finden sich im EU-GMP-Leitfaden, Teil I, Kapitel 3 [3].

### **3.1.4 Desinfektion der Reinräume**

Zusammen mit den baulichen Voraussetzungen (hygienische Raumausgestaltung) gewährleisten die Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen (gemäß AMWHV [2] *Hygieneplan* genannt) die Produktqualität, insbesondere in mikrobieller Hinsicht.

Für den Erfolg einer Desinfektion entscheidend ist, dass zuvor eine Reinigung durchgeführt wird. Durch das mechanische Abtragen von Schmutz wird die anschließende Desinfektion um ein Vielfaches effektiver. Der neue Entwurf des Annex 1 stellt dies klar [6, dort Nr. 5.31].

In der Sterilproduktion muss die Effektivität der Oberflächendesinfektion in den Reinräumen sogar über eine sog. Validierung der Desinfektionsprozesse (entspricht einer Leistungsqualifizierung der Desinfektionsmittel) nachgewiesen werden [6,11,16,17].

### **3.1.5 Umgebungskontrollen**

Die produktionsbegleitenden Umgebungskontrollen sind eine fortlaufende Überwachung der Raumqualität und damit eine indirekte Überprüfung der Effektivität

aller Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen im Pharmabetrieb (Kap. 3.3, S. 20).

Weiterführende Informationen zur Reinigung und Desinfektion von Betriebsräumen finden sich im Beitrag Dutly Baur: Reinigung von Betriebsräumen als Einflussfaktor auf das Reinraumprodukt, S. 94 und zu Umgebungskontrollen im Beitrag Goverde: Mikrobiologisches Monitoring: Luft, Oberflächen, Personal, S. 146.

#### **Einschlägige Regularien – Reinräume**

- AMWHV §§ 3, 5, 6 und 10 [2]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 3.1–3.5, 3.6–3.17, 3.22 [3]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 3.7, 3.30–3.32 [3]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 1–3, 4–7, 46–55 [3], DIN EN ISO 14644: Teil 1–3 und 7 [10]
- Annex 1, Nr. 61, 62 [5], United States Pharmacopeia <1072> [17], PIC/S PI 007-6 Nr. 9.3.1.1, 9.4.1–9.4.3 [16]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 2.9, 4.29, 5.43, 6.9 [3], Annex 1, Nr. 8–20 [5], United States Pharmacopeia <1116> [21]
- FDA Aseptic Guide [11]

EU Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 1 [3]

#### **Chapter 3: Premises and Equipment**

##### **General**

*3.1 Premises should be situated in an **environment** which, when considered together with measures to protect the manufacture, presents **minimal risk of causing contamination** of materials or products.*

*3.2 Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be **cleaned** and, where applicable, **disinfected** according to detailed **written procedures**.*

*3.3 **Lighting, temperature, humidity and ventilation** should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.*

*3.4 Premises should be designed and equipped so as to afford **maximum protection against the entry of insects or other animals**. [...]*

##### **Production Area**

*3.7 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the **requisite cleanliness levels**.*

## **3.2 Ausrüstung und Hilfsmittel**

Das Hauptaugenmerk bei der Produktionsausrüstung liegt bei der Vermeidung von  
1. (Kreuz-)Kontamination mit chemischen Verunreinigungen (betrifft also die produktberührenden Oberflächen)

2. mikrobiologischer Kontamination (besonders wichtig bei der Sterilherstellung).

### 3.2.1 Chemische Verunreinigungen

Die Verunreinigung durch *chemische Substanzen* kann nicht nur durch Verschleppung von verschiedenen Inhaltsstoffen von einer auf die nachfolgende Charge geschehen, sondern auch durch Kontaminanten, die von den verwendeten Produktionshilfsmitteln stammen. Beispiele hierfür sind die vielen Kunststoffmaterialien mit Produktberührung, wie z. B. Schläuche, Filter, Konnektoren oder Plastikbehälter. Es sind also nicht nur mehrfach verwendete und Ausrüstungsgegenstände, sondern ebenfalls Einmalartikel (single-use systems) zu betrachten.

Eine gründliche Reinigung der Ausrüstung – sowohl zwischen den Chargen gleichen Produkts als auch zwischen verschiedenen Produkten (sog. Product-change-over-Reinigung) – ist die wichtigste Maßnahme bei mehrfach verwendeter Ausrüstung. Sie gewährleistet ein reines und qualitativ hochwertiges Arzneimittel zu erhalten.

