

# Reinraum

in der pharmazeutischen Industrie

Anwendung und Technik

Timo Krebsbach (Hrsg.)

Unter Mitarbeit von J. Blattner, F. Böttcher, G. Dittel, F. Duvernell,  
T. Krebsbach, C. Moschner, D. Pfennig, M. Rochowicz, C. Schröder,  
F. Stieneker, M. Witt-Mäckel



ECV 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 978-3-87193-473-5

© 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 Kopie, 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, Siegburg

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

# Vorwort

Die Star Wars Community kennt und liebt ihn, den spannenden Kampf gegen die dunkle Seite der Macht. In der Reinraum-Community darf man sich auch ein wenig wie ein Jedi-Ritter fühlen, denn auch wir kämpfen jeden Tag aufs Neue gegen eine dunkle Macht. Dunkel ist diese Macht, weil unsichtbar, unberechenbar, vielleicht sogar mächtig Ärger bringend ... und zahlenmäßig überlegen. Gemeint sind Mikroorganismen und Partikel. Und genau die stören uns bei unserer Mission, der Herstellung oder Prüfung von Produkten im Reinraum.

Anstatt Laser-Schwerter kommen im Reinraum allenfalls Laser-Partikelzähler zum Einsatz, aber auf der hellen Seite der Macht zählen ja auch andere Erfolgsfaktoren:

*Plan:* ein gut durchdachtes Konzept, basierend auf den regulatorischen Anforderungen und dabei die State-of-the-art-Möglichkeiten der Technik fest im Blick

*Wissen:* Kenntnis und Verständnis aller relevanten Prozesse

*Wollen:* die mentale Bereitschaft, die für ein einwandfreies Arbeiten am und im Reinraum sorgt

*Umsetzung:* den Sieg über Partikel & Co.

Dieses Buch ist als Rüstzeug für den Kampf gegen die dunkle Seite gedacht. Als Praxisbuch, das konkrete Hilfestellung geben soll, sich aber nicht im Detail verliert. Es spannt den Bogen von der Planung über die Qualifizierung bis hin zum alltäglichen Einsatz von Reinräumen, wobei auch ein Blick in die Zukunft nicht zu kurz kommt.

Mein herzlicher Dank geht an alle Autoren, die allesamt erfahrene „Kämpfer“ und Mentoren sind. Zusätzlich zu der jahrelangen Erfahrung und Expertise, die sie alle aus ihrem jeweiligen Fachgebiet mitbringen, überblickt ein jeder von ihnen das große Ganze; eine Eigenschaft, die zunehmend seltener zu finden ist.

Möge dieses Buch einen wertvollen Beitrag für Sie – liebe Leser – leisten, das große Ganze im Blick zu haben, Zusammenhänge zu verstehen, sich aber auch, wo es darauf ankommt, detailliert auszukennen.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß bei der mentalen Vorbereitung für den Kampf gegen die dunkle Seite und ... möge die Macht mit Ihnen sein!

Bad Neuenahr-Ahrweiler, im Sommer 2019

*Dr. Timo Krebsbach*

# Inhalt

Vorwort	.....	5
<b>1 Einleitung</b>		
<i>F. Stieneker</i>	.....	11
<b>2 Regulatorische Anforderungen</b>		
<i>T. Krebsbach, C. Schröder</i>	.....	16
2.1 AMWHV – Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung	.....	16
2.2 EU-GMP-Leitfaden	.....	17
2.3 ISO-14644-Normenreihe	.....	17
2.4 VDI-2083-Richtlinienreihe	.....	17
2.5 21 CFR Part 210 und 211	.....	18
2.6 Guidance for Industry „Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing“	.....	18
2.7 Arzneibücher – Europäisches (Ph. Eur.) und US-amerikanisches (USP)	.....	18
2.8 PIC/S Recommendation on Sterility Testing/Recommendation on the Validation of Aseptic Processes	.....	19
2.9 Aide mémoire 07121105	.....	19
2.10 ISPE Baseline Guides	.....	19
2.11 WHO Technical Report series: no. 957	.....	19
<b>3 Kontaminationen</b>		
<i>F. Böttcher</i>	.....	23
3.1 Arten und Quellen	.....	23
3.2 Kontaminationskontrolle und die Contamination Control Strategy	.....	26
<b>4 Planlos in den Reinraum</b>		
<i>Eine Odyssee</i>		
<i>G. Dittel</i>	.....	33
4.1 Unter Zeitdruck	.....	34
4.2 Auf Zahlen fixiert	.....	37
4.3 Last Lastenheft	.....	39
4.4 Zehn Tipps vom Planer für Reinraumbetreiber	.....	42
4.4.1 Verantwortung teilen, Vertrauen aufbauen	.....	42
4.4.2 Eigene Kapazitätslücken schließen	.....	44
4.4.3 Auf externes Know-how zugreifen	.....	45
4.4.4 Regelwerke berücksichtigen	.....	47
4.4.5 Firmen professionell und produktneutral auswählen	.....	49
4.4.6 Energieverbrauch minimieren	.....	51

4.4.7	Kosten beherrschen	.....	53
4.4.8	Gewerkeübergreifend denken	.....	55
4.4.9	Bau überwachen und abnehmen	.....	58
4.4.10	Technik prüfen und Mängel beseitigen	.....	59
4.5	Für ein Ende ohne Schrecken	.....	61
<b>5 Reinraumbekleidung</b>			
	<i>C. Moschner</i>	.....	62
5.1	Einleitung	.....	62
5.2	Reinraumbekleidung als System	.....	63
5.3	Eigenschaften eines Reinraumgewebes	.....	65
5.4	Bekleidungsmodelle	.....	67
5.5	Aufbereitung	.....	72
5.6	Einwegbekleidung – eine Alternative?	.....	73
5.7	Darüber hinaus	.....	74
<b>6 Reinraumverbrauchsgüter</b>			
	<i>C. Moschner</i>	.....	75
6.1	Einleitung	.....	75
6.2	Reinraumhandschuhe	.....	76
	6.2.1 Unterschiedliche Handschuhtypen	.....	76
6.3	Reinraumbücher	.....	80
	6.3.1 Reinigung durch Wischen	.....	80
	6.3.2 Unterschiedliche Reinraumbücher	.....	81
	6.3.3 Technische Dokumentation	.....	85
6.4	Reinraum-Swabs (Tupfer)	.....	85
6.5	Reinraum-Wischmoppbezüge	.....	86
6.6	Reinraumpapier und -stifte	.....	87
	6.6.1 Reinraumpapier	.....	87
	6.6.2 Reinraumstifte	.....	88
6.7	Reinraumtaugliche Einwegbekleidung	.....	88
	6.7.1 Einweganzüge	.....	89
	6.7.2 Einwegkopfbekleidungen	.....	90
	6.7.3 Einwegüberziehschuhe	.....	90
	6.7.4 Einwegmundschutz	.....	91
	6.7.5 Einsatzgebiete	.....	92
6.8	Schutzbrillen (sog. Goggles)	.....	93
6.9	Staubbindematten	.....	94
<b>7 Umgang mit Verbrauchsmaterialien</b>			
	<i>M. Witt-Mäckel</i>	.....	95
7.1	Einschleusen von Verbrauchsmaterialien	.....	95
7.2	Reinigung von Verbrauchsmaterialien	.....	96
7.3	Lagerung von Verbrauchsmaterialien	.....	96
7.4	Entsorgung von Verbrauchsmaterialien	.....	97
7.5	Sonderfall: Sterile Herstellung	.....	97

