

Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Reinraumtechnik

Dr. Maximilian Schmidt, März 2025



Deutscher
Apotheker Verlag

Gliederung

- Gesetzliche Grundlagen
- Aufbau eines Reinraums, welche Anforderungen muss er erfüllen?
- Überwachung des Reinraums (EMS) und Vorgehen bei Abweichungen
- Funktionsweise Zytostatika-Sicherheitswerkbank, LF-Einheit, Isolator
- Quellen

Gesetzliche Grundlagen

- EU-GMP-Leitfaden (GMP: Good Manufacturing Practice = Gute Herstellungspraxis)
- Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens
- DIN EN ISO 14644 (Anforderungen an Reinräume)
- VDI 2083 (Reinraumtechnik)
- Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)
- Arzneimittelgesetz (AMG)
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
- DIN 12980 für Zytostatikawerkbänke
- DIN EN 12469 (Anforderungen für Sicherheitswerkbenke Stufe 1-3)
- BAK/ADKA-Leitlinie
- PIC/S Guide
-

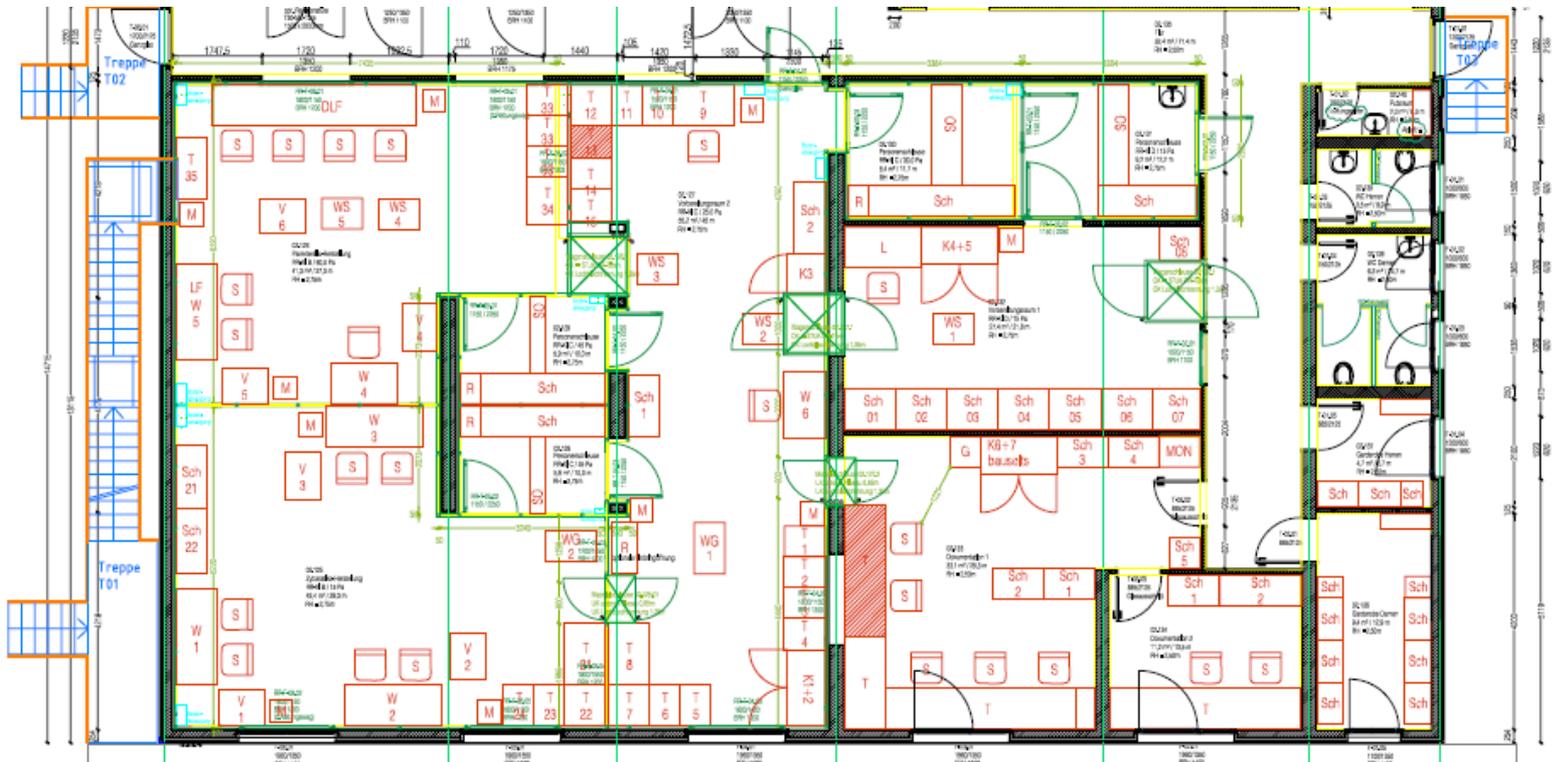
Gesetzliche Vorschriften

- EU-GMP-Leitfaden (GMP Manufacturing Practice = Herstellungspraxis)
 - Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens
 - DIN EN ISO 14644 (Anforderungen an Reinräume)
 - VDI 2083 (Reinraumtechnik)
 - Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)
 - Arzneimittelgesetz (AMG)
- **Achtung: Revision des Annex 1 ist am 25.08.2022 erschienen → Neuerungen treten zum **25.08.2023** in Kraft!**
- DIN 12980 für Zytostatikawerkbänke
- DIN EN 12469 (Anforderungen für Sicherheitswerkbenke Stufe 1-3)
- BAK/ADKA-Leitlinie
- PIC/S Guide
