

Inhalt

Vorwort	5
1 Einleitung		
<i>F. Stieneker</i>	11
2 Regulatorische Anforderungen		
<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
3 Kontaminationen		
<i>F. Böttcher</i>	23
3.1 Arten und Quellen	23
3.2 Kontaminationskontrolle und die Contamination Control Strategy	26
4 Planlos in den Reinraum		
<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

6 ____ Inhalt

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
5 Reinraumbekleidung			
	<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
6 Reinraumverbrauchsgüter			
	<i>C. Moschner</i>	75
6.1	Einleitung	75
6.2	Reinraumhandschuhe	76
	6.2.1 Unterschiedliche Handschuhtypen	76
6.3	Reinraumtücher	80
	6.3.1 Reinigung durch Wischen	80
	6.3.2 Unterschiedliche Reinraumtücher	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 Einwegkopfbedeckungen	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
7 Umgang mit Verbrauchsmaterialien			
	<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		
	<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
14	Reinraum der Zukunft		
	<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
15	Reinraum versus Sauberraum oder Partikelentfernung versus Partikelvermeidung?		
	<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
16	Ausblick oder quo vadis Reinraum?		
	<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