

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Vorwort der Herausgeber zur 1. Auflage | 5 |
| Die Autoren | 7 |
| 1 Räume | 21 |
| 1.A Anforderungen aus Behördensicht | 23 |
| 1.A.1 Anordnung und Ausgestaltung | 24 |
| 1.A.2 Hygienekonzept | 25 |
| 1.B Allgemeine Anforderungen | 29 |
| 1.B.1 Lage, Verbindung zu anderen Räumen | 29 |
| 1.B.2 Größe, Fläche, Höhe | 30 |
| 1.B.3 Installation und Medienversorgung | 32 |
| 1.B.4 Beleuchtung, Belüftung, Klimatechnik | 32 |
| 1.B.5 Hygienische Konstruktion | 33 |
| 1.B.6 Raumbuch und Layout | 33 |
| 1.C Materialfluss, Personalfluss und Layout | 37 |
| 1.C.1 Materialfluss | 37 |
| 1.C.2 Personalfluss | 40 |
| 1.C.3 Layout | 41 |
| 1.D Raumklassen | 43 |
| 1.D.1 Generelle GMP-Anforderungen an Räume | 43 |
| 1.D.2 GMP-Anforderungen an Reinräume: Reinheitsklassen | 43 |
| 1.D.3 GMP-Anforderungen an Reinräume: bauliche Ausführung | 47 |
| 1.D.4 Raumspezifische Zuordnung der Luftreinheitsklassen | 48 |
| 1.D.5 Reinheitszonenkonzepte | 49 |
| 1.D.6 Umsetzung der GMP-Anforderungen | 52 |
| 1.E Schleusenkonzepte | 55 |
| 1.E.1 Personalschleuse im reinen Bereich | 56 |
| 1.E.1.1 Schleuse der Reinheitsklasse F/E | 56 |
| 1.E.1.2 Schleuse der Reinheitsklasse E/D | 56 |
| 1.E.1.3 Schleuse der Reinheitsklasse D/C | 57 |
| 1.E.1.4 Schleuse der Reinheitsklasse C/B | 59 |
| 1.E.2 Materialschleusen | 63 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 1.F | Barrièresysteme und Isolatoren | 65 |
| 1.F.1 | Schutzkonzepte für höchste Sterilitätssicherheit | 65 |
| 1.F.2 | Pharmazeutische Isolatortechnologie | 66 |
| 1.F.2.1 | Kernmerkmale pharmazeutischer Isolatoren | 66 |
| 1.F.2.2 | Isolatorspezifische Regularien, Normen und Richtlinien | 70 |
| 1.F.2.3 | Biodekontamination der Isolator-Innenoberflächen | 71 |
| 1.F.3 | RABS-Technologie | 72 |
| 1.F.4 | Einsatzgebiete für RABS und Isolatoren | 76 |
| 1.G | Lager | 79 |
| 1.G.1 | Lagerbereiche | 79 |
| 1.G.1.1 | Größe | 79 |
| 1.G.1.2 | Ausleuchtung | 79 |
| 1.G.1.3 | Warenannahme und Versand | 80 |
| 1.G.1.4 | Probenahme | 81 |
| 1.G.1.5 | Sperrlager | 83 |
| 1.G.1.6 | Gesonderte Lagerbereiche | 85 |
| 1.G.2 | Lagerungsbedingungen | 86 |
| 1.G.2.1 | Temperatur und Feuchte | 86 |
| 1.G.2.2 | Hygiene | 91 |
| 1.G.3 | Wareneingang | 94 |
| 1.G.4 | Identifizierung mittels Material- und Chargennummern | 97 |
| 1.G.5 | Versand und Transport | 101 |
| 1.G.6 | Zitate aus den Regelwerken | 103 |
| 1.G.6.1 | AMWHV | 103 |
| 1.G.6.2 | EU-GMP-Leitfaden | 104 |
| 1.G.6.3 | 21 CFR 211 | 106 |
| 1.H | Haustechnik | 111 |
| 1.H.1 | Grundlegende Anforderungen an die Installation | 111 |
| 1.H.2 | Heizung | 112 |
| 1.H.3 | Sanitär | 113 |