-

Aufbau eines Reinraums

Kapitel 3 EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis (Räumlichkeiten und Ausrüstung):

„Räumlichkeiten und Ausrüstungen müssen so angeordnet, geplant, konstruiert, nachgerüstet und instandgehalten sein, dass sie für die vorgesehenen Arbeitsgänge geeignet sind. Ihre Anordnung und Ausgestaltung müssen darauf ausgerichtet sein, das Risiko von Fehlern auf ein Minimum herabzusetzen und eine gründliche Reinigung und Wartung zu erlauben, um Kreuzkontamination, Staub- oder Schmutzansammlungen und ganz allgemein jeden die Qualität des Produktes beeinträchtigenden Effekt zu vermeiden.“



Grundriss Aseptisches Zubereitungszentrum UK Erlangen

Aufbau eines Reinraums

- Geringstmögliche Kontamination von Materialien und Produkten
- Angemessene Reinigung muss möglich sein
 - ✓ Keine Toträume
 - ✓ Glatte Oberflächen, keine Risse
 - ✓ Geeignete Materialien
- Regelmäßige Instandhaltung (Wartungs- und Reparaturarbeiten)
- Kein Zugang für Unbefugte
- Schutz gegen Eindringen von Insekten und anderen Tieren
- Temperaturüberwachung (Herstellung und auch Lagerflächen)
- Beleuchtung, Luftfeuchtigkeit muss geregelt sein
- Belüftung muss geregelt und kontrolliert sein → RLT-Anlage (Raumluftechnische Anlage)

Belüftung über RLT-Anlage

Belüftung muss klar geregelt und kontrolliert sein:

- Ansaugung der Außenluft, Filterung mit H14-HEPA-Filter
- Luft wird beheizt oder gekühlt und ggf. befeuchtet
- Abluft aus Zytostatikawerkbänken darf nicht in den Raum zurückgeleitet werden

