Management von Reinräumen

Zusammenhänge und Verantwortlichkeiten

Von Frank Fritsch, Elmshorn

Dem reinen Raum als technische Einheit kommt bei der aseptischen Herstellung von Arzneimitteln oder auch in pharmazeutischen Laboren, in welchen geforscht und experimentiert wird, eine entscheidende Bedeutung zu. Das nachgewiesene zuverlässige Zusammenspiel verschiedenster Komponenten ist eine wesentliche Basis für das sichere Arbeiten der Mitarbeiter/innen, das Erfüllen gesetzlicher Auflagen und die Erreichung der hohen Anforderungen an die Qualität des Produktes. Verantwortliche stecken mitunter in dem Dilemma, sehr wohl über das Fachwissen in ihrem Kompetenzbereich zu verfügen, hinsichtlich der technischen Funktionalität, den Anforderungen aus dem Stand der Technik aber auf Spezialisten angewiesen zu sein. Bei der Wahl der Partner sollten dabei nicht ausschließlich die Kosten im Fokus stehen, sondern vordergründig fundiertes Wissen und Professionalität – auch im Detail. Die Gesamtverantwortung bleibt bei den Betreibern bzw. deren eingesetzten Verantwortlichen. Eben jenen soll ein Verständnis für die Komponenten des Reinraumes vermittelt und aufgezeigt werden, worauf es beim täglichen Monitoren, regelmäßigen Prüfungen und Wartungen, bis hin zum Requalifizieren von Reinräumen ankommt, und wie mit Störungsmeldungen umzugehen ist.

▶ 1. Das Labor – die technische Einheit

Wenn über das Labor gesprochen wird, sind meistens die Räume wie die Vorbereitung, die Schleusen und das Labor an sich gemeint, in denen die Mitarbeiter arbeiten. Stimmt etwas mit der Anlage - der technischen Einheit - nicht, werden die Auswirkungen unmittelbar wahrgenommen: es wird zu warm, die Luft ist trocken bzw. die Strömung erzeugt einen unangenehmen Zug. Unter Umständen steigt der Geräuschpegel durch Strömungsgeräusche oder gar Pfeiftöne oder aber das Alarmsystem meldet das Unter- oder Überschreiten zulässiger Grenzwerte. Wie es zu der Störung kam und ob eine Gefährdung für Personal oder Produkt vorliegt, kann i.d.R. nicht so schnell beurteilt werden. Jedoch ist es sehr wichtig, kritische Situationen zu realisieren und zügig die richtigen Korrekturmaßnahmen zu ergreifen.

Für viele der genannten Störungen liegt der Ursprung in dem nicht sichtbaren Anlagenteil, der sogen. Raumlufttechnischen Anlage (RLT). Zwischen der RLT und den Räumen gibt es wichtige Schnittstellen, welche ausschlaggebend für die Funktion der gesamten Einheit sind.

Die Frischluft (Außenluft) wird hinsichtlich verschiedenster Parameter aufbereitet (Konditionierung). Trotz verschiedenster technischer Umsetzungen im Markt wird i.d.R. die Außenluft über eine erste Filterstufe geführt, dann aufgewärmt oder abgekühlt, entfeuchtet und über ein Kanalsystem an die Zuluftfilter des Labors herangeführt (Abb. 1). Über Abluftöffnungen wird die Luft zurück in die RLT geführt. Diese wird zum Teil aufbereitet, zum Teil als Fortluft abgeführt.

Die zentrale Steuerung stellt die Betriebsparameter der Laborräume sicher. Die wichtigsten Ziele sind dabei die Luftqualität (Temperatur, relative Feuchte, Partikelzahl) und die Druckkaskade für die Laborräume. Zur Sicherstellung dieser Parameter müssen die 3 Anlagenblöcke (RLT, Steuerung und Räume) perfekt zueinander passen und technisch abgestimmt sein, insbesondere auch weil sie sich gegenseitig beeinflussen.