## 8 Reinigung und Desinfektion als Teil des Fertigungsprozesses

<i>M. Witt-Mäckel</i>	.....	109
8.1 Ziel, Beschreibung und Einsatzbereich der Maßnahmen	.....	109
8.1.1 Reinigung	.....	109
8.1.2 Desinfektion	.....	110
8.1.3 Sterilisation	.....	110
8.2 Beschreibung der Verfahren zur Umsetzung der Maßnahmen	.....	111
8.2.1 Reinigungsverfahren	.....	111
8.2.2 Desinfektionsverfahren	.....	116
8.2.3 Sonderverfahren	.....	118
8.3 Kriterien zur Auswahl der Wirkstoffe	.....	119
8.3.1 Dosierung und Konzentration	.....	119
8.3.2 Kriterien zur Auswahl von Reinigungsmitteln	.....	120
8.3.3 Kriterien zur Auswahl von Desinfektionsmitteln für Flächen und Personal	.....	121
8.4 Kriterien zur Auswahl der Verbrauchsmaterialien und Gerätschaften	.....	130
8.4.1 Wischsysteme für den Einsatz im Reinraum	.....	130
<i>M. Witt-Mäckel, D. Pfennig</i>	.....	130
8.4.2 Reinigungsvalidierung	.....	138
8.4.3 Desinfektionsvalidierung	.....	140
8.5 Probleme in der Praxis	.....	141

## 9 Monitoring im Reinraum

<i>F. Böttcher</i>	.....	145
9.1 Partikelmonitoring	.....	148
9.2 Mikrobiologisches Monitoring	.....	151
9.3 Mikrobiologisches Monitoring der Luft	.....	153
9.4 Keimzahl in Druckluft und anderen Gasen	.....	154
9.5 Mikrobiologisches Monitoring von Oberflächen	.....	154
9.6 Inkubation und Auswertung der Monitoringproben	.....	157
9.7 Maßnahmen bei Abweichungen	.....	158
9.8 Maßnahmen bei Abweichungen bei Medienabfüllungen	.....	160
9.9 Abweichungen beim Rüsten der Anlage	.....	160
9.10 Trendauswertung	.....	161
9.11 Prüfung auf ausreichende Enthemmung (Wachstumskontrollen)	.....	162

## 10 Reinstmedium Wasser

<i>F. Böttcher</i>	.....	166
10.1 Qualifizierung	.....	168
10.2 Monitoring der Wassersysteme	.....	169
10.3 Probenahme und Prüfung	.....	170
10.4 Mikrobiologie von Wasseranlagen	.....	172
10.5 Vorgehen bei Monitoringabweichungen im Wassersystem	.....	173
10.6 Reinstdampf für die Sterilisation	.....	174

## 11 Messtechnik im Reinraum

<i>J. Blattner</i>	.....	178
11.1 Messungen zur Qualifizierung von Reinräumen und Reinraumbereichen	.....	178
11.1.1 Visuelle Kontrolle	.....	179
11.1.2 Messung des Über-/Unterdrucks eines Reinraums	.....	179
11.1.3 Bestimmung der Luftgeschwindigkeit	.....	179
11.1.4 Überprüfung der Schwebstofffilter	.....	181
11.1.5 Raumtemperatur und relative Feuchte	.....	184
11.1.6 Bestimmung der Reinraumklasse	.....	184
11.1.7 Messung der Erholzeit (Recovery Test)	.....	191
11.1.8 Messung der Clean-up-Phase	.....	193
11.1.9 Visualisierung von Strömungen (Video- oder Fotodokumentation)	.....	194
11.1.10 Anforderungen an die Dokumentation	.....	195
11.1.11 Messgeräte für Messungen in der Reinraumtechnik	.....	196
11.2 Permanente Überwachung von Reinräumen und Reinraumbereichen (Monitoring)	.....	201

## 12 Qualitätssicherung

<i>F. Böttcher</i>	.....	208
12.1 Qualitätsmanagementsystem (QMS)	.....	211
12.2 Qualitäts(risiko)management	.....	215
12.2.1 Risikobetrachtung	.....	216
12.2.2 Risikomanagement	.....	221
12.3 Dokumentation	.....	222
12.4 Umgang mit Abweichungen und OOS	.....	226
12.5 Outsourcing	.....	231

## 13 Qualifizierung und Validierung

<i>F. Böttcher</i>	.....	238
13.1 Qualifizierung der Reinräume	.....	238
13.2 Validierung der Abfüllung	.....	243
13.3 Validierung der Desinfektionsverfahren	.....	246
13.4 Validierung der Einschleusevorgänge	.....	247
13.5 Validierung von Prüfverfahren	.....	251
13.5.1 Prüfung auf Pyrogene und Endotoxine	.....	251
13.5.2 Prüfung auf Sterilität	.....	253
13.5.3 Bioburden	.....	254
13.6 Qualifizierung des Personals	.....	254
13.6.1 Hygieneanforderungen an das Personalverhalten	.....	256
13.6.2 Bekleidung des Personals	.....	257
13.6.3 Einschleuseprozess des Personals	.....	261
13.6.4 Training, Dokumentation und Einsatz der Mitarbeiter	.....	264