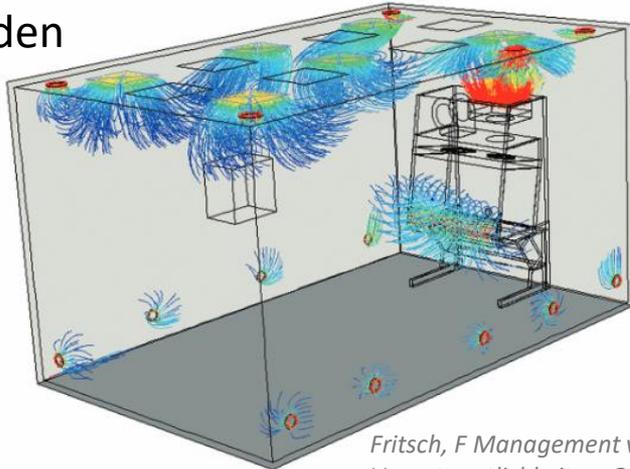
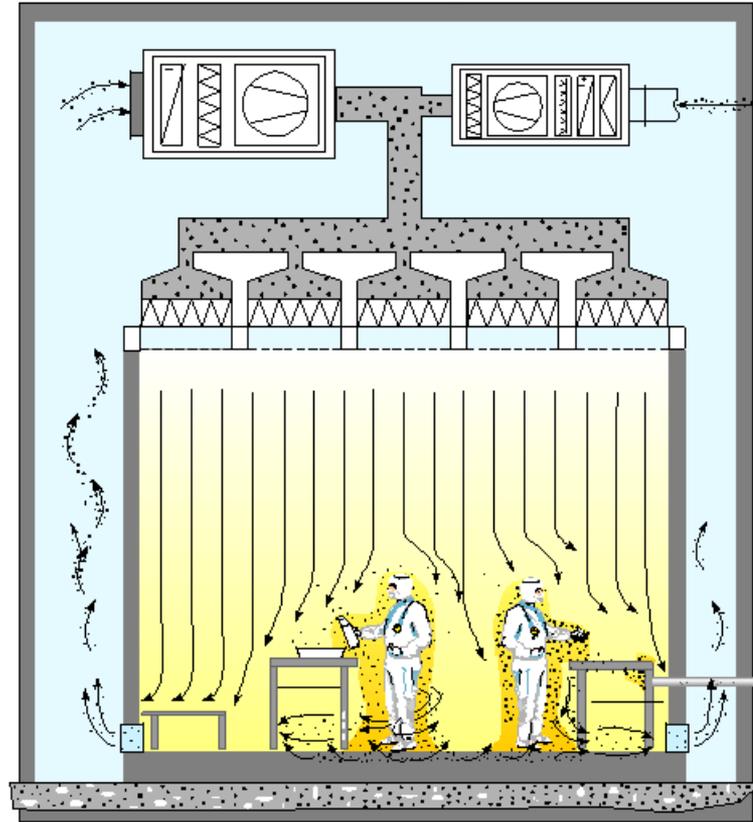
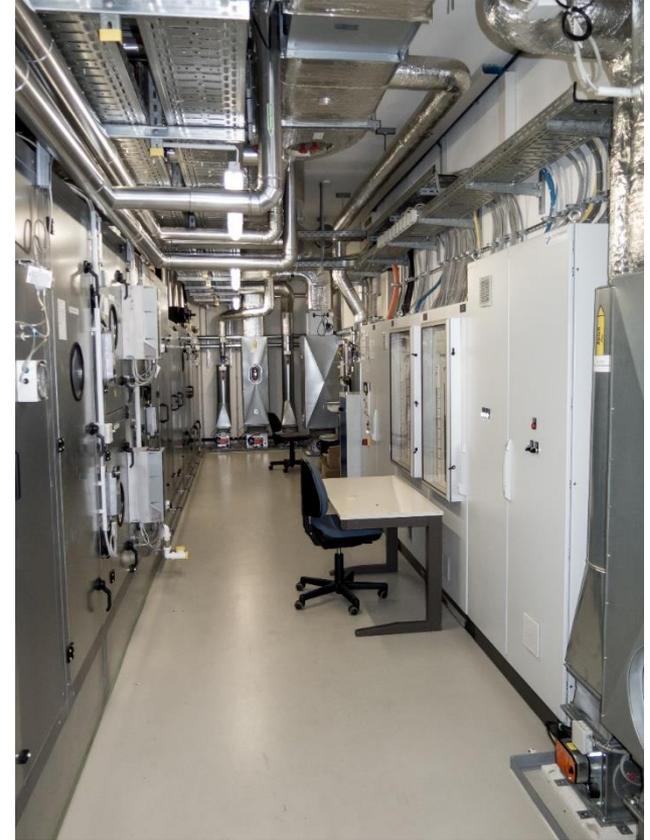