FAZIT: *Ein Grundverständnis der Gesamtanlage lässt Sie spürbare oder sichtbare Veränderungen und die Störung an sich wahrnehmen, richtig einschätzen und erforderliche Maßnahmen ergreifen.*

▶ 2. Die RLT – die Lunge des Labors

Die RLT hat die Aufgabe, die Laborräume mit konditionierter Luft zu versorgen. Ein oder mehrere Lüfter saugen die Außenluft an. Diese Luft wird über einen ersten Grob- oder Feinstaubfilter (Filterklasse G1 bis G4, bzw. M5, M6, F7 bis F9) von größeren Partikeln befreit. Ein defekter bzw. von Partikeln zugesetzter Filter stört die weiteren Funktionen erheblich. Ein zugesetzter Filter reduziert die die RLT durchströmende

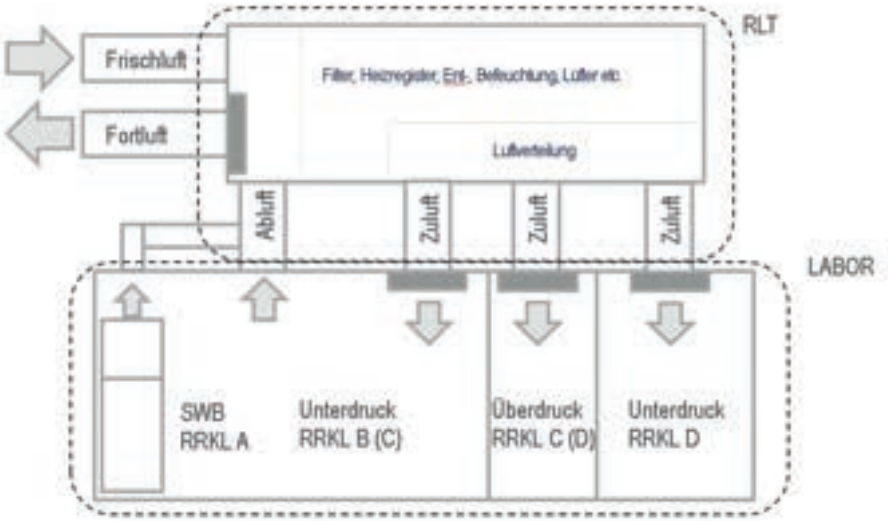

Abb. 1: Labor mit Raumlufttechnischer Anlage (mögliches Szenario)

Luftmenge. Dies kann dazu führen, dass zu wenig Luft durch die Räume strömt und dadurch die erforderliche partikuläre Reinheitsklasse nicht erreicht wird.

Zur Erreichung der Reinheitsklasse ist eine Luftwechselzahl (LWZ) notwendig. Die LWZ beschreibt, wie oft pro Stunde die Raumluft ausgetauscht wird (Einheit: 1/h). Die Luftwechselzahlen können zwischen 15-60 liegen. Je nach Qualität (A, B, C, D) des Reinraumes existieren unterschiedliche Empfehlungen. Tendenziell: Je partikelärmer, sprich hochwertiger der Reinraum, desto höher die LWZ.