13.7	Produktion (laufender Betrieb)	.....	268
13.7.1	Einschleusen von Materialien, die zur Abfülllinie gehören und im Rüstprozess eingebaut werden	.....	269
13.7.2	Rüsten der Anlage	.....	269
13.7.3	Einschleusen von Verbrauchsmaterial	.....	270
13.7.4	Aseptische Umschlüsse	.....	271
13.7.5	Besondere Abfüllungen/aseptische Verfahren	.....	271
<b>14</b>	<b>Reinraum der Zukunft</b>		
	<i>F. Duvernell</i>	.....	275
14.1	Be smart	.....	276
14.2	Die Roboter-Revolution ist in vollem Gange	.....	277
14.3	Zukunftstrend: Smarte Fabrik	.....	278
14.4	Augmented Reality (AR) – Schnittstelle zwischen Mensch und Maschine	.....	278
14.5	Pharma vor dem Umbruch	.....	279
14.6	Smart statt Big Data	.....	280
<b>15</b>	<b>Reinraum versus Sauberraum oder Partikelentfernung versus Partikelvermeidung?</b>		
	<i>Der Blick über den Tellerrand</i>		
	<i>M. Rochowicz, F. Stieneker</i>	.....	282
15.1	Einleitung und Problemstellung	.....	282
15.2	Vorstellung eines branchenfremden Lösungsansatzes	.....	284
15.3	Anwendbarkeit in der Pharmaindustrie	.....	285
15.4	Untersuchung von Produkten und Bauteilen	.....	286
15.5	Untersuchung der Fertigungsumgebung zur Bewertung von Fertigungsprozessen	.....	287
15.6	Ursachenforschung und Prozessoptimierung	.....	289
15.7	Fazit	.....	291
<b>16</b>	<b>Ausblick oder quo vadis Reinraum?</b>		
	<i>F. Stieneker</i>	.....	292
16.1	Produkte und ihr Einfluss auf den Reinraum	.....	292
16.2	Prozesse und ihr Einfluss auf den Reinraum	.....	294
16.3	Regulatorische Anforderungen	.....	295
	Die Autoren	.....	296
	Autorenverzeichnis	.....	299
	Sachverzeichnis	.....	300



# 4 Planlos in den Reinraum

## *Eine Odyssee*

Gernod Dittel

Es gibt viele Fehler, die beim Bau von Reinräumen gemacht werden können. Nach 25 Jahren Berufserfahrung ist es an der Zeit, sie aufzuschreiben.

„Allem Anfang wohnt ein Zauber inne...“, schrieb einst Hermann Hesse. Er hat offensichtlich nie die Planung eines Reinraums miterlebt. Hier wohnt dem Anfang – sofern Sie dem Autor nach 25 Jahren Berufserfahrung als selbstständiger Reinraumplaner ein solches Urteil gestatten – eher oft ein Schrecken inne. Viele Reinraumprojekte fangen nämlich mit Fehlentscheidungen an. Entscheiden sich Unternehmen dafür, einen Reinraum zu errichten, hegen sie meist falsche Erwartungen über Kosten, Dauer und Management des Projekts. In einem Sinne hat Hesse mit seinem Zauber wohl recht: Viele Bauherren glauben am Anfang, dass ihr Planer zaubern kann.

Im schlimmsten Fall beginnen Reinraumprojekte mit einem Treffen all derer, die vom Thema am wenigsten verstehen und die auch keinerlei Bedenken haben, schnelle Entscheidungen zu treffen. Über Investitionen in Größenordnungen wie den Einstieg in die Produktion oder Forschung im Reinraum entscheidet die oberste Führungsebene. Deren Vertreter in modernen Unternehmen haben sich in Studium und Beruf jedoch meist noch nie mit technischen oder betriebswirtschaftlichen Reinraumfragen befasst. In Verkennung der Besonderheiten betrachten sie den Reinraum als normales Bauprojekt wie den Bau einer Lagerhalle. Spezielle Planung? Spezialisierter Planer? Wo die Notwendigkeit dafür nicht gesehen wird, fällt die Wahl auf den üblichen Partner: einen Generalübernehmer<sup>1</sup>. Und das ist dann die erste Fehlentscheidung. Warum das so ist, wird geneigten Lesern im Folgenden Schritt für Schritt deutlich werden. Die Entscheidung für einen Generalübernehmer ist eine Entscheidung gegen eine enge Zusammenarbeit zwischen Bauherrn und spezialisiertem Reinraumplaner. Damit fingen jedenfalls viele der Negativerfahrungen an, die zur nachdenklich stimmenden Anregung in diesen Text eingestreut werden, sozusagen als Salz in der Suppe. Zum Schutz der im wahrsten Sinne des Wortes betroffenen Firmen geschieht dies selbstverständlich in anonymisierter Form.

---

1 Der Generalübernehmer unterscheidet sich vom Generalunternehmer dadurch, dass er sämtliche Bauleistungen inkl. der Planung übernimmt.

## 4.1 Unter Zeitdruck

Worüber ein Auftraggeber, der einen Reinraum bauen will, erfahrungsgemäß zu wenig nachdenkt, sind die Auswirkungen seiner Entscheidungen. Manager sind es gewohnt, ihre Beschlüsse sehr schnell zu treffen, auch wenn es sich um aufwendige und komplexe Projekte handelt. Und dazu zählt selbst ein kleiner Reinraum allemal.

### Beispiel Nr. 1

#### Bitte bis Weihnachten

Der Herbst ist eine Jahreszeit, in der das Ende des Jahres durchaus in den Blick geraten kann. Manches lässt sich noch erledigen, anderes muss warten aufs nächste Jahr. Ein industrielles Großprojekt mit 18 000 Quadratmetern Reinraum zu planen, gehört definitiv zu den letzteren Dingen. Statt drei Monate wären eher drei Jahre eine realistische Zeitvorstellung. Solche Anfragen, so verlockend sie als Auftrag sind, muss man, auch wenn das schwerfällt, als Planer leider ablehnen.