Abb. 2:
Strömungen
im Reinraum



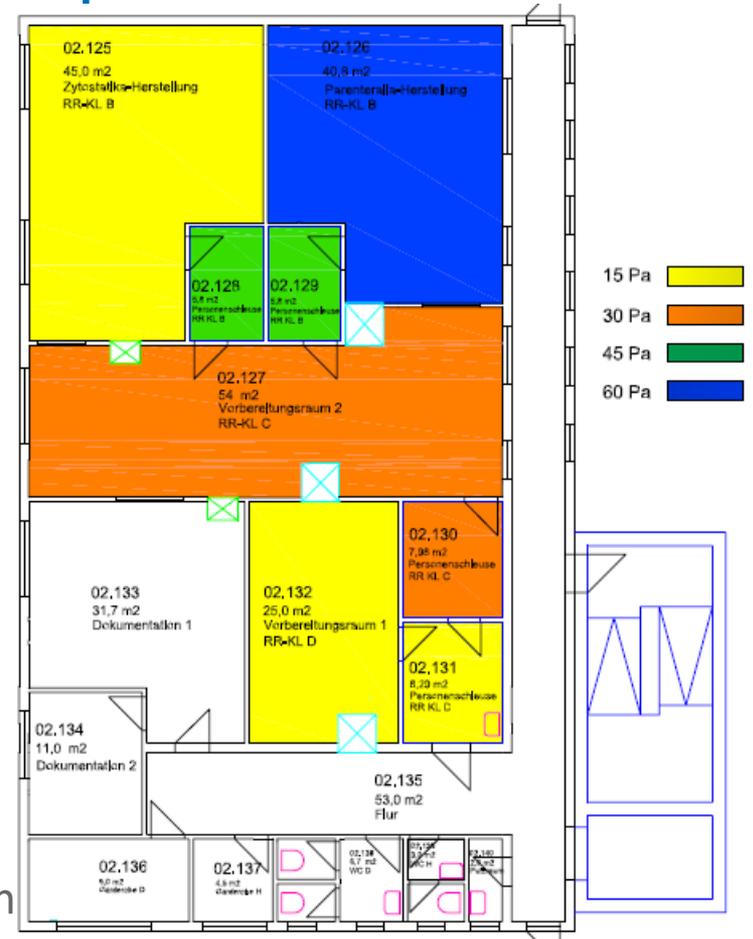
Von Rudolf Simon,
M+W Group GmbH,
Stuttgart, Germany -
Eigenes Werk, CC BY-
SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4790223>

Belüftung über RLT-Anlage



Druckstufenkonzept

- keine Kreuzkontamination
 - Keine Herstellung von Zytostatika im selben Raum wie TPN-Herstellung
 - Druckgefälle in Reinräumen
- Der höchste Druck befindet sich in den Herstellungsräumen
- Luftrichtung immer in „unsaubere“ Bereiche
- **Ausnahme:** Zytostatikaherstellung: hier haben die Schleusen vor der Herstellung einen höheren Druck (Verhinderung Kreuzkontamination, bei Spill verbleibt Luft im Herstellungsraum und wird von dort abgesaugt)



Aufbau eines Reinraums

- Definierung „Ruhezustand“ und „Betriebszustand“ des Reinraumes
 - Ruhezustand: RLT-Anlage läuft, technische Geräte sind betriebsbereit, kein Personal
 - Betriebszustand: zusätzlich mit festgelegter Personenanzahl (arbeitend)
 - (Re-)Qualifizierung in Ruhe- und Betriebszustand notwendig
- Herstellungsräume dürfen nur über Schleusen betreten werden
 - Personal und Produkt getrennt voneinander!
 - Schleusen sind immer an RLT-Anlage angeschlossen
 - Verriegelung so, dass sich immer nur eine Tür öffnen lässt
- Einstufung der Reinnräume gemäß Reinheitsklasse: A, B, C, D



