



www.bayegi.com



Mit über 15 Jahren Erfahrung in der Pharmaindustrie und erfolgreichen Durchführungen zahlreicher GMP-Projekte bringt der Autor umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen in dieses Buch.

E-Mail: [*contact@bayegi.com*](mailto:contact@bayegi.com)

www.bayegi.com

Parviz Bayegi

GMP -/FDA- Reinraumplanung & Pharma-Engineering

Für Pharma/Biotech/ATMP/Medical Device

© 2023 Parviz Bayegi

Verlagslabel: Bayegi GMP/GXP Consulting

ISBN Softcover: 978-3-347-88308-6

ISBN-Hardcover: 978-3-347-88309-3

Druck und Distribution im Auftrag:

tredition GmbH, An der Strusbek 10, 22926 Ahrensburg, Germany

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Für die Inhalte ist verantwortlich. Jede Verwertung ist ohne unzulässig. Die Publikation und Verbreitung erfolgen im Auftrag, zu erreichen unter: tredition GmbH, Abteilung "Impressumservice", An der Strusbek 10, 22926 Ahrensburg, Deutschland.

Inhaltsverzeichnis

1. Was bedeutet Reinraum	9
2. Reinraumstandardisierungen	11
2.1 Direktive/Richtlinien	12
2.2 Normen/ ISO.....	21
3. Reinraumklassifizierungen	27
3.1 EU-GMP Reinraumklassifizierung	27
3.2 EU- GMP Reinraumklassen.....	31
3.3 ISO 14644-1 Reinraumklassifizierung	40
4. Reinraumbau.....	42
5. Reinraumgebäude.....	44
5.1 GMP-Fußboden.....	46
5.2 GMP-Wände.....	48
5.3 Luftströmungsverhalten im Reinraum.....	49
5.4 GMP-Schleuse/ Air lock.....	52
5.5 Pass-Box (Durchreiche)	62
5.6 GMP-Decken (Material, Design).....	65
5.7 Türen (Einsatz, Material, Design)	67
5.8 Sicherheitswerkbänke	69
5.9 Pharma-Isolatoren	74
5.10 Personal	78
6. Lüftungstechnik.....	82
6.1 HVAC/RLT.....	83
6.2 Schwebstofffilter	85
7. Monitoring & Messungen	87
7.1 Luftpartikelmessung	89
7.2 Differenzdruck	89
7.3 Airchange	91
7.4 Temperatur und Feuchtigkeit.....	93

7.5 Reinraum mikrobiologische Messung	94
8. Reinraum-Design	96
8.1 Moderne Reinraum-Design	97
9. Werkstoffe und Oberflächen im Reinraum	100
10. Validierung/Qualifizierung	102
11. Fallstudie Planung eines Reinraums	103
12. Glossar Abkürzungen	110
13. Quellen	111

Vorwort

Dieses Buch gibt umfangreiche Informationen über die Planung, Aufbau und Richtlinien für den Reinraumbau gemäß GMP/FDA Richtlinien.

Das Buch ist sowohl für Personal im Bereich des Pharmaingenieurwesen als auch für Studenten und Auszubildende aus den Bereichen der Chemie, Pharmaindustrie und Pharma-Engineering geeignet.

Viel Spaß und Glückwünsche an die Leser/-innen

Ihr Parviz Bayegi

1. Was bedeutet Reinraum

Da unreine Luft zu Kontaminationen und somit zu Verunreinigung des Produkts führt, versuchen stets die Unternehmen in der Hightech- und Pharmaindustrie die Luftreinheit der Produktionsräume zu kontrollieren und konstant zu halten.

Um die Partikel in einen Reinraum zu kontrollieren oder zu verhindern, gibt es zwei Möglichkeiten:

- Die bestehenden Partikel, die durch Personal, Verpackung und Fertigung entstehen zu reduzieren oder zu vernichten
- Die Bildung von neuen Partikeln durch Maßnahmen zu reduzieren/verhindern

In der Pharmaindustrie werden die Partikel der Größe von 0,5 μm bis 5 μm (gemäß EU-GMP) in der Luft durch Qualitätsprozesse und Monitoring gefiltert. In der Halbleiterfertigung werden mit sensiblen Hightechnologien die Partikelgrößen von 0,3 μm bis zu 0,05 μm (gemäß ISO 14644) gefiltert.

Ein Reinraum ist eine kontrollierte Umgebung, in der ein sehr geringer Gehalt an Schadstoffen wie z.B. Staub existiert. Ein Reinraum hat einen kontrollierten Kontaminationsgrad. Dieser wird durch die Anzahl der Partikel pro Kubikmeter mit einer bestimmten Partikelgröße angegeben und gemessen. Je nach Priorität, können diese Messungen permanent (Monitoring) oder durch einmalige Messungen wie z.B. mit Partikelmessgeräten durchgeführt werden.