Immer wieder mit unrealistisch kurzen Zeitvorstellungen konfrontiert zu werden, scheint in der Branche dazuzugehören. Nachdem man als Planer an sich selbst zweifelt, ob es nicht doch einen Weg gibt, so etwas möglich zu machen (den gibt es nicht), kann man auch fragen, wie Auftraggeber auf so kurze Fristen kommen. Offenbar ist da echtes Macher-Denken am Werk. Was heute beschlossen wird, muss möglichst morgen schon erledigt sein. Das funktioniert vielleicht im Kerngeschäft der jeweiligen Industriebranche – neue Maschine her, einrichten, los geht's –, aber nicht bei Reinräumen. Reinraumtaugliche Maschinen aufzustellen genügt noch lange nicht, um den Produktionsprozess auf das gewünschte mikrostrukturelle Niveau zu heben. Nötig ist ein ganzheitlicher Ansatz, der Gebäudearchitektur, -technik, Klima und Belüftung, Logistik, Zulieferer und nicht zuletzt das Personal einbezieht. Die Liste der zu meisternden Schritte und damit der möglichen Stolperfallen ist lang. Diese Liste muss aber komplett

abgearbeitet werden. Es macht z. B. sämtliche Anstrengungen zunichte, wenn zwar die beste verfügbare Technik installiert wird, jedoch bei der Personalschulung gespart wird. Ebenso nutzt die disziplinierteste Reinraumbaugesellschaft nichts, wenn sich beim Design der Produktionslinie Fehler eingeschlichen haben. Der schlechteste Parameter bestimmt das Ergebnis! Komplexe Reinräume entstehen, so wie jedes seriös durchgeführte Bauprojekt, in den acht Phasen, welche die HOAI (Honorarordnung für Architekten und Ingenieure) vorgesehen hat. Diese acht Phasen brauchen ihre Zeit, besonders wenn sie partikelarme und keimfreie Reinräume zum Ziel haben. Als Planer weiß man von vornherein, wie lange welcher Schritt dauert. Darum sollte es bei Reinraumprojekten heißen: Am Beginn steht immer ein Gespräch über Zeit.

### **Beispiel Nr. 2**

#### **Messebesucher der einen und anderen Art**

Auf Fachmessen, wie z. B. der Cleanzone, trifft man als Planer unter den Standbesuchern auf Sachkundige ebenso wie auf Sachfremde. Letztere hegen wilde Zeitvorstellungen. Dass es auch mal drei Jahre dauern kann, bis ein Reinraum steht, gehört eher nicht dazu. Stattdessen teilte ein Besucher am Stand des Planungsbüros mit, seine Firma habe letzte Woche beschlossen, einen Reinraum zu bauen. „Können Sie nächste Woche damit anfangen?“ Nach der Aufklärung über die offenkundige Verwechslung von Planern, die nicht selbst bauen, mit Generalübernehmern, die mit planen, reagierte der Besucher auf den freundlich gemeinten Hinweis, allein die Lieferzeit für klimatechnische Geräte betrage momentan sechs Monate nach finaler technischer Klärung, mit den Worten: „Wieso? Kann man doch alles so kaufen!“ Es wäre ein mühseliges Geschäft, wenn auf denselben Messen nicht auch andere Besucher an den Stand treten würden, die vorausschauend denken. Wie schnell es losgehen könne, sei ihm nicht so wichtig, sagte der Besucher, in dem Fall aus dem biopharmazeutischen Bereich, und nannte zwei Jahre als angedachte Frist für die Fertigstellung. Solange die Produktentwicklung noch dauere, könne seine Firma aber schon mal das Projektteam „Reinraum“ zusammenstellen und demnächst Ideen zusammentragen. „Wir lernen darüber ja noch“, war eine bemerkenswert weise Aussage für einen Neuling im Reinraumgeschäft.

Natürlich lässt sich jedes Projekt beschleunigen, auch die Errichtung eines Reinraums, z. B. indem die Planung manche Themen parallel bearbeitet. Jedes Projekt stößt aber auch auf überraschende Hürden, die zu überwinden manchmal mehr Zeit kostet, als eingeplant. Wenn ein neues Gebäude errichtet oder eine Nutzungsänderung beantragt werden muss, können die Genehmigungen der Behörden rasch kommen – oder auch auf sich warten lassen.

Eine tiefere Erklärung für den Zeitdruck, den Manager ausüben, liefert vielleicht eine Theorie, die in Wirtschaftskreisen als principal-agent problem bekannt ist. Demnach handeln angestellte Manager grundlegend kurzfristorientierter, als es

Reinraumpapier basiert üblicherweise auf speziell beschichtetem Zellulose-Papier. Im Gegensatz zu herkömmlichem Schreibpapier weisen reinraumtaugliche Papiere eine höhere Oberflächenreinheit sowie eine höhere Materialfestigkeit auf. Um das Risiko zu minimieren, dass versehentlich normales Schreibpapier in einen Reinraumbereich eingeschleust wird, wird oftmals farbiges Reinraumpapier ausgewählt.

Durch die spezielle, für die Reinraumtauglichkeit erforderliche Beschichtung besteht die Gefahr, dass beim Beschreiben oder Bedrucken die Farbe/Tinte nicht fixiert wird. Dies ist besonders kritisch, sofern das Papier nach der Beschriftung/Bedrucken einem weiteren Prozess, z. B. einer nachträglichen Sterilisation ausgesetzt wird. Der Anwender sollte in diesem Fall entsprechende Vorversuche durchführen.

Werden Notizbücher/-blöcke zur GMP-gerechten Dokumentation eingesetzt, so empfiehlt es sich auf sog. Logbücher aus Reinraumpapier zurückzugreifen. Diese weisen eine eindeutige Identifikationsnummer auf; zusätzlich ist jede Seite durchnummeriert (paginiert), um das unbemerkte Entfernen ausschließen zu können.

## 6.6.2 Reinraumstifte

Für Schreibtätigkeiten in einem kontrollierten Umfeld sollten nur Faserschreiber genutzt werden, also Stifte ohne innere Mechanik. Als weniger geeignet haben sich Kugelschreiber und Tintenroller erwiesen. Getrocknete Tintenreste an den Stiftspitzen, die sich unkontrolliert lösen, stellen ein entsprechendes Kontaminationsrisiko dar. Bei Einsatz von Blei- und Buntstiften entsteht Abrieb. Grundsätzlich sollten die Faserschreiber (Reinraumstifte) eine möglichst glatte, leicht zu reinigende Oberfläche aufweisen. Empfehlenswert sind farbige Faserschreiber, um die Dokumentenechtheit (im GMP-Umfeld) zu gewährleisten.

## 6.7 Reinraumtaugliche Einwegbekleidung

Bei dieser Produktgruppe ist es aus Anwendersicht ratsam, sich mit dem Attribut *reinraumtauglich* kritisch auseinanderzusetzen. Sehr viele der in kontrollierten Bereichen eingesetzten Einwegbekleidungsprodukte werden in gewöhnlicher industrieller Umgebung gefertigt und nicht speziell nachgereinigt. Alle Verunreinigungen (partikulär und mikrobiologisch) auf der Rohware plus die, die während der Fertigung noch zusätzlich anfallen, werden „ungefiltert“ mit in den Reinraum eingeschleust. Nur einige wenige Produkte, mit entsprechend höheren Anschaffungskosten, werden explizit reinraumgerecht nachgereinigt (Kap. 6.7.1, S. 89).