| 1.H.4 | Elektro-, Mess- und Regeltechnik | 114 |
| 1.H.5 | Qualifizierung | 115 |
| 2 | Bauliche Elemente | 117 |
| 2.A | Einleitung | 119 |
| 2.B | Wand- und Deckensysteme | 125 |
| 2.B.1 | Planung und Beschaffung | 126 |
| 2.B.2 | Dokumentation | 131 |
| 2.B.3 | Stand der Technik und Varianten | 132 |
| 2.B.4 | Ausführungsbeispiele für Deckensysteme | 133 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 2.B.5 | Ausführungsbeispiele für Wandsysteme | 137 |
| 2.B.6 | Einsatzbereiche für verschiedene Reinheitsklassen | 144 |
| 2.C | Türen und Fenster | 147 |
| 2.D | Fußbödensysteme | 151 |
| 2.D.1 | Auswahlkriterien | 151 |
| 2.D.2 | Technische Grundlagen | 153 |
| 2.D.3 | Ableitfähige Fußböden (ESD-Fußböden) | 157 |
| 2.D.4 | Anforderungen aus Regelwerken und Richtlinien | 157 |
| 2.D.5 | Verlegetechnik und Ausführungsvarianten | 160 |
| 2.D.6 | Abnahme von Fußböden | 165 |
| 2.D.7 | Ausführungsbeispiele für Fußbödensysteme | 166 |
| 2.D.8 | Einsatzbereiche für verschiedene Reinheitsklassen | 171 |
| 3 | Lufttechnik | 173 |
| 3.A | Einleitung | 175 |
| 3.B | Raumluftechnische Systeme | 177 |
| 3.B.1 | Reine (100%) Außenluftanlage | 178 |
| 3.B.2 | Zentrale Umluft-/Mischluftanlagen | 179 |
| 3.B.3 | Dezentrale Umluft-/Mischluftanlagen mit zentraler Außenluftaufbereitung | 180 |
| 3.B.4 | Reine Umluftanlage | 181 |
| 3.B.5 | Systeme zur Temperierung und Volumenstromregelung | 182 |
| 3.B.5.1 | Einkanal-Anlage | 182 |
| 3.B.5.2 | Zweikanal-Anlage | 183 |
| 3.B.6 | Systeme für die Regelung der Luftvolumenströme | 184 |
| 3.B.7 | Energien und Medien für den Betrieb von RLT-Anlagen | 185 |
| 3.C | Filter | 187 |
| 3.C.1 | Partikel-Luftfilter | 189 |
| 3.C.2 | Schwebstofffilter | 192 |
| 3.C.2.1 | Lecktest | 193 |
| 3.C.2.2 | Bauarten | 196 |
| 3.D | Grundlagen für die Konzeption und Planung | 199 |
| 3.E | Designkriterien für die Belüftung von Räumlichkeiten | 203 |
| 3.E.1 | Lufttechnisches Design eines Sterilraumes mit Unterdruck | 204 |
| 3.E.2 | Druckstufen und Aufbau der Differenzdruckmessung für einen sterilen Bereich | 205 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 3.F | Instandhaltung von raumluftechnischen Anlagen | 207 |
| 3.F.1 | Zeitintervalle für die Durchführung von Inspektionen oder Wartungen | 211 |
| 3.F.2 | Toleranzen für Inspektions- und Wartungstermine | 212 |
| 3.F.3 | Instandhaltungsplan | 212 |
| 3.F.4 | Formblätter für die Inspektion und Wartung von raumluftechnischen Anlagen | 213 |
| 3.F.5 | Logbuch für lufttechnische Anlagen | 223 |
| 3.G | Werkbänke als sterile Einzelarbeitsplätze | 227 |
| 3.G.1 | Reine Werkbänke | 228 |
| 3.G.1.1 | Aufbau | 228 |
| 3.G.1.2 | Schutzfunktion | 228 |
| 3.G.1.3 | Arbeitsweise | 228 |