Beispiele Schleusen Aseptisches Zubereitungszentrum UK Erlangen

Reinheitsklassen

Reinheitsklasse A:

- Arbeitsvorgang mit hohem Risiko (z.B. offene Ampulle)
- Herstellung Aseptischer Zubereitungen
- Bedingungen durch laminare Luftströmung gewährleistet (z.B. SWB)

Klasse B:

- Umgebungsraum für aseptische Zubereitung („A in B“) und Abfüllung

Klasse C und D:

- Reine Bereiche für weniger kritische Schritte bei der Herstellung steriler Produkte
- Bereitstellung von Materialien zum Weiterschleusen in höhere RRklassen, Entfernen von Papier/Kartonagen
- Als „Schleusen“, um in Reinraum zu gelangen

Reinraumkleidung an RR-Klasse angepasst





Überwachung des Reinraums

- Qualifizierung bei Inbetriebnahme → Vortrag Qualifizierung und Validierung
- Requalifizierung in regelmäßigen definierten Abständen
- Routinemäßige dauerhafte Überwachung des Betriebszustandes →
Verwendung eines Environmental Monitoring System = EMS
- Festlegung Überwachungspunkte auf Basis einer Risikoanalyse:
 - ✓ Herstellungsrelevant: Luftströmung (A-Bereich), Partikel (A und B)
 - ✓ Nicht (akut) herstellungsrelevant: Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Druck

Überwachung des Reinraums - mikrobiologisch

Kontinuierliche mikrobiologische Überwachung durch Hygieneteam

- ✓ Mikroorganismen über Sedimentations- und Abklatschplatten von Personal und Räumen (festgelegt im Hygieneplan der Apotheke)

Empfohlene Grenzwerte für die mikrobiologische Kontamination (nach Annex 1, EU-GMP-Leitfaden)

Klasse	Luftprobe KBE/m ³	Sedimentationsplatten (Durchmesser 90 mm) KBE/4 Stunden	Kontaktplatten (Durchmesser 55mm) KBE/Platte	Handschuhab- druck 5 Finger KBE/Handschuh
A	Kein Wachstum (NEU! Vorherige Version des Annex 1 besagte hier Grenzwert < 1)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Überwachung des Reinraums - partikulär

- Kontinuierliche Überwachung über EMS

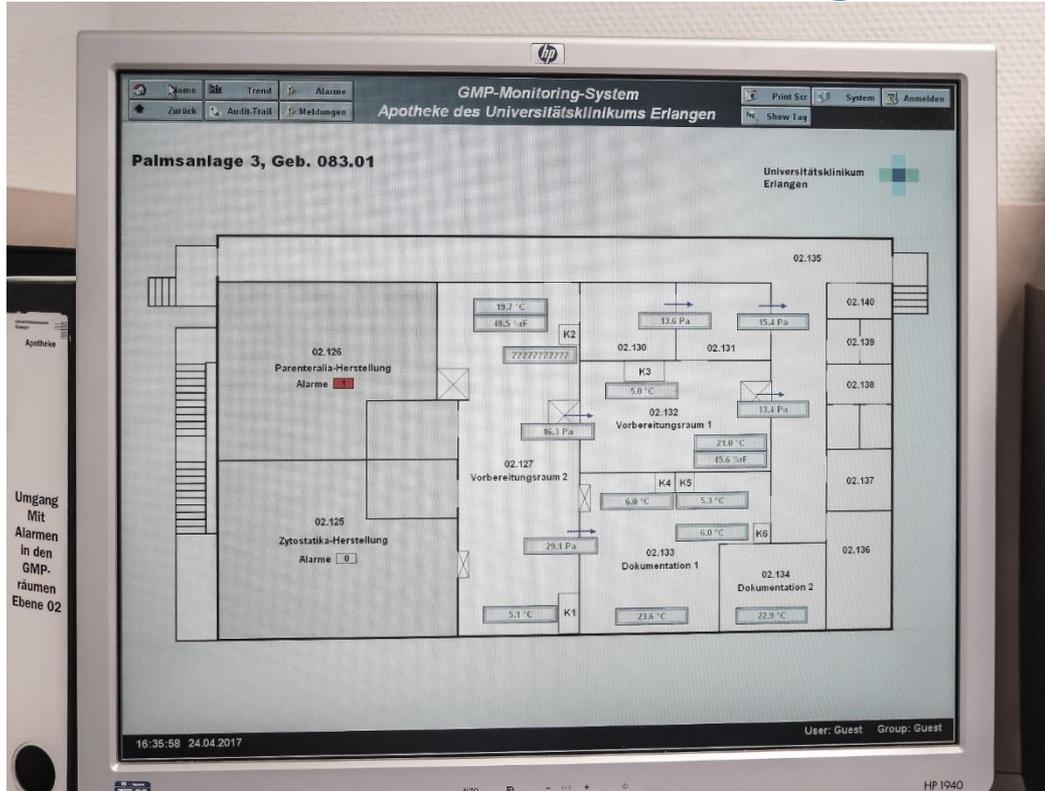
Grenzwerte der Partikelkonzentrationen für die jeweiligen Reinraumklassen gemäß GMP-Annex 1