Vernachlässigt man zunächst die Oberflächenreinheit der Einwegbekleidung, so zählen folgende Produkteigenschaften zu den wichtigsten, auf die es zu achten gilt:

- Abriebfestigkeit

- Dichtigkeit und somit die Filtereffizienz
- Passform

In Abhängigkeit vom geplanten Einsatzgebiet können auch antistatische Eigenschaften und chemische Beständigkeit funktionale Merkmale darstellen. In vielen Fällen dient die Einwegbekleidung zusätzlich noch zum Schutz des Trägers. Einen Schwerpunkt bildet hierbei der Umgang mit toxischen Stoffen, wie z. B. Zytostatika. An dieser Stelle sei deshalb nochmals betont, dass in solchen Fällen grundsätzlich den Anforderungen aus dem Bereich der PSA gegenüber denen aus dem Bereich Reinraum Vorrang zu geben ist.

### 6.7.1 Einweganzüge

Speziell bei den Einweganzügen (Overalls und Kittel) ist es wichtig, die zur Herstellung der Anzüge eingesetzten Vliesstoffe näher zu betrachten, da diese unmittelbaren Einfluss auf die geforderten Reinraumeigenschaften haben.

Aus Reinraumgesichtspunkten sind Anzüge aus ganz einfachen Polypropylen-Spinnvliesstoffen für den Einsatz in kontrollierten Bereichen nicht zu empfehlen. Die Gründe hierfür sind das geringe Rückhaltevermögen und eingeschränkte Abriebfestigkeit.

Einweganzüge aus mikroporösen Filmlaminaten weisen im Vergleich zu den einfachen Spinnvliesstoff-Varianten bessere Filtrationswerte und ein besseres Abriebverhalten auf. In Bezug auf die Reinraumtauglichkeit sind jedoch Zweifel angebracht, insbesondere wenn derartige Anzüge in den Reinraumklassen A und B eingesetzt werden sollen. Die notwendige Oberflächenreinheit der Ausgangsmaterialien ist hier an erster Stelle anzuführen. Nur wenn die Anzüge nachweisbar unter Reinraumbedingungen nachgereinigt und entsprechend reinraumgerecht verpackt wurden, ist ein Einsatz unter kontrollierten Bedingungen denkbar.

Gleiches gilt auch für Anzüge aus speziell verfestigten Polyethylenfasern. Diese Einwegartikel verfügen über eine sehr glatte Oberfläche und eine hohe Stabilität gegenüber mechanischen Belastungen. Auch das Rückhaltevermögen steht bei diesen Einweganzügen außer Frage. Daher werden solche Anzüge für den Einsatz mit toxischen Stoffen empfohlen. Anwender sollten vom Anbieter der Einwegbekleidung Unterlagen anfordern, die den sicheren Umgang mit gefährlichen Stoffen belegen. Für den Einsatz in höheren Reinraumklassen, wie ISO 5 oder in A- und B-Bereichen, sollten die Overalls auf jeden Fall nachweisbar reinraumgerecht dekontaminiert und sterilisiert worden sein.

Zu den am häufigsten genannten Kritikpunkten bei Einwegbekleidung zählen:

- Passform
- Verarbeitung
- Tragekomfort

Aufgrund der industriellen Serienfertigung für den Einsatz im klassischen Workwear-Bereich wird bei der Herstellung der Einwegbekleidung der Verarbeitung im

## 10.4 Mikrobiologie von Wasseranlagen

Typische Keime, die in Wasseranlagen vorkommen, gehören zu den Pseudomonaden, wie z. B. die Genera *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Methylobacterium*, *Stenotrophomonas*. Diese Keime können auch Biofilme in den Anlagen aufbauen und somit nachhaltig die Wasserqualität verschlechtern. Keime, die sonst oft in Wasserspezifikationen genannt sind, sind sog. Indikatorkeime. Dies sind z. B. Keime der Genera *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*. Sie sind keine typischen Besiedler von Wasseranlagen, da sie in der dort herrschenden Mangelumgebung praktisch nicht existieren können. Werden im Monitoring Keime gefunden, ist eine Identifizierung der Mikroorganismen angezeigt, um die Ursache der Verkeimung besser identifizieren zu können. Keime, die zu den Wasserkeimen zählen, deuten darauf hin, dass die Anlage gefährdet ist, die sog. Indikatorkeime, dass eher bei der Probenahme ein Fehler aufgetaucht ist oder der Entnahmeport von außen kontaminiert ist.

Biofilme bilden sich mit der Zeit in Wasseranlagen, sie bestehen i. d. R. aus typischen Wasserkeimen, die sich auf den Oberflächen der Anlagen, Membranen, Filtern, Austauscherharzen usw. ansiedeln. Die Entstehung von Biofilmen kann bei der Heißblagerung von Wasser am besten verhindert werden. Generell muss die Anlage regelmäßig sanitisiert werden, sei es mittels Heißdampf oder chemischen Agentien, um dem Risiko der Biofilmbildung vorzubeugen. Die Mikroorganismen in den Biofilmen sind nicht nur für den Bioburden des Wassers kritisch, bei ihnen handelt es sich i. d. R. um gramnegative Bakterien, die die Ursache für eine Endotoxinbelastung der Anlage sind. Endotoxine können im Zuge der weiteren Verwendung des Wassers praktisch nicht mehr entfernt werden und so direkt in das Produkt gelangen.

Die Prüfverfahren für das Reinstwasser ergeben sich aus den Spezifikationen der Anlage und den Monografien der Arzneibücher. Einige der Parameter können als Inprozessdaten aus dem System erfasst und aufgezeichnet werden, wie z. B. die Temperatur, Leitfähigkeit; andere Parameter sind tagesgenau im Labor ermittelbar, wie der Endotoxinwert des Wassers. Schwieriger wird es bei der mikrobiologischen Analytik, da hier bei den im Arzneibuch vorgegebenen kulturellen Verfahren immer mehrere Tage vergehen, bis das Ergebnis vorliegt. Dies ist insbesondere dann problematisch, wenn der Aktionsgrenzwert gleich der Spezifikationsgrenze für das Wasser ist und es zu einer Überschreitung kommen sollte. Ist dies der Fall, müssen die Chargen gesondert betrachtet werden, die im Zeitraum von der letzten Probe, die die Spezifikation erfüllt hat, bis zur Feststellung der Aktionswertüberschreitung gefertigt wurden. Es ist daher sinnvoll, auch für die Mikrobiologie auf Schnellmethoden zu setzen, um diesen Zeitraum möglichst kurz und die Anzahl Chargen, die mit nicht spezifikationskonformem Wasser gefertigt wurden, möglichst gering zu halten. Als Schnellmethoden kommen u. a. molekularbiologische Verfahren, Autofluoreszenz- oder ATP-Biolumineszenz-Detektion zum Einsatz.