Produktionsräume, in denen die Luft durch standardisierte Maßnahmen kontrolliert und die Reinheit der Luft konstant gehalten wird, nennt man Reinraum.

Abbildung: Reinraum-Produktion



Die Größe der Partikel wird in Mikrometern (μm) gemessen. Ein Mikrometer entspricht 1/1000 Millimeter. Um die Partikelkonzentrationen zu kontrollieren, werden spezielle Filter (HEPA) eingesetzt. Die Umgebungsluft außerhalb eines Reinraums enthält über 35.000.000 Partikel pro Kubikmeter. Diese Partikel sind im Durchmesser 0,5 Mikrometer und größer.

Weitere Beispiele sind:

Beispiel	Partikelgröße (μm)
Haare	50 – 150 μm
Pollen	7 – 100 μm
Bakterien	1,0 – 10 μm
Grippevirus	0,07 μm

Beispiel aus EU-GMP

Je nach Produkt und Herstellungsprozess wird der Reinraum (laut EU-GMP) in vier Klassen A, B, C, D unterteilt. Die Klasse D erlaubt die höchste Partikelkonzentration und hat somit die niedrigste Priorität. Dagegen erlaubt die Klasse A die niedrigste Partikelkonzentration und hat somit die höchste Priorität.

2. Reinraumstandardisierungen

Um die Qualität des Produktes zu erhöhen und gleichzeitig die Risiken zu minimieren, wurden Direktive/Richtlinien für die Herstellung von Reinräumen erstellt. In der Europäischen Union gelten die EU-GMP Richtlinien für Reinraumtechnologie innerhalb der Pharmaindustrie. Die Richtlinien für die USA heißen cGMP.

Tabelle.: Wichtige Direktive/Richtlinien und Normen

Direktive/Richtlinie	Verantwortlicher Herausgeber	Einsatzbereich
EU-GMP Part I & II	EU-Kommission	Die Pharmaindustrie in der EU & der Welt
CGMP/ FDA Regulations	US-Food and Drug Administration/Code of Federal Regulations (CFR).	Die Pharmaindustrie in USA, Kanada & der Welt
PIC/S	Internationale Organisation bestehend aus Gesundheitsbehörden aus diversen Ländern darunter auch Deutschland	Mitgliedsstaaten der PIC/S.

Um diese Direktive/Richtlinie in einem Reinraum zu realisieren und die Einhaltung zu prüfen (validieren), werden standardisierte Normen wie die ISO 14644, ISO 13485 oder VDE 2083 eingesetzt.

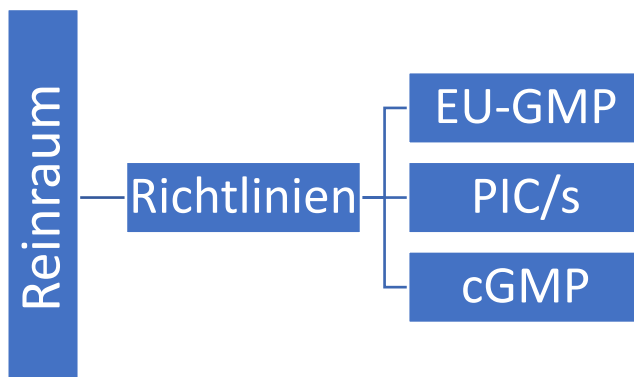
Tabelle: Wichtige Normen

Norm	Einsatzbereich
ISO 14644	Pharmaindustrie, Halbleitertechnik, Raumfahrttechnik
VDE2083	Halbleitertechnik, Reinraumtechnik, Messtechnik
GAMP	Pharmaindustrie, Halbleitertechnik, Raumfahrttechnik

2.1 Direktive/Richtlinien

Direktive/Richtlinien wie EU-GMP oder cGMP werden im Gegensatz zu Normen/ISO durch Regierungsbehörden erfasst und sind rechtlich bindend. EU-GMP wird durch die European Medicines Agency (EMA) erfasst und später durch die jeweiligen Gesundheitsbehörden in jedem Mitgliedsland bekannt gegeben. Die Direktive/Richtlinien von cGMP werden durch die United States Food and Drug Administration erstellt (US-FDA).