Die klassische Reinigungsvalidierung von produktberührender Ausrüstung wird im europäischen Rechtsraum in Annex 15, Kapitel 10 [9] behandelt (insbesondere die notwendigen Inhalte der Reinigungsvalidierung, wie Risikoanalyse, Worst-Case-Ansatz, Grenzwerte, Probenahme und Analytik). Die allgemeinen Anforderungen des Annex 15, Kapitel 2 für die Dokumentation, z. B. die Systematik von Plan, Protokoll, Bericht, gelten auch für die Reinigungsvalidierung [9]. Die Festsetzung von regulatorisch akzeptablen Grenzwerten erfolgt über sog. PDE-Werte (Permitted Daily Exposure = maximale Tagesbelastung), die substanzspezifisch zu errechnen sind [18].

Werden hochpotente Wirkstoffe in Arzneimitteln verarbeitet, so ist es noch wichtiger, neben den produktberührenden Oberflächen der Ausrüstung zusätzlich die Kreuzkontamination über die Luft zu unterbinden. Hier kommen deshalb häufig Containment-Isolatoren zum Einsatz (Kap. 3, S. 15).

Für echte Single-Use-Systeme (SUS) spielt die Reinigungsvalidierung keine Rolle. Jedoch ist auch hier eine Qualifizierung dieser Ausrüstung notwendig. Dabei müssen insbesondere aus den Kunststoffmaterialien migrierende Substanzen als mögliche Verunreinigungen berücksichtigt werden. Um die gleichbleibende Qualität der Kunststoffmaterialien bestmöglich zu gewährleisten, ist wiederum ein gutes Lieferantenmanagement (z. B. Verträge, Materialspezifikationen, Lieferantenaudits) notwendig.

### 3.2.2 Mikrobiologische Verunreinigungen

Für eine ausreichende *mikrobiologische Reinheit* (Bakterien, Pilze, Viren und Prionen) der Ausrüstung reicht es nicht immer aus, *nur* zu reinigen. Daher schließt sich bei der Herstellung von sterilen Arzneiformen eine Sterilisation der produktberührenden Ausrüstung an. Gleiches gilt im Übrigen für die ebenfalls produktberührenden Primärpackmittel.

Eine rasche Trocknung nach der effektiven Reinigung mit Detergenzien (oder heißem Wasser) und die Limitierung von Standzeiten, insbesondere im feuchten Zustand, tragen maßgeblich zum Erfolg bei und stehen bei Inspektionen daher häufig im Fokus. Die maximal erlaubten Standzeiten sind natürlich mit Daten zu belegen (zu validieren).



### 3.2.3 Offene Produktionsausrüstung, offene Prozesse

Eng verbunden mit der Möglichkeit der mikrobiologischen Kontamination eines Produkts über die zuvor sterilisierte Ausrüstung ist weiterhin, ob Ausrüstung samt Prozess als *geschlossen* – gegenüber dem unreineren Produktionsraum – angesehen werden kann. Dies muss vom Hersteller bewertet werden, ggf. müssen Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Das Erhöhen der Reinheit des umgebenden Raumes, das Verschließen von Öffnungen an der Ausrüstung mit Sterilfiltern oder die Verwendung aseptischer Konnektoren können hier als Möglichkeiten aufgezählt werden.

Die Überprüfung solcher Bewertungen samt der vom Pharmahersteller ergriffenen Maßnahmen sind in heutigen Inspektionen Standard, weil moderne GMP-Inspektionen auch das Quality Risk Management (QRM) der Arzneimittelproduktion überprüfen [19,20].

Weiterführende Informationen zum Thema Reinigung von Ausrüstung und der verbundenen Reinigungsvalidierung finden sich im Beitrag Kamps: Grundlagen und Anwendung von Reinigungs- und Desinfektionsverfahren, S. 70.