| 3.G.2 | Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke (MSW) | 229 |
| 3.G.2.1 | Aufbau | 229 |
| 3.G.2.2 | Schutzfunktion | 229 |
| 3.G.2.3 | Arbeitsweise | 230 |
| 3.G.3 | Zytostatika-Werkbänke (ZWB) | 231 |
| 3.G.3.1 | Aufbau | 231 |
| 3.G.3.2 | Schutzfunktion | 232 |
| 3.G.3.3 | Arbeitsweise | 232 |
| 3.G.4 | Einsatzgebiete und Aufstellbedingungen für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke und Zytostatika-Werkbänke | 233 |
| 3.G.5 | Prüfungen von Mikrobiologischen Sicherheitswerkbänken und Zytostatika-Werkbänken | 236 |
| 4 | Qualifizierung von raumluftechnischen Anlagen | 243 |
| 4.A | Einleitung | 245 |
| 4.A.1 | Ziele der Qualifizierung | 245 |
| 4.A.2 | Regulatorische und normative Grundlagen der Qualifizierung | 247 |
| 4.B | Planung und Qualifizierung | 249 |
| 4.C | Qualifizierung | 251 |
| 4.C.1 | Qualifizierungsmasterplan | 251 |
| 4.C.2 | Qualifizierungspläne und -berichte | 252 |
| 4.C.3 | Qualifizierungschecklisten | 253 |
| 4.C.3.1 | Designqualifizierung 1 und 2 (DQ 1 und 2) | 254 |
| 4.C.3.2 | Installationsqualifizierung | 264 |
| 4.C.3.3 | Funktionsqualifizierung (OQ) | 269 |
| 4.C.3.4 | Leistungsqualifizierung PQ | 273 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.D | Anforderungen an die Dokumentation | 275 |
| 4.E | Requalifizierung | 277 |
| 5 | Monitoring | 279 |
| 5.A | Monitoring raumluftechnischer Anlagen | 281 |
| 5.A.1 | Ziele des Prozessmonitorings | 281 |
| 5.A.2 | Datenmanagement im raumluftechnischen Pharmamonitoring | 281 |
| 5.A.3 | Raumluf- und reinraumtechnische Daten | 283 |
| 5.A.4 | Risiken mikrobiologischer Datenerfassung | 284 |
| 5.A.5 | Warn- und Aktionsgrenzen | 284 |
| 5.A.6 | Betrieb und Instandhaltung | 285 |
| 5.B | Partikelmonitoring | 287 |
| 5.B.1 | Anforderungen an nicht sterile Herstellungsbereiche | 287 |
| 5.B.2 | Anforderungen an Reinräume | 288 |
| 5.B.3 | Klassifizierung und Monitoring | 290 |
| 5.B.3.1 | Klassifizierung | 291 |
| 5.B.3.2 | Überwachung der Reinräume und Reinluftanlagen (Monitoring) | 291 |
| 5.B.4 | Messtechnik | 292 |
| 5.B.4.1 | Fest installierte Messgeräte | 293 |
| 5.B.4.2 | Tragbare Messgeräte | 294 |
| 5.B.4.3 | Monitoringsystem | 294 |
| 5.C | Mikrobiologisches Monitoring | 297 |
| 5.C.1 | Kontaminationsquellen | 298 |
| 5.C.1.1 | Luft | 298 |
| 5.C.1.2 | Oberflächen | 299 |
| 5.C.1.3 | Personal | 299 |
| 5.C.2 | Grenzwerte | 301 |
| 5.C.2.1 | Warn- und Aktionslevel | 301 |
| 5.C.2.2 | Mikrobiologische Qualität von Luft | 302 |
| 5.C.2.3 | Mikrobiologische Qualität von Oberflächen | 304 |
| 5.C.2.4 | Mikrobiologische Anforderungen an Personal | 306 |
| 5.C.3 | Materialien und Methoden | 307 |