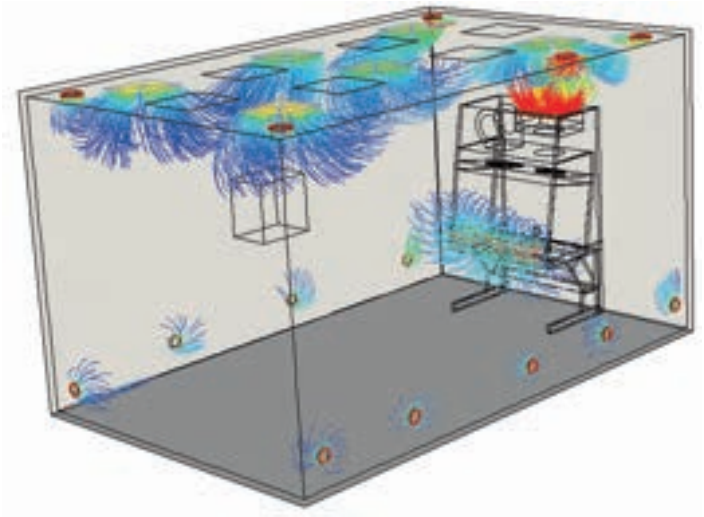

Abb. 2: Strömungen im Reinraum

Zudem wird durch die RLT bestimmt, welche Temperatur und relative Feuchte die Luft hat, die in die Räume strömt. Dies ist wichtig, weil zum Einen der Arbeitskomfort für die Mitarbeiter bereitgestellt werden muss (und damit auch ein Beitrag zum Arbeitsschutz geleistet wird) und zum Anderen einige der verwendeten Substanzen nur innerhalb eines zulässigen Temperatur- und Feuchtebereiches verarbeitet bzw. gelagert werden dürfen (Vorgaben der Hersteller der Substanzen).

Bzgl. des Arbeitsschutzes in Verbindungen mit der RLT-Anlage ist die Druckdifferenz zwischen zwei Zonen/Räumen, die Luftströmungsrichtung, eine möglichst hohe Luftwechselzahl und die Dichtigkeit des Containments (Wände, Fenster, Türen etc.) zu berücksichtigen.

Die Luft wird über ein Kanalsystem zu einem dem Raum vorgeschalteten HEPA-Filter geführt (HEPA = high efficiency particulate air filter, es handelt sich um Schwebstofffilter, Filterklasse ab H13), um dann in den Raum einzuströmen. Häufig wird nicht berücksichtigt, dass diese Kanäle durch Stäube belastet sind. Ablagerungen in Kombination mit Feuchtigkeit in den Kanälen können zum Wachstum von Mikroorganismen führen. Schon bei der Planung und spätestens bei der Ausführung ist die Möglichkeit vorzusehen, eine visuelle Inspektion sowie Abklatschtests an Oberflächen durchzuführen. Die Einsatzdauer und sichere Funktion der HEPA-Filter unmittelbar vor dem Raum hängt maßgeblich von der RLT ab. Die regelmäßigen mindestens einmal im Jahr stattfindenden Prüfungen schützen die Mitarbeiter, gewährleisten den Produktschutz und verhindern unter Umständen hohe Kosten durch Folgeschäden.

FAZIT: ***Die einwandfreie Funktion und die Bereitstellung von Luft in ausreichender Menge und Qualität sind existenziell für einen funktionierenden Reinraum.***