Beim Einsatz solcher Verfahren kommt der Validierung und dem Abgleich mit der im Arzneibuch spezifizierten kulturellen Methode große Bedeutung zu. Eine Äquivalenz kann für alle Keime, die im Rahmen einer Validierung berücksichtigt werden sollten, nicht unbedingt gezeigt werden. Dies muss aber kein Ausschlusskriterium für die Schnellmethoden sein, da sie i. d. R. schneller zuverlässigere Werte liefern können als klassische kulturelle Verfahren. Ist eine Äquivalenz nur für bestimmte Keimarten nachzuweisen, so sind diese Methoden dennoch für das Routinemonitoring geeignet, und zwar ggf. in Kombination mit den klassischen Verfahren, die dann in geringerer Frequenz zur Absicherung der Schnellmethoden durchgeführt werden.

## 10.5 Vorgehen bei Monitoringabweichungen im Wassersystem

Reinstwasseranlagen sind keine sterilen Anlagen, sie sind grundsätzlich gefährdet für Verkeimungen. Das Risiko einer potenziellen Verkeimung ist natürlich bei Anlagen, in denen das Wasser mit ausreichender Geschwindigkeit zirkuliert und zudem bei hohen Temperaturen gehalten wird, geringer als bei einer Kaltwasseranlage oder ggf. Anlagen, in denen das Wasser nur langsam fließt oder gar steht. Bei Überschreitungen der Warn- oder Aktionsgrenzen ist eine entsprechende Abweichungsbearbeitung einzuleiten.

Die Probenahme- und Prüfdokumentation sind zu überprüfen. Wichtig ist, klären zu können, ob ein Probenahme- oder Prüffehler vorliegt. Probenahmefehler kommen bei der Bemusterung relativ häufig vor. Es kann sein, dass Desinfektionsmittel in das Muster gelangt sind und so hohe TOC-Werte vorgetäuscht werden oder einfach ein Handlingfehler des Personals dazu geführt hat, dass Mikroorganismen in die Probe eingebracht wurden. Sind Probenahme- oder Prüffehler auszuschließen, werden die Ergebnisse der parallel gezogenen Proben und die Trends der vorangegangenen Untersuchungen in die Bewertung mit einbezogen.

Bei Warnwertverletzungen sind die Ergebnisse der nachfolgenden Untersuchungsstellen mit in Betracht zu ziehen, außerdem sollte überprüft werden, ob die Werte aller Entnahmestellen im System sich verschlechtert haben und ggf. an den Warnwert heranreichen. Ist dies nicht der Fall und handelt es sich um ein singuläres Ereignis. Dann kann i. d. R. ein Fehler bei der Probenahme oder Bearbeitung der Probe angenommen werden. Gegebenenfalls kann eine Verkeimung der Außenseite der Entnahmestelle vorliegen, die natürlich auch die Produktqualität negativ beeinflussen kann, wenn von hier Mikroorganismen in die Produktionsansätze der Produkte gelangen. Sind mehrere Stellen im System betroffen oder ist eine Entnahmestelle häufiger auffällig, muss eine erweiterte Ursachenforschung gestartet werden. Bei einem schleichenden Ansteigen der Werte im System an allen oder mehreren Entnahmestellen ist von einer Ver-

**Tab. 10.** Schritte zum Ausschleusen aus dem Reinraumbereich der Klasse D und der Produktion.

Personalaushebung von RRK D in den nicht klassifizierten Bereich erfolgt in folgender Reihenfolge	Ausschleusen vom nicht nach A–D klassifizierten Produktionsbereich in den Bereich außerhalb der Produktionsräume
Schuhe für D-Bereich ablegen, Übersetzen über Sit-over	Ablegen des Schutz- oder Überziehkittels bzw. der Produktionskleidung
Schuhe für die niedrigere Reinraumklasse anziehen	Ablegen der Schuhe
Pharmabekleidung ausziehen	Ablegen und Entsorgung der Einmalartikel (Haarnetz, Bartschutz)
Straßenbekleidung/Produktionsbekleidung anlegen, wenn diese gefordert ist	Anlegen der Straßenbekleidung
Schutz- oder Überziehkittel bzw. Kleidung für den nicht nach A bis D klassifizierten Bereich anlegen	Anlegen der Straßenschuhe
Hände waschen und desinfizieren	Schleuse verlassen
Übergang in die nächst niedrigere Zone	

Der Zutritt zur Reinraumklasse B über die Personalschleusen ist ausschließlich dem Reinraumpersonal (Produktion oder Sterilprüfung), dem Reinigungspersonal und bestimmten Mitarbeitern z. B. der Qualitätssicherung, die zur Probenahme oder Überprüfungsmaßnahmen die Bereiche betreten müssen, erlaubt. Dazu muss aber die Einschleusevalidierung, die für das Produktionspersonal vorgesehen ist, erfolgreich bestanden sein.

Alle anderen Mitarbeiter sowie Besucher usw. dürfen den Reinraum der Reinraumklasse B nach Möglichkeit nicht betreten. Ist es aus bestimmten Gründen erforderlich, dass Handwerker oder externe Dienstleister z. B. für Qualifizierungsarbeiten die Personalschleuse ab Reinraumklasse D/C betreten müssen, ist das Vorgehen festzulegen. Externes Personal sollte entsprechend eingewiesen und grundsätzlich von Betriebspersonal in den Reinräumen begleitet werden. Jeder Ein- und Austritt sollte in einem Logbuch erfasst werden. Vom Mitarbeiter wird die Uhrzeit des Ein- und Austrittes sowie der Grund niedergeschrieben.

Die Eingänge der Personalschleusen sollten nach Möglichkeit über eine technische Zugangskontrolle verfügen, sodass nur Mitarbeiter, welche über eine gültige Einschleusequalifizierung verfügen, die benötigte Zugangsberechtigung erhalten und den Reinraum betreten können. Die Freischaltung zum Zutritt dieser Räume sollte über eine Stelle, in der die Qualifizierungsmatrix für das Personal geführt wird, erfolgen. Diese schaltet z. B. personalisierte Transponder der Mitarbeiter für den o. a. Bereich frei. Sollte eine Sperrung des Mitarbeiters notwendig sein (z. B. aufgrund längerer Krankheit) kann das Recht zum Betreten der kontrollierten Zonen entzogen werden.