| 5.C.3.1 | Nährmedien | 307 |
| 5.C.3.2 | Bebrütung | 308 |
| 5.C.3.3 | Methodenvalidierung | 310 |
| 5.C.4 | Probenahme | 311 |
| 5.C.4.1 | Untersuchungsfrequenzen | 311 |
| 5.C.4.2 | Probenahmestellen | 318 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 5.C.5 | Mikrobiologische Untersuchung von Luft | 320 |
| 5.C.5.1 | Qualitative Verfahren | 321 |
| 5.C.5.2 | Quantitative Verfahren | 322 |
| 5.C.6 | Mikrobiologische Untersuchung von Oberflächen und Personal | 324 |
| 5.C.6.1 | Tupfermethode | 325 |
| 5.C.6.2 | Abklatschmethode mit festen Nährmedien | 325 |
| 5.C.6.3 | Händewaschmethode | 326 |
| 5.C.7 | Maßnahmen bei Grenzwertüberschreitungen | 326 |
| 5.C.8 | Keimidentifizierung | 329 |
| 6 | Hygiene | 335 |
| 6.A | Produktionshygiene | 337 |
| 6.A.1 | Kontaminationsquellen | 340 |
| 6.A.1.1 | Räume und Anlagen | 340 |
| 6.A.1.2 | Ausgangsstoffe | 345 |
| 6.A.1.3 | Packmittel | 345 |
| 6.A.1.4 | Reinigungs- und Desinfektionsmittel | 346 |
| 6.A.1.5 | Hilfsmittel | 346 |
| 6.A.1.6 | Gase | 347 |
| 6.A.1.7 | Umgebungsluft | 347 |
| 6.A.1.8 | Prozesse | 348 |
| 6.A.2 | Reinigung | 355 |
| 6.A.2.1 | Reinigungsmittel | 355 |
| 6.A.2.2 | Reinigungsverfahren und Hilfsmittel | 357 |
| 6.A.2.3 | Reinigung von Produktionsräumen | 363 |
| 6.A.3 | Desinfektion | 364 |
| 6.A.3.1 | Desinfektionsmittel | 364 |
| 6.A.3.2 | Desinfektionsverfahren und Hilfsmittel | 368 |
| 6.A.3.3 | Abweichungen | 370 |
| 6.A.4 | Zitate aus den Regelwerken | 371 |
| 6.A.4.1 | AMWHV | 371 |
| 6.A.4.2 | EU-GMP-Leitfaden | 371 |
| 6.A.4.3 | 21 CFR 211 | 373 |
| 6.A.4.4 | Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice | 375 |
| 6.A.5 | Muster-SOP „Reinigung und Desinfektion“ | 377 |
| 6.B | Hygieneplan | 391 |
| 6.B.1 | Organisation der Raumreinigung | 391 |
| 6.B.1.1 | Hygienezonen | 392 |
| 6.B.1.2 | Allgemeine Raumreinigung | 393 |
| 6.B.1.3 | Reinigungs- und Desinfektionsmittel | 394 |
| 6.B.1.4 | Reinigungsverfahren und Hilfsmittel | 395 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 6.B.2 | Dokumentation | 396 |
| 6.B.3 | Periodische Bewertung | 398 |
| 6.B.4 | Zitate aus den Regelwerken | 398 |
| 6.B.4.1 | AMWHV | 398 |
| 6.B.4.2 | EU-GMP-Leitfadens | 398 |
| 6.B.4.3 | 21 CFR 211 | 399 |
| 7 | Personal | 401 |
| 7.A | Einleitung | 403 |
| 7.B | Bekleidung | 405 |
| 7.B.1 | Bekleidungsvorschriften | 405 |
| 7.B.2 | Technische Anforderungen | 409 |
| 7.B.2.1 | Materialien | 411 |
| 7.B.2.2 | Partikelabgabe | 411 |
| 7.B.2.3 | Filtrationsqualität | 411 |
| 7.B.2.4 | Trageeigenschaften | 412 |
| 7.B.2.5 | Elektrostatisches Verhalten (ESD) | 412 |
| 7.B.2.6 | Stabilität, Haltbarkeit | 413 |
| 7.B.2.7 | Waschbarkeit, Desinfizier- bzw. Sterilisierbarkeit | 413 |