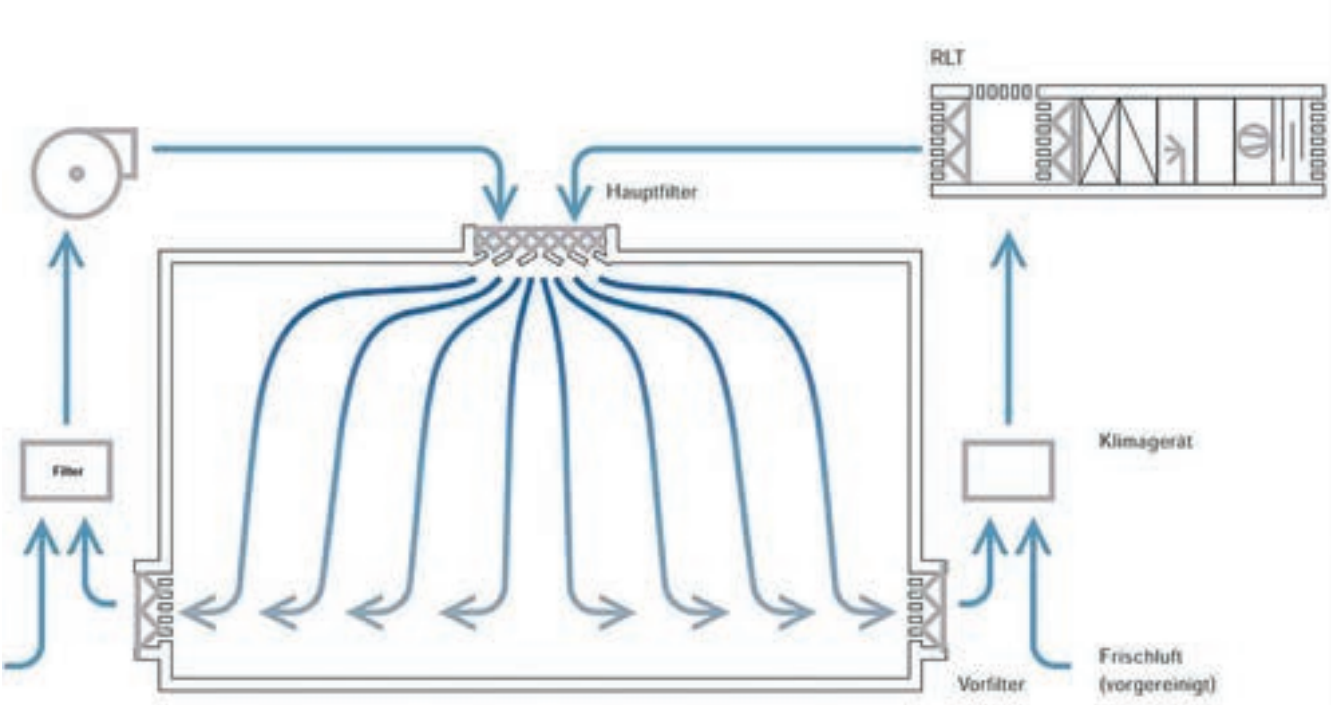

Abb. 3: Beispiel einer Reinraumdurchströmung

Wichtige Prüfungen entsprechend Stand der Technik (Auszug):

Filterprüfung, ggf. Austausch. Visuelle und mikrobiologische Prüfung der Kanäle. Kontrolle der Lüfter, Prüfung und Kalibrierung der Messsensoren, Wartung des Klimagerätes (sofern vorhanden). Prüfungskatalog nach VDMA. [1, 2, 4]

3. Der Reinraum – das luftige Arbeitsumfeld

Welche Anforderungen an den Reinraum gestellt werden, hängt von einer grundlegenden Analyse der Herstellungsprozesse und Produktanforderungen ab. In der Praxis kommen zwei Arten von Reinräumen vor: die mit turbulenzarmer und die mit turbulenter Strömung.

Eines der wichtigsten Ziele bei der Gestaltung der Laborräume ist eine gleichmäßige Durchströmung und zwar von oben nach unten (Querströmungen sind zu vermeiden). Dabei ist es wichtig, dass keine „Totzonen" entstehen, in denen sich Partikel anreichern und nicht aus dem Raum abgeführt werden können. Damit die Luft aus dem Reinraum entweichen kann, werden Abluftöffnungen vorgesehen (Abb. 2 und 3).

An der Schnittstelle zwischen RLT und Reinraum befinden sich HEPA-Filter. Diese sind in der Reinraumdecke verbaut und werden auch als endständige Filter bezeichnet. Sie reduzieren die Anzahl der Partikel (Partikelgröße) um > 99,95% beim Einsatz eines H13 Filters und um 99,995% bei einem H14 Filter. Sind die Filter nicht korrekt in ihrem Rahmen eingebaut, die Dichtungen beschädigt oder weist die Filterfläche Risse oder Löcher auf, kommt es unmittelbar zu einem erhöhten Partikelaufkommen oder einer mikrobiologischen Kontamination. Tritt der Fall ein, dass die Filter durch eine Fehlfunktion der RLT dauerhaft mit zu stark verschmutzter Luft angeströmt werden, verblocken sie. Darunter kann die LWZ im Raum und die Druckkaskade zwischen den Räumen leiden.

Nachdem die Luft den HEPA-Filter durchströmt hat, trifft diese auf ein Prallblech. Die Ausführung des Prallbleches, das Raumlayout, die Einrichtung des Raumes und die Anordnung der Abluftstellen bestimmen das Durchströmungsprofil im Raum (Abb. 3).

