

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 Reinnräume: Reinheitsklassen	43
1.D.3 GMP-Anforderungen an Reinnräume: 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	Barriersysteme 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	Fußbodensysteme	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 Fußbodensysteme	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 raumlufotechnischen 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 raumlufotechnischen Anlagen	213
3.F.5	Logbuch für lufotechnische 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 raumlufotechnischen 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	Qualifizierungsschecklisten	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