Abbildung: Richtlinien für den Reinraumbau



Bei den Reinraum- Direktiven/Richtlinien (EU-GMP, cGMP) werden die allgemeinen Voraussetzungen und Anforderungen für die Prozesse zu der Erstellung von Reinräumen vorgegeben. In diesen Dokumenten werden viele Empfehlungen und Richtlinien bekannt gegeben, die jedoch nicht genau definiert sind. Dies bedeutet, dass keine genauen Maßnahmen zu der Einhaltung dieser Anforderungen erwähnt werden.

Um dies besser zu verstehen, bitte ich Sie die Kommentare zu dem Textauszug aus dem EU-GMP Teil I durchlesen. Danach werde ich die Punkte 3.1 bis 3.4 kommentieren.

EU-GMP Leitfaden der Guten Herstellungspraxis Teil I (erstellt durch Bundesgesundheitsministerium/ Bundesanzeiger)

-Kapitel 3 Räumlichkeiten und Ausrüstung

-Räumlichkeiten

-Allgemeine Anforderungen

3.1 Die Räumlichkeiten sollten so gelegen sein, dass das umgebungsbedingte Kontaminationsrisiko für Material oder Produkte unter Berücksichtigung der Schutzmaßnahmen bei der Herstellung minimal ist.

3.2 Die Räumlichkeiten sollten sorgfältig instandgehalten werden. Reparatur- und Wartungsarbeiten sollten keine Gefahr für die Qualität der Produkte darstellen. Sie sollten nach detaillierten, schriftlich festgelegten Verfahren gereinigt und, falls notwendig, desinfiziert werden.

3.3 Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung sollten geeignet und so beschaffen sein, dass sie weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung oder das einwandfreie Funktionieren der Ausrüstung nachteilig beeinflussen.

3.4 Die Räumlichkeiten sollten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist.

Kommentare zu dem Textauszug (Punkte 3.1 bis 3.4).

Kommentar zu Punkt 3.1: Hier werden die Schutzmaßnahmen, um die Anforderung für die Minimierung der Kontaminationsrisiko zu erreichen, nicht klar definiert. Um welche Schutzmaßnahmen handelt es sich?

Kommentar zu Punkt 3.2: Die hier festgelegten schriftlichen Verfahren werden nicht genau benannt.

Kommentar zu Punkt 3.3: Hier wird erwartet, dass Beleuchtung, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Belüftung so beschaffen sein müssen, dass diese weder direkt noch indirekt die Arzneimittel während der Herstellung und Lagerung nachteilig beeinflussen. Welche Maßnahmen und Toleranzen für die Einhaltung dieser Anforderung nötig sind, wird nicht genannt.

Kommentar zu Punkt 3.4: Hier sollten die Räumlichkeiten so ausgelegt und ausgestattet sein, dass der größtmögliche Schutz gegen das Eindringen von Insekten oder anderen Tieren gewährleistet ist. Auch hier werden keine Maßnahmen und Methoden zu der Durchführung dieser Anforderung erklärt.

2.1.1 Unterschied zwischen Direktiven/Richtlinien und Normen (ISO)

Bei GMP-Direktiven/Richtlinien werden bestimmte Forderungen für den Schutz des Produktes und somit auch für den Schutz des Verbrauchers erlassen. Bei den Normen werden bestimmte Maßnahmen mit Hilfe aktueller Technik entwickelt, um die erlassenen Anforderungen (aus GMP-Direktiven/Richtlinien) zu realisieren und durch entwickelte Prüfungen nachzuweisen.

Tabelle: Beispiele für Direktive/Richtlinien und Normen

<i>Direktive/Richtlinien</i>	<i>Normen/ISO</i>
Die Räumlichkeiten so ausgelegt sein, dass das umgebungsbedingte Kontaminationsrisiko für Material oder Produkte, unter Berücksichtigung der Schutzmaßnahmen, bei der Herstellung minimal ist. (Gemäß EU-GMP)	Um dieser Anforderung gerecht zu werden, kann eine Prüfmethode für die Luftpartikelmessung gemäß ISO 14644 durchgeführt werden. Dadurch kann nachgewiesen werden, dass die Partikelkonzentration und Luftkeimzahlen gemäß EU-GMP eingehalten wird.

2.1.2 EU-GMP

Die EU-GMP Direktive/Richtlinie wurden in den letzten Jahren neben den EU-Mitgliedsländern von vielen außereuropäischen Ländern durchgeführt und etabliert. Der Leitfaden besteht aus vier Teilen (I, II, III, IV) und aktuell 21 Anhängen (Annex).

Im Rahmen von weltweiten Harmonisierungen wurden die wichtigsten Direktiven/Richtlinien wie c-GMP (FDA-USA) und PIC/S (ca. 50 Mitgliedsländer) mit den EU-GMP-Richtlinien harmonisiert. Das bedeutet, dass viele Anforderungen sich ähneln oder dasselbe Ziel verfolgen. Deshalb werde ich Ihnen die EU-GMP ausführlich nahebringen.