#### Einschlägige Regularien – Ausrüstung und Hilfsmittel

- AMWHV §§ 3, 5, 6 und 10 [2]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 3.36, 3.37 [3]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 3.6, 5.9, 5.10, 5.19–5.22 [3]
- EU-GMP, Teil II, Nr. 5.1–5.2, 6.2 [4]
- Annex 15, Kapitel 10 [9]
- Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities [18]
- FDA Aseptic Guide [11]

EU Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Part 1 [3]

#### **Chapter 3: Premises and Equipment**

##### **Equipment**

*3.36 Manufacturing equipment should be designed so that it can be **easily and thoroughly cleaned**. It should be cleaned according to detailed and **written procedures** and **stored** only in a **clean and dry condition**.*

*3.37 **Washing and cleaning** equipment should be chosen and used in order **not to be a source of contamination**. [...]*

*3.39 Production equipment should not present any hazard to products. **Parts** of production equipment that come into contact with the product **must not be reactive, additive or absorptive** to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.*

### **10. Cleaning validation**

*10.1 **Cleaning validation** should be performed in order to confirm the effectiveness of any cleaning procedure for all product contact equipment. [...]*

*10.7. The risk presented by **microbial** and **endotoxin contamination** should be considered during the development of cleaning validation protocols. [...]*

*10.13. The cleaning procedure should be performed an **appropriate number of times** based on a **risk assessment** and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated. [...]*

*10.15. Where **manual cleaning** of equipment is performed, it is especially important that the effectiveness of the manual process should be confirmed at a justified frequency.*

### **3.3 Umgebungskontrollen (Monitoring)**

Die parallel zu den Produktionstätigkeiten durchgeführten mikrobiologischen Umgebungskontrollen (environmental monitoring) schließen sich an die erfolgreiche Qualifizierung der Reinnräume an. Die Norm ISO 14644-1 [10] spricht nicht von Qualifizierung, sondern von Klassifizierung, fokussiert diese aber nur auf partikuläre Verunreinigungen. Der revidierte Annex 1 [6] sieht die Klassifizierung (Reinraumklassen gemäß Partikelreinheit der Luft) nur als einen Teil der gesamten Reinraumqualifizierung, die auch eine mikrobiologische Komponente beinhaltet.

Die Qualifizierung und die produktionsbegleitenden Umgebungskontrollen sind unterschiedliche Maßnahmen und sollten daher nicht verwechselt werden. In sehr frühen Versionen des Annex 1 (z. B. Version von 2003) war dies nicht so deutlich erkennbar.

Die mikrobiologischen Umgebungskontrollen können als produktionsbegleitende Überprüfung der Raumqualität und damit auch als fortlaufende Überprüfung des Reinigungs- und Desinfektionsregimes angesehen werden.

Neben dem mikrobiologischen Monitoring komplettieren die Überwachung der Luftqualität über Partikelmessungen sowie die Überwachung der Druckdifferenzen die Maßnahmen zur Absicherung einer hygienisch einwandfreien Produktionsumgebung. Die Intensität des Monitorings (z. B. Messpunktanzahl, Intervalle) ist natürlich bei einer Sterilproduktion wesentlich höher, die erlaubten Grenzwerte sind strenger als bei der Herstellung nicht steriler Darreichungsformen.

Ähnlich wie bei der Reinraumqualifizierung (Klassifizierung) finden sich Anforderungen zu Umgebungskontrollen in den Produktionsräumen in fast allen GMP-Regularien zur Herstellung steriler Arzneiformen. Neben dem europäischen Konzept (statische Grenzwerte für die verschiedenen Reinraumklassen) existieren auch statistisch basierte Modelle, z. B. im amerikanischen Arzneibuch (Kapitel <1116>) [21]. Hier wird mithilfe sog. Kontaminationsraten der mikrobiologische Reinraumstatus bewertet.

Für Herstellungsbereiche nicht steriler Darreichungsformen (Oralia, Topika) finden sich in den offiziellen Regularien wenig Vorgaben, aber auch hier können wieder in den Fachzeitschriften allgemein akzeptierte Konzepte recherchiert werden [12,15]. Die meisten davon haben schon verschiedenen Behördeninspektionen standgehalten.

Neben den Umgebungskontrollen bieten zusätzlich die halbjährlich durchzuführenden Nährmedienabfüllungen (Media Fills) eine gute Möglichkeit zur Überprüfung der Qualität einer aseptischen Arzneimittelherstellung. Mittlerweile spricht man dabei von Aseptic Process Simulation (APS) [6].

Weiterführende Informationen zu Umgebungskontrollen in der pharmazeutischen Produktion finden sich im Beitrag Goverde: Mikrobiologisches Monitoring: Luft, Oberflächen, Personal, S. 146.