Beim Einsatz von Sicherheitswerkbänken (SWB) ist zusätzlich darauf zu achten, dass die aus der Umgebung in der Arbeitsöffnung der SWB einströmende Luft (primär für den Personenschutz verantwortlich) nicht durch die den Raum durchströmende Luft verwirbelt und dadurch beeinträchtigt wird. In einem solchen Fall kann es dazu kommen, dass Luft und hiermit ggf. Kontaminationen aus dem Arbeitsraum herausgetragen werden und der Inflow (nach innen gerichtete Strömung von der Umgebung in die SWB) massiv gestört/beeinträchtigt ist.

Für die Planung, Erstqualifizierung und Requalifizierung von Reinräumen spielt außerdem das Druck- und Reinraumklassenkonzept eine Rolle. Reinräume müssen einen Über- oder Unterdruck gegenüber Nachbarräumen aufweisen. Die Luft strömt von dem Raum mit dem höheren in den mit dem niedrigeren Druck (Abb. 1).

Bei der Festlegung der Raumdrücke ist es das Ziel, den sensibelsten Raum am stärksten zu schützen. Eine stabile Druckkaskade ist sehr wichtig, um zu verhindern, dass schädliche Stoffe an die zu produzierenden Medikamente oder in die Umwelt gelangen (Verschleppungsschutz). Eine kontinuierliche