Die Einschleusung erfolgt in verschiedenen Stufen (Tab. 11).



Tab. 11. Einschleusen von Bereich D in die Bereiche C und B.

Übertritt über die Personalschleusen D nach C	Übertritt über den Produktionsbereich der RRK C bzw. über die Personalschleuse C nach B
Hände desinfizieren	Öffnen der Bekleidungsapakete (Tyvek-Verpackung, in der die sterilisierte Reinraumoberbekleidung verpackt ist)
Bekleidungspaket zusammenstellen und mitnehmen	Behandschuhte Hände desinfizieren
Schutzbrille anlegen oder sterile Schutzbrille aus der Sterilverpackung nehmen und anlegen	Vollschutzhaube anlegen
Schuhwechsel am Sit-over in desinfizierte Reinraum-Clogs	Overall anlegen
Anlegen der Reinraumkleidung für die Reinraumklasse C, Hose, Jacke oder Overall oder Pharmaunterbekleidung anlegen, wenn danach ein Übertritt in die RRK A/B erfolgen soll	Unterarmstulpen anlegen
Mundschutz anlegen, ggf. Wechsel von Haar- und Bartschutz	Beim Überwechseln über Sit-over Reinraumstiefel anlegen
Kontrollblick im Spiegel vornehmen	Kontrollblick im Spiegel vornehmen
1. Paar sterile Handschuhe anlegen	Behandschuhte Hände desinfizieren
Handschuhe desinfizieren	2. Paar sterile Handschuhe anziehen
	Übertritt in die Räume der Reinraumklasse B

Auch der Ausschleuseprozess aus den Reinräumen sollte nach einem definierten und geschulten Verfahren (Tab.12) und nicht willkürlich erfolgen.

Das Reinigungspersonal betritt die einzelnen Reinraumzonen außerhalb der Produktionszeiten (i. d. R. nach Produktionsende) zur Reinigung der Räumlichkeiten. Das Tragen von Unterarmstulpen ist nicht erforderlich, da das Reinigungspersonal keinen direkten Kontakt zu Produkt, Proben und Verbrauchsmaterialien hat. Ansonsten ist die Bekleidungs Vorschrift für Reinraumpersonal zu befolgen. Der Zutritt während den Produktions- oder Prüfzeiten sollte nicht gestattet sein.

Der Reinraum darf von Haustechnikern und externen Dienstleistern nur nach Rücksprache mit dem verantwortlichen Leiter des Bereichs betreten werden. Die Termine sind nach Möglichkeit so zu legen, dass der Zutritt außerhalb der Produktions- und Prüfzeiten (am besten nach Abschluss der Abfüllung/Herstellung und vor Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen) stattfindet.

verlagert. Die Reinraumtechnik entwickelt sich immer mehr zur Brückentechnologie und ermöglicht es erst vielen Unternehmen, aktuellen und künftigen Anwenderansprüchen gerecht zu werden.

## 14.1 Be smart

Smartphones, smart cars, smart textiles, smart watches, smart glasses, smart industry – das Internet der Dinge beherrscht immer mehr die Welt. Es steht für die Vernetzung von Geräten, Maschinen und allen Gegenständen, die durch Informations- und Kommunikationstechnologien virtuell abgebildet, überwacht und gesteuert werden können (Abb. 1).



Abb. 1. Perfekionierte Vernetzung ermöglicht smartes Handling auch im Reinraum.

Dabei ist eines der Ziele des Internets der Dinge, dass z. B. Fahrzeuge, Produktionsmaschinen oder Haushaltsgeräte selbständig miteinander kommunizieren und interagieren, ohne dass sich Menschen aktiv beteiligen. Die Potenziale scheinen unermesslich. Die Marktforscher von Gartner prognostizieren für 2020 ein Marktvolumen von 300 Mrd. Euro. Andere Experten schätzen, dass bis 2020 weltweit rund 25 Mrd. Geräte wie Sensoren, Sicherheitskameras, Fahrzeuge und Produktionsmaschinen miteinander vernetzt sein werden. Diese explosionsartige Vermehrung vernetzter Gegenstände werde die ökonomische Bedeutung des Internets der Dinge gewaltig steigern. Gartner schätzt in diesem Zusammenhang, dass das Internet der Dinge Investitionen in Höhe von satten 263 Mrd. US-Dollar im Jahr 2020 nach sich ziehen wird.

Denn das Internet der Dinge steht für einen Technologiesprung, der ökonomischen Mehrwert verspricht wie schon lange keine Innovation mehr. Bereits in zehn Jahren werde die Vernetzung von allem und jedem die Welt um umgerechnet 10 Billionen Euro reicher machen, prognostiziert McKinsey. Das entspricht

knapp zwei Drittel der jährlichen Wirtschaftsleistung der USA. Unternehmen profitieren v. a., weil sie Kosten senken und neue Geschäftsmodelle anbieten können. Das sind mehr als gute Aussichten für die Reinraumindustrie. Denn das Internet der Dinge entsteht im Reinraum. Mikro-, Nanochips und Sensoren sind die Bausteine der digitalen Zukunft. Sie lassen sich massenhaft mit den Methoden der Chipproduktion herstellen und intelligent programmieren und bringen via Funknetz jeden Gegenstand ins Internet. Das ermöglicht in der Industrie völlig neue Formen der Produktion. Durch die Verfügbarkeit aller relevanten Informationen entstehen echtzeitoptimierte Wertschöpfungsketten, deren Dynamik neue Produktivitätssprünge ermöglicht.

Für die Herstellung der Mikro- und Nanochips gelten besondere Produktionsbedingungen. Extrem wichtig für die fehlerfreie Fertigung ist die Luftreinheit. Bereits winzigste Staubpartikel können den betroffenen Chip unbrauchbar machen. Fazit: Die Entwicklung in der Mikro- und Nanotechnik und damit der Erfolg des Internets der Dinge sind aufs Engste mit der Reinraumbranche verbunden.

Die Technik von Reinräumen entwickelt sich dynamischer denn je. In den vernetzten Smart Factories der Zukunft bilden moderne Reinräume die Basis für eine hoch automatisierte Produktion. Die kommenden Automatisierungswellen werden die Verbannung des Menschen aus den Fertigungsprozessen weiter beschleunigen.