**Einschlägige Regularien – Umgebungskontrollen**

- AMWHV §§ 3, 5, 6 und 10 [2]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 2.9, 4.29, 5.43 und 6.9 [3]
- Annex 1, Nr. 8–20, 54, 55 [5]
- United States Pharmacopeia <1116> [21]

EU Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products [5]

**Clean room and clean air device monitoring**

19. Recommended **limits for microbiological monitoring** of clean areas during operation:

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m <sup>3</sup>	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

(a) These are average values. (b) Individual settle plates be exposed for less than 4 hours.

20. Appropriate **alert** and **action limits** should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

**4. Ausgangsstoffe, Wirkstoffe und Zwischenprodukte**

Neben den *äußeren* Einflussfaktoren (Mitarbeiter, Reinraum, Ausrüstung) kann eine Kontamination des finalen Arzneimittels auch über unreine Ausgangsstoffe/Wirkstoffe oder unreine Primärpackmittel verursacht werden. Dies ist wiederum bei der Herstellung steriler Arzneiformen besonders wichtig. Damit dies nach Möglichkeit nicht geschieht, sind im *Europäischen Arzneibuch* [22] Reinheitsanforderungen an

- Ausgangsstoffe
- Wirkstoffe
- Packmittel (Container)
- finale Darreichungsformen

in verschiedenen Monografien spezifiziert. Diese sind nach dem Willen des Gesetzgebers ebenfalls bei der Arzneimittelherstellung zu beachten, denn sie gelten als „*Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen*“ [23, dort § 55].

Standzeiten in mehrstufigen Produktionsprozessen, insbesondere von Zwischenprodukten, sind kritisch zu hinterfragen und zu definieren. Diese maximal erlaubten Zeiten für eine Zwischenlagerung sind mit Daten zur Stabilität bzw. gleichbleibenden Qualität zu belegen (validieren).

#### **Einschlägige Regularien – Ausgangsstoffe, Wirkstoffe, Zwischenprodukte**

- AMG § 55 Arzneibuch [23]
- Europäisches Arzneibuch [22]
  - Monografien zu Darreichungsformen
  - 3.2 Behältnisse
  - 5.1.4 Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und von Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung
  - 5.1.8 Mikrobiologische Qualität pflanzlicher Arzneimittel zum Einnehmen und von Extrakten zu deren Herstellung
  - 5.10 Kontrolle von Verunreinigungen in Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung
  - einzelne Monografien zu Ausgangs- und Wirkstoffen
- AMWHV §§ 3 und 7 [2]
- EU-GMP, Teil I, Nr. 5.10, 5.27–5.41 [3]
- EU-GMP, Teil II, Nr. 6.3 und 7 [4]

## **5. Reinigung & Desinfektion, Reinigungs- & Desinfektionsmittel**

Neben dem initial zu definierenden Hygienezonen- und Schleusenkonzept und der Schutzbekleidung ist die Reinigung und Desinfektion die wichtigste Maßnahme, um eine ausreichend kontaminationsarme Produktionsumgebung zu gewährleisten.

Regulatorische Vorgaben zur Reinigung und Desinfektion finden sich in sehr vielen Vorschriften und Guidelines; sogar die sonst eher wenig detaillierte AMWHV hat dazu einen eigenen Paragraphen (§ 6 AMWHV [2]).

Reinigungs- und Desinfektionsvorgänge betreffen die Reinnräume (Böden, Wände, Decken), die Ausrüstung (insbesondere produktberührende Oberflächen) sowie das Produktionspersonal (Hände/Handschuhe, Schuhe). Auch zur Produktion in den Reinnraum eingebrachte Materialien müssen im Fall einer Sterilproduktion keimmindernd eingeschleust werden, entweder direkt mittels Sterilisation oder durch Dekontamination/Desinfektion der Packungen mit zuvor sterilisiertem Inhalt.

Gerade bei der Reinigung und Desinfektion sind die allgemeinen Anforderungen an die GMP-gerechte Dokumentation ein Muss in jedem Pharmabetrieb: Detaillierte schriftliche Vorgaben (Reinigungs-/Desinfektions-SOPs) und die zugehörigen Protokolle (Aufzeichnungen der Durchführung) bilden dabei die Basis. Unter-