Die EU-GMP Leitfäden/Richtlinien werden für die Herstellung von Human Medicine in der Europäischen Union durch die EMA (European Medicines Agency) vorgegeben. Diese Direktive/Richtlinien werden an die Gesundheitsbehörden der Mitgliedstaaten übermittelt. Die Überwachung und Erteilung (Akkreditierungen) von EU-GMP wird durch die jeweiligen Behörden in den

Mitgliedstaaten realisiert. Beispielsweise wird im Bundesland Hessen die Einhaltung von EU-GMP-Richtlinien durch das Regierungspräsidium Darmstadt geprüft und akkreditiert.

Die EU-GMP Leitfäden/Richtlinien umfassen alle Räume, Produktionsanlagen und Maschinen sowie alle Prozesse, die Auswirkungen auf die Qualität des Produkts haben könnten. Darunter fallen Produktionsräume, Nebenräume, Einrichtungen, Lagerung, Dokumentation, Prozessmaschinen und Qualitätssicherungsprozesse.

Die rechtlichen Grundlagen für EU-GMP sind:

- Europa: EU-GMP-Leitfaden I, II, III, IV mit Anhängen
- Deutschland: AMWHV (Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung)
- Deutschland: zuständige Überwachungsbehörde: ZAB im Regierungspräsidium der Länder vom 5.6.2012, insbesondere §35

Um die Herstellungsgenehmigung für Arzneimittel, Wirkstoffe und Medizinprodukte zu bekommen, sind die Einhaltung von EU-GMP Richtlinien und die Akkreditierung durch die staatlichen Aufsichtsbehörden erforderlich.

Wesentliches Ziel der EU-GMP-Maßnahmen ist der Schutz des Produkts vor Kontaminationen. Aus diesem Grund spielt die Risikobewertung eine wichtige Rolle in den Qualitätssicherungsrichtlinien.

Sollten bei einem GMP-Audit Mängel, welche die Qualität des Produktes gefährden, festgestellt werden, könnte dies einen Entzug der Herstellungserlaubnis oder einen Export-/Lieferungsstop mit sich bringen.

ATMPs

Um den speziellen Anforderungen/Qualitätskontrollen an die Herstellung der Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) gerecht zu werden, wurden seit 2018 neben den EU-GMP- Teil I, II und III die gesonderten GMP-Regularien als Teil IV für die ATMPs entworfen. ATMPs sind humane Arzneimittel, die aus Genen, Zellen oder Geweben bestehen wie beispielsweise Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und Produkte der biotechnologischen Gewebebearbeitung (Tissue-Engineering) sowie Kombinationsprodukte.

EU-GMP Teile und Anhänge

Die EU-GMP besteht aus 4 Teilen sowie den Anhängen 1 bis 21 (Anhang 21 veröffentlicht 2015/EMA/238299/2015).

Teil I- Grundlegende Anforderungen für die Pharmaindustrie

- Kapitel 1 – Qualitätsmanagement
- Kapitel 2 – Personal
- Kapitel 3 – Räume und Einrichtungen
- Kapitel 4 – Dokumentation
- Kapitel 5 – Herstellung
- Kapitel 6 – Prüfung
- Kapitel 7 – Ausgelagerte Tätigkeiten [1]
- Kapitel 8 – Beschwerden und Produktrückrufe
- Kapitel 9 – Selbstinspektionen

Teil II – Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe

- Kapitel 1 – Einleitung
- Kapitel 2 – Qualitätsmanagement
- Kapitel 3 – Personal
- Kapitel 4 – Gebäude und Anlagen
- Kapitel 5 – Prozessausrüstung

- Kapitel 6 – Dokumentation und Protokolle
- Kapitel 7 – Materialmanagement
- Kapitel 8 – Produktion und Zwischenkontrolle
- Kapitel 9 – Verpackung und Kennzeichnung
- Kapitel 10 – Lagerung und Vertrieb
- Kapitel 11 – Laborkontrollen
- Kapitel 12 – Validierung
- Kapitel 13 – Änderungskontrolle
- Kapitel 14 – Zurückweisung/Wiederverwendung von Materialien
- Kapitel 15 – Beanstandungen und Rückrufe
- Kapitel 16 – Lohnhersteller
- Kapitel 17 – Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker, Umetikettierer
- Kapitel 18 – Spezifische Anleitungen für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden
- Kapitel 19 – Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen
- Kapitel 20 – Glossar