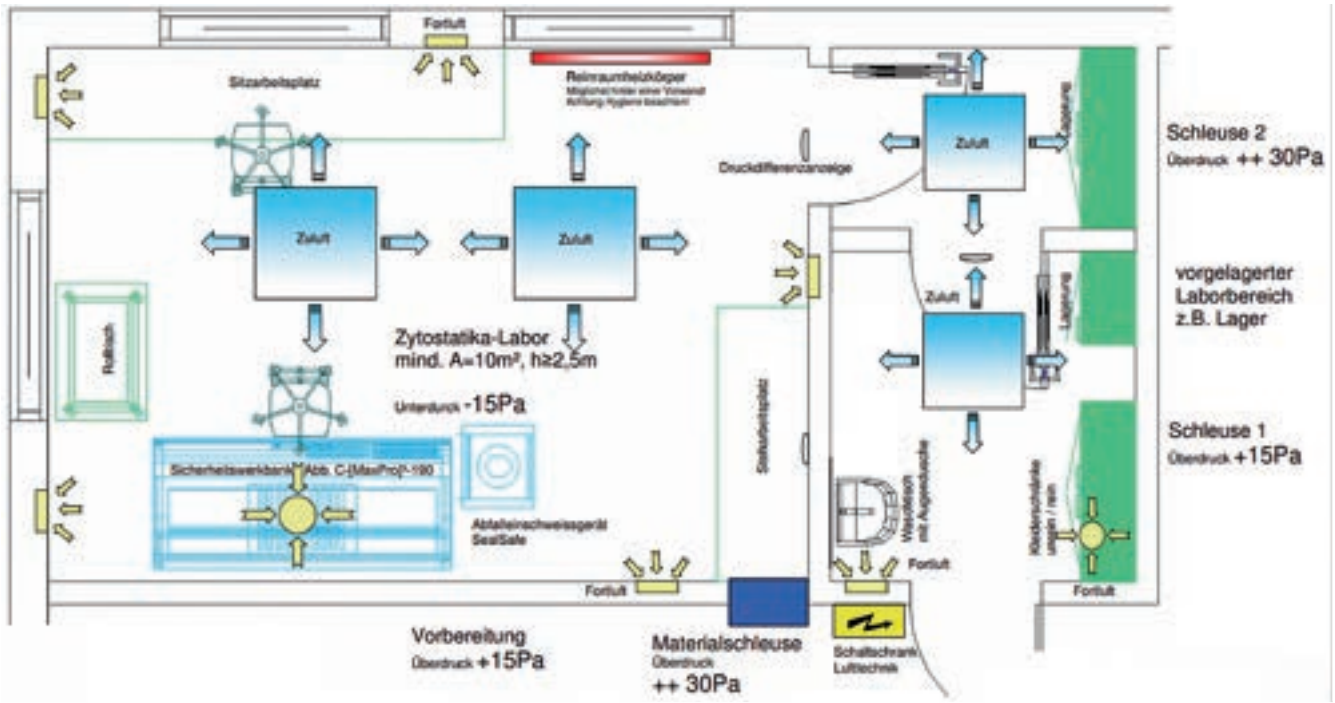

Abb. 4: Beispiel eines Reinraumes

Überwachung ist gefordert, wobei auch die Interpretation der Messergebnisse hier von entscheidender Bedeutung ist. Im Einzelfall ist ein regelmäßiges Aufnehmen der Druckdifferenzen der kompletten Druckkaskade sinnvoll, um Trends rechtzeitig zu erkennen. Reaktionsgrenzen und einzuleitende Maßnahmen sind zu definieren und dokumentieren.

Eine Differenzdruckmessung erfolgt automatisch über spezielle Sensoren. Die Abweichungen vom Soll werden an die Regelung weitergegeben und die RLT steuert entsprechend nach. Dieser Steuerung sind jedoch Grenzen gesetzt. Ein defektes oder zugesetztes Filtervlies kann den Differenzdruck zu gering werden lassen. Bei der Möblierung ist darauf zu achten, dass die Abluftöffnungen nicht in ihrer Funktion beeinträchtigt oder im schlimmsten Fall zugestellt werden. Dies ist selbstredend auch bei späteren Veränderungen der Raumeinrichtung zu berücksichtigen.

Zur Herstellung aseptischer Produkte werden klar definierte Anforderungen an die Reinraumqualität gestellt. Die Reinheitsklassen und deren Grenzwerte sind sowohl für Partikelzahlen als auch für die mikrobiologische Kontamination definiert [5]. Aus dem Ansatz, dass sich an jedem Partikel ein Mikroorganismus anlagern könnte, ergibt sich die gedankliche Verbindung zwischen Partikeln und einer möglichen mikrobiologischen Kontamination. Eine aseptische Arbeitsweise beinhaltet den gesamten Herstellungsprozess mit dem Ziel, Kontaminationen zu verhindern und ein steriles Produkt herzustellen.

Die Festlegung der vier GMP-Reinheitsklassen (A–D) ist konform mit der DIN EN ISO 14644-1 [4], wobei die Reinraumklasse A der reinste Bereich ist und in Bereichen der Reinraumklasse D die meisten Partikel und Mikroorganismen zugelassen werden. Für die Bereitstellung der Reinraumklasse A werden häufig Sicherheitswerkbänke (SWB) eingesetzt. Die SWB werden in diesem Kontext wie ein Reinraum betrachtet und stellen einen abgeschlossenen Arbeitsraum bzw. Reinraum dar, dessen durchströmende und verlassende Luft mittels HEPA-Filter gereinigt wird. SWB müssen leicht zu reinigen bzw. desinfizieren sein und die Reinraumklasse A sicherstellen.

Die Erfüllung der partikulären Reinraumklassen ist mindestens einmal im Jahr nachzuweisen. Die DIN EN ISO 14644 beschreibt die Messmethode, die Anforderung an die Messtechnik und den messtechnischen Ablauf im Detail: Im Prinzip zählt der Partikelzähler am Messort des Messpunktes (MP) über eine definierte Messzeit die Anzahl der Partikel, die sich in der zu messenden Luft befinden. Dazu saugt er ein Mindestprobenabnahmevolumen (Einheit Liter) aus der zu messenden Luft. Als Ergebnis erhält man die Anzahl der Partikel pro Kubikmeter Luft.

Die Anzahl der MPe pro Raum hängt von der erwarteten Reinraumklasse und der Raumgröße (Grundfläche) ab. In der DIN EN ISO 14644 wird dies in einer Tabelle übersichtlich dargestellt. Der Messort jedes Messpunktes ist in einer Raumskizze festzuhalten.