| 7.B.2.8 | Kosten | 413 |
| 7.B.3 | Bestandteile der Bekleidung | 414 |
| 7.B.3.1 | Oberbekleidung | 414 |
| 7.B.3.2 | Zwischenbekleidung | 416 |
| 7.B.3.3 | Handschuhe | 416 |
| 7.B.3.4 | Kopfbedeckungen | 417 |
| 7.B.3.5 | Mundschutz | 418 |
| 7.B.3.6 | Schuhe | 419 |
| 7.B.4 | Auswahl der Bekleidung | 420 |
| 7.B.5 | Reinigung von Bekleidung (Dekontamination) | 422 |
| 7.B.5.1 | Qualifizierung eines externen Dienstleisters | 422 |
| 7.B.5.2 | Waschvorgang | 423 |
| 7.B.5.3 | Trocknen und Verpacken | 425 |
| 7.B.5.4 | Prüfung auf Partikelfreisetzung | 426 |
| 7.B.5.5 | Identifizierung und Rückverfolgbarkeit | 426 |
| 7.B.6 | Zitate aus den Regelwerken | 426 |
| 7.C | Verhaltensregeln | 429 |
| 7.C.1 | Körperhygiene | 429 |
| 7.C.2 | Allgemeine Anforderungen | 430 |
| 7.C.3 | Anforderungen in Reinräumen | 430 |
| 7.C.4 | Zitate aus den Regelwerken | 432 |

| | | |
|-----------------------------|---|------------|
| 7.D | Händedesinfektion | 435 |
| 7.D.1 | Händewaschung | 436 |
| 7.D.2 | Händedesinfektion | 436 |
| 7.D.3 | Desinfektion der Handschuhe | 438 |
| 7.E | Gesundheitsüberwachung | 439 |
| 7.E.1 | Anlässe zur Gesundheitsüberwachung | 439 |
| 7.E.2 | Verantwortlichkeiten | 440 |
| 7.E.3 | System zur Gesundheitsüberwachung | 441 |
| 7.E.3.1 | Risikobewertung von Tätigkeiten und Arbeitsplätzen | 442 |
| 7.E.3.2 | Zuordnung von Personengruppen | 442 |
| 7.E.3.3 | Zuordnung von Maßnahmen zu Risikobereichen | 442 |
| 7.E.3.4 | Vorgehen bei nachträglicher Kenntnis von Erkrankungen | 443 |
| 7.E.3.5 | Periodische Prüfung der Systemeffektivität | 444 |
| 7.E.4 | Zitate aus den Regelwerken | 444 |
| 7.F | Hygieneschulung | 447 |
| 7.F.1 | Inhalte von Hygieneschulungen | 451 |
| 7.F.2 | Erfolgskriterien zur Durchführung | 451 |
| 7.F.3 | Erfolgskontrolle | 452 |
| 7.F.3.1 | Direkte Überprüfung | 452 |
| 7.F.3.2 | Indirekte Überprüfung | 453 |
| 7.F.4 | Anwendung der Schulungsinhalte | 453 |
| 7.F.4.1 | Motivationshilfen | 453 |
| 7.F.4.2 | Gründe für Probleme in der Compliance | 454 |
| 7.F.5 | Qualifizierung von Reinraumpersonal | 454 |
| 7.F.5.1 | Zielgruppe | 455 |
| 7.F.5.2 | Anforderungen | 455 |
| 7.F.5.3 | Beschränkung der Qualifikation/Disqualifizierung | 456 |
| 7.F.5.4 | Überprüfung des Umkleideprozesses | 456 |
| 7.F.6 | Zitate aus den Regelwerken | 456 |
| 7.G | Muster-SOPs zur Personalhygiene | 459 |
| 7.G.1 | Muster-SOP „Bekleidungsvorschrift“ | 460 |
| 7.G.2 | Muster-SOP „Händedesinfektion“ | 471 |
| 7.G.3 | Muster-SOP „Gesundheitsüberwachung“ | 479 |
| 7.G.4 | Muster-SOP „Qualifizierung des Umkleideprozesses“ | 491 |
| 8 | Informationsquellen | 503 |
| Stichwortverzeichnis | | 513 |