Fakt ist, Reinraumtechnik ist schon längst mehr als eine Hilfstechologie, um sensible Herstellungsprozesse zu schützen. Als Querschnittstechnologie ist sie vielmehr für die Produktion in vielen Branchen unbedingte Voraussetzung. Somit hat sich die Reinraumtauglichkeit von Herstellungsprozessen zum echten Qualitätsbegriff entwickelt.

## 14.2 Die Roboter-Revolution ist in vollem Gange

Roboter werden ihren Siegeszug im Rahmen von Smart Factory und der damit verbundenen zunehmenden Automatisierung weiter fortsetzen. Der Absatz von Industrierobotern erreicht immer neue Rekordwerte. Nach Angaben der International Federation of Robotics (IFR) werden bis 2020 weltweit mehr als 1,7 Mio. neue Industrieroboter in den Fabriken rund um den Globus installiert. Das globale Marktvolumen für Industrieroboter schätzt die IFR auf 32 Mrd. US-Dollar.

Der World Robotics Report 2018 der IFR stellt außerdem fest: Die größte Nachfrage nach Industrierobotern kommt aus der Automobilindustrie: 2017 wurden allein an diese Branche rund 125 200 Einheiten verkauft; dies entspricht einem Wachstum von 21 %. Die größte Steigerung der Nachfrage verzeichneten die Metallindustrie mit einem Plus von 54 %, die Elektro-/Elektronikindustrie (+27 %) und die Lebensmittelindustrie (+19 %). Die IFR prognostiziert für die nächsten Jahre zunehmende Verkaufszahlen auch in der Gummi- und Kunststoffindustrie, der Metall- und Maschinenindustrie sowie in der pharmazeuti-

# 15 Reinraum versus Sauberraum oder Partikelentfernung versus Partikelvermeidung?

## *Der Blick über den Tellerrand*

Markus Rochowicz, Frank Stieneker

### 15.1 Einleitung und Problemstellung

In der Pharmaindustrie ist der Einsatz von Reinräumen verschiedener GMP-Klassen (A–D) in der Produktion normativ festgeschrieben. Ebenso hat sich in der Fertigung von Medizinprodukten, mit denen Pharmazeutika verabreicht werden, z. B. dort, wo es um die Injektion oder Infusion von Medikamenten geht, der Einsatz von Reinräumen für Montage und Verpackung weitgehend etabliert. Solche Reinräume sind hinsichtlich luftgetragener Partikel und Keimbelastung genau spezifiziert und werden regelmäßig überwacht. Die Partikelgrößen, die regulativ und messtechnisch erfasst werden, liegen in einem Bereich von 0,5 und 5  $\mu\text{m}$ .

Abbildung 1 zeigt die Arbeit mit einem Luftpartikelzähler bei der Qualifizierung einer Reinraumleuchte.



Abb 1. Luftpartikelzähler zur Messung von flugfähigen Partikeln sind zur Überwachung der Luftreinheitsklasse in Reinräumen sehr gut geeignet, können aber nicht zur Erfassung größerer, schnell sedimentierender Partikel eingesetzt werden.

Gerade bei Pharmaprodukten wie Infusionslösungen sind laut europäischer oder US-amerikanischer Pharmakopöe (Ph. Eur. oder USP) auch Partikel größer als 25 µm in bestimmten Konzentrationen zugelassen. In daraus abgeleiteten Normen für Infusions- oder Transfusionsgerätschaften (z. B. ISO 1135-4 oder ISO 8536-4) sind sogar Partikel größer als 100 µm spezifiziert (Abb. 2). Diese „großen“ Partikel lassen sich allerdings allein mit Reinluft- bzw. Reinraumtechnik nicht mehr sicher beherrschen, da sie i. d. R. nicht mehr luftgetragen sind, sondern nach ihrer Entstehung und Freisetzung sehr schnell sedimentieren. Auch eine Reinigung von Arbeitsplätzen, Produktionsanlagen oder den Räumlichkeiten kann nur das Risiko der späteren Verschleppung von Verunreinigungen reduzieren, nicht deren Erzeugung oder Freisetzung. Luftpartikelzähler, wie sie zur Überprüfung der Reinräume und Reinluft eingesetzt werden, sind ebenfalls zur Erfassung dieser „großen“, aber noch nicht für den Menschen sichtbaren Partikel ungeeignet. Die zur Sicherung der Sauberkeitsqualität in der Pharmaindustrie eingesetzten und etablierten Methoden haben in diesem Bereich deutliche Schwächen.

Regulatory			Limiting values of each Air Cleanliness Class for differing particle sizes and reference volumes		
ISO 14644-1	EU-GMP „at rest“	EU-GMP „in operation“	0.5 µm per m <sup>3</sup>	1.0 µm per m <sup>3</sup>	5.0 µm per m <sup>3</sup>
5			3.520	832	29
	A		3.520		20
		A	3.520		20
		B	3.520		29
6			35.200	8.320	293
7			352.000	83.200	2.930
	C		352.000		2.900
		B	352.000		2.900
8			3.520.000	832.000	29.300
	D		3.520.000		29.000
		C	3.520.000		29.000

**Pharma-Reinraumklassen: spezifiziert bis 5 µm**

  

Ph. Eur. 2.9.19	Particulate contamination: sub-visible particles		ISO 1135-4	Transfusionsgeräte zur medizinischen Verwendung - Teil 4: Transfusionsgeräte zur einmaligen Verwendung		
	Auswertung mittels Mikroskop:			Partikelgrößenklasse		
	> 100 mL	< 100 mL		25 - 50 µm	51 - 100 µm	> 100 µm
	≥ 10 µm: 12/mL	≥ 10 µm: 3000/container	Partikelzahl in 10 Infusionsgeräten	n <sub>a1</sub>	n <sub>a2</sub>	n <sub>a3</sub>
	≥ 25 µm: 2/mL	≥ 25 µm: 300/container	Partikelzahl in Blindwertkontrollprobe	n <sub>b1</sub>	n <sub>b2</sub>	n <sub>b3</sub>
			Bewertungskoeffizienz	0,1	0,2	5
			Sauberkeitsforderung:	N = N <sub>a</sub> - N <sub>b</sub> ≤ 90		

**Pharma-Produkte: spezifiziert bis 25 µm**

**Medizinprodukte zur Verabreichung von Pharmaprodukten: spezifiziert bis 100 µm**

Abb. 2. Gegenüberstellung von Luftreinheitsklassen für die Pharmaproduktion (oben), einer beispielhaften Sauberkeitsspezifikation für ein Pharmaprodukt (unten links) und einer Sauberkeitsspezifikation für ein Medizinprodukt für die Verabreichung von Pharmaprodukten (unten rechts).