Bei der Auswertung/Protokollierung haben sich mit der **DIN EN ISO 14644-1: 2015** einige Änderungen ergeben. Die wichtigsten sind: Änderung bei der Anzahl der MPe (nicht mehr über die Wurzel aus der Raumfläche, sondern nach einer vorgegebenen Tabelle) und bei der Lage der MPe. Zudem entfällt die statistische Berechnung der Vertrauensgrenze (UCL, upper confidence limit). Bei der Definition der Reinraumklasse ISO 5 entfällt die Partikelgröße 5µm!

Zur technischen Ausstattung als ein Teil der Basis zur Herstellung steriler Produkte kommen viele weitere Maßnahmen und Voraussetzungen wie die Definition der Rollen im Labor, die Erstellung von Hygieneplänen, die Befähigung des Personals. Da das Ziel ein steriles Produkt ist, kommt den Prüfungen der mikrobiologischen Belastung eine große Bedeutung zu. Das verpflichtend vorgegebene mikrobiologische Umgebungsmonitoring wird an dieser Stelle nicht detailliert beschrieben, muss aber als ein fester Bestandteil im Laboralltag verankert werden. Es erfolgt unter Herstellungsbedingungen und betrachtet den gesamten Prozess der aseptischen Herstellung. Ziel ist es, Kontaminationen aufzuzeigen bzw. die Wirksamkeit aller Maßnahmen zur Vermeidung von Kontaminationen zu belegen.

Durch regelmäßige Prüfungen ermittelt man Keimbelastungen auf Oberflächen und in der Luft. Liegt eine unzulässige Kontamination vor, kann eine Bestimmung des Keims (der Spezies) notwendig sein. In Fällen einer nicht zu erklärenden Überschreitung von Grenzwerten kann auch eine zusätzliche „at rest" Prüfung unter Einsatz von Luftkeimsammlern sinnvoll sein. Verfährt man nach dem Ausschlussverfahren, ist die Analyse und Ergreifung von Maßnahmen effizienter.

FAZIT: ***Eine gleichmäßige Durchströmung ohne „Totzonen" stellt den reinen Raum sicher. Die technische Ausstattung verhindert Kontamination.***

Wichtige Prüfungen entsprechend Stand der Technik (Auszug):

Filterintegritätstest, Prüfung Zu- und Abluftvolumina, Strömungsvisualisierung, Prüfung Druckkaskade, Prüfung Alarmsysteme, Nachweis der Reinraumklassen, ggf. Erholzeitprüfung und Prüfungen mit Luftkeimsammler „at rest". [3-7]

4. Die Sicherheitswerkbank – der reine Schutzraum

Einer Sicherheitswerkbank (SWB) fallen bei der aseptischen Zubereitung gleich mehrere Aufgaben zu. Geht vom gehandhabten Wirkstoff eine Gefahr für das Personal aus, muss sie neben dem Produktschutz (inkl. Verschleppungsschutz) auch einen hinreichenden Personenschutz bieten.

Sie gehört zum Reinraumklassenkonzept und stellt hier den Raum der höchsten Reinheit dar (Reinraumklasse A). Zum Reinraumkonzept gehört auch die Anforderung, dass der Raum in dem die SWB steht, mindestens die Reinraumklasse C oder B erfüllt.

Somit sind die SWB und der Reinraum als eine technische Einheit zu betrachten. Wie in Bild 1 zu sehen, ergibt sich eine Schnittstelle zur RLT.

Die SWB erzeugt die eigene Luftströmung durch einen integrierten Lüfter. Der Lüfter saugt Laborluft in den Arbeitsraum der SWB (Strömungsrichtung in den Arbeitsraum, „Inflow" genannt). Der größte Teil der Luft zirkuliert innerhalb der SWB (Strömungsrichtung im Arbeitsraum von oben nach unten, „Down-Flow" genannt). Ca. 30% der Luft wird vom Lüfter aus der SWB herausgedrückt (Abluft).