Teil III – GMP-relevante Dokumente

- Firmenbeschreibung – Site Master File
- Q9 – Qualitätsrisikomanagement
- Q10 Pharmazeutisches Qualitätssicherungssystem
- MRA Chargenzertifikat
- Vorlage für die „Written Confirmation“ für Wirkstoffe, die zur Verwendung bei Humanarzneimitteln aus Drittländern nach Europa exportiert werden

Teil IV _ EU-GMP für ATMPs

Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) *vom 22.12.2017*

EU-GMP Anhänge

- Anhang 1 – Herstellung von sterilen Arzneimitteln
- Anhang 2–Herstellung von biologischen Arzneimitteln

- Anhang 3 – Herstellung von radioaktiven Arzneimitteln
- Anhang 4 – Herstellung von Tierarzneimittel (außer Tierimpfstoffen)
- Anhang 5 – Herstellung von Tierimpfstoffen
- Anhang 6 – Herstellung von medizinischen Gasen
- Anhang 7 – Herstellung von pflanzlichen Arzneimitteln
- Anhang 8 – Proben von Ausgangs- und Packmaterial
- Anhang 9 – Herstellung von Liquida, Cremes und Salben
- Anhang 10 – Herstellung von Aerosolen
- Anhang 11 – Computergestützte Systeme
- Anhang 12 – Verwendung ionisierenden Strahlen für die Herstellung
- Anhang 13 – Herstellung von Prüfpräparaten
- Anhang 14 – Herstellung von Produkten wie Blut/Plasma (Human)
- Anhang 15 – Qualifizierung und Validierung
- Anhang 16 – Chargenzertifizierung und -freigabe
- Anhang 17 – Parametrische Freigabe
- Anhang 18 – (Teil II überführt) Gute Herstellungspraxis für Wirkstoffe
- Anhang 19 – Referenz- und Rückstellmuster
- Anhang 20– (Teil III überführt) Qualitätsrisikomanagement
- Anhang 21 – (seit 2015) Einfuhr von Arzneimitteln

2.1.3 PIC/S

PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Convention Scheme*) ist neben EU-GMP auch eine Direktive/Richtlinie mit dem Ziel, eine internationale Kooperation für die Harmonisierung und Einhaltung von GMP-Richtlinien zwischen unterschiedlichen Ländern (ca. 50 Mitgliedsländern, darunter Deutschland) zu erreichen.

Um die Differenzen zwischen den verschiedenen Direktiven/Richtlinien wie EU-GMP, cGMP und PIC/s zu minimieren, wurden Harmonisierungsschritte gestartet. Das hat dazu geführt, dass heute im Jahre 2022 viele Anforderungen aus EU-GMP mit cGMP und PIC/s gleich sind. Dies bedeutet, wenn ein Pharmaunternehmen außerhalb der EU durch PIC/s akkreditiert wurde, ist

dieses Unternehmen auch in einem anderen EU-Mitgliedstaat für die Einhaltung von GMP-Richtlinien anerkannt.

2.1.4 cGMP

cGMP ist die wichtigste Direktive/Richtlinie zur Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität in den USA. Die Durchsetzung von Current Good Manufacturing Practice (CGMPs) Verordnungen für Humanarzneimittel werden durch die FDA in den USA überwacht. Die Einhaltung der cGMP-Vorschriften sichert die Identität, Stärke, Qualität und Reinheit von Arzneimitteln.

Die cGMP-Regularien gewährleisten die Pharmaproduktionssysteme und Prozesse sowie die ordnungsgemäße Auslegung, Überwachung und Kontrolle. Die Richtlinien und Vorschriften von cGMP beziehen sich auf die aktuellen Vorschriften der Good Manufacturing Practice, die von der FDA in den USA bekanntgegeben werden. Alle Länder außerhalb der USA benötigen die FAD-Zustimmung (FDA- approval) für den Export von Pharmaprodukten in die USA.

Code of Federal Regulations (CFR 21).

Die Regularien für die cGMP kommen aus dem Teil 21 von den Federal Food, Drug and Cosmetic Act Vorschriften. Teil 21 beinhaltet alle Regularien für die Durchführung von cGMP.

In dem FDA-Teil des CFR befinden sich die verwandten Gesetze für cGMP im Titel 21.

Die Vorschriften zur Arzneimittelqualität sind in mehreren Teilen von Titel 21 enthalten. Die Vorschriften ermöglichen ein gemeinsames Verständnis des Regulierungsprozesses, indem sie Anforderungen beschreiben, die von Arzneimittelherstellern, Antragstellern und der FDA zu befolgen sind.

- 21 CFR Teil 314 Für die FDA-Zulassung zur Vermarktung eines neuen Medikaments