SWB, die bei der Herstellung von CMR-Arzneimitteln (Arzneimittel oder deren Substanzen mit folgenden Eigenschaften: kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch) eingesetzt werden müssen an eine Fortluftanlage angeschlossen werden. Nachfolgend werden diese Sicherheitswerkbänke mit SFZ abgekürzt. Die Abluft darf nicht in die Laborluft gelangen. Dabei ist durch die technische Umsetzung dafür zu sorgen, dass die Anbindung lose erfolgt. „Lose" bedeutet, dass zwischen der Abluft der SFZ und der RLT keine direkte feste Verbindung bestehen darf. Würde es auf der Seite der RLT zu einer Störung kommen, muss die Abluft der SFZ frei ausströmen können. Ist dies nicht gewährleitet, wäre die Funktion der SFZ gestört und die Schutzziele könnten nicht sichergestellt werden. Bei einer korrekten Anbindung sichert die SFZ alle Schutzziele zu, auch wenn die RLT ausfällt.

SFZ müssen alle 12 Monate gewartet und im Rahmen der Wartung einer Personenschutzprüfung unterzogen werden.

FAZIT: ***Regelmäßig gewartete SFZ sind Pflicht und unabdingbar für die Sicherheit von Mitarbeiter und Patient.***

Wichtige Prüfungen entsprechend Stand der Technik (Auszug):

Filterintegritätstest (alle Filterstufen), Prüfung Arbeitspunkt, Prüfung Alarmwerte, Personenschutzprüfung, Prüfung Anschluss an RLT, Nachweis der Reinraumklasse A [3, 4, 6, 7]

5. Die Wartung – eine professionelle Versicherung

Die Notwendigkeit einer exzellent funktionierenden Technik ist die Basis für eine wirtschaftliche und sichere Arbeit im Umgang mit toxischen Stoffen. Gleichwohl stellen Wartungsarbeiten eine Unterbrechung der Laborarbeit dar, generieren Kosten und Planungsaufwand. Die gute Nachricht aber lautet, dass Wartungsarbeiten planbar sind. Ungeplante Stillstände des Labors, Unterbrechungen der Herstellung oder gar kontaminierte Produkte stehen in keinem Verhältnis zu den Auswirkungen eines effizienten, effektiven Wartungsplans. Ein professioneller Service erfordert Zeit. Die Jahreswartung an einer SFZ dauert bis zu 2,5 Stunden, die Durchführung einer Personenschutzprüfung ca. 3,5 Stunden. Der Zeitbedarf für den Nachweis der partikulären Reinheitsklasse hängt von der zu messenden Klasse und der Raumgröße ab. Die komplette Requalifizierung eines Labors, ausgestattet z.B. mit einer SFZ, einer Herstellung, einer Material- und Personalschleuse und einer Vorbereitung kann schnell 1,5 bis 2 Tage in Anspruch nehmen. Umfangreiche Wartungen bzw. Prüfungen im Rahmen der Requalifizierung erfordern Know-how in vielen Disziplinen. Sehr gutes Wissen zur Strömungs-, Filter-, Steuerungs- und Reinraumtechnik sind unabdingbar.

FAZIT: ***Die Einhaltung von Routineprüfungen und die gute Vorbereitung auf ad hoc Situationen gewährleisten kontrolliertes Handeln und klären Verantwortlichkeiten.***

LITERATUR

[1] VDMA 24186-0. Leistungsprogramm für die Wartung von technischen Anlagen und Ausrüstungen in Gebäuden

[2] DIN EN 779:2012. Partikel-Luftfilter für die allgemeine Raumlufttechnik – Bestimmung der Filterleistung

[3] Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung–ApBetrO) (BGBl. I S. 1254)

[4] DIN EN ISO 14644-1 bis -3 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche

[5] Annex 1 zum EG-GMP-Leitfaden Herstellung steriler Arzneimittel

[6] DIN EN 12469: 2000 Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke

[7] DIN 12980: 2016-10 Laboreinrichtungen, Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und sonstige CMR-Arzneimittel

AUTOR

Dipl.-Ing. Frank Fritsch
Leitung Service
Berner International, Elmshorn

FortbildungsAkademie
OnkologischePharmazie

Das aktuelle Programm 2017 finden Sie unter:

www.fortbildungsakademie.de