Reinheitsklasse	Obergrenze für Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Obergrenze für Partikel $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Ruhezustand	Betriebszustand	Ruhezustand	Betriebszustand
A	3520	3520	nicht spezifiziert	nicht spezifiziert
B	3520	352000	nicht spezifiziert	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	nicht spezifiziert	29300	nicht spezifiziert

Überwachung des Reinraums

- Es müssen Warn- und Aktionslimits festgelegt sein
 - ✓ Bei physikalischen Messwerten Alarme im EMS-System möglich
 - ✓ Mikrobiologische Überwachungen Zeitverzögerung aufgrund Bebrütungszeit
- Weitere Aktionslimits (Grenzwerte)
 - ✓ Temperatur: vorgegeben anhand der Definition von Raumtemperatur (15 – 25°C) und Kühltemperatur (2 – 8°C)
 - ✓ Luftströmung A-Bereich: nach GMP: 0,36 – 0,54 m/s
 - ✓ Druck: Ergibt sich aus Druckkaskade, individuell abhängig von Drücken der umgebenden Räume
 - ✓ Luftfeuchtigkeit: individuelle Festlegung
- Bei Überschreitung eines Aktionslimits müssen Maßnahmen ergriffen werden

Überwachung des Reinraums



Beispiele EMS-System Aseptisches Zubereitungszentrum UK Erlangen

Vorgehen bei Abweichungen im EMS-System

Vorgehensweise:

Ablaufschritt	Beschreibung
Alarm lokalisieren	Feststellen welches Gerät ein Alarmsignal sendet.
Alarmursache feststellen	<p>Die Ursache des Alarms feststellen (z.B. nicht richtig geschlossene Kühltür) und beseitigen.</p> <p>Wenn die Ursache nicht gefunden bzw. Störung nicht beseitigt werden kann: Das <u>Kühlgut</u> sichern, indem es in einen anderen Kühlschrank umgelagert wird. Kurzfristig kann Ware z.B. im KS 6 in der Doku1 gelagert werden, große Mengen werden in die Kühlzelle in U2 umgelagert. Der Kühlschrank wird als gesperrt gekennzeichnet.</p> <p>Der entsprechende Abteilungsleiter entscheidet inwieweit die Kühlware noch eingesetzt werden kann.</p>
Alarm quittieren	Im EMS-System wird der Alarm quittiert und kommentiert. Das akustische Signal am Kühlschrank wird über die Alarm-Stopp-Taste direkt am Kühlschrank quittiert.
EMS-Verantwortlichen verständigen	Information des EMS-Verantwortlichen zur Einleitung von Maßnahmen.
Dokumentation und Freigabe	Alarmer, deren Ursachen schnell zu erkennen und zu beseitigen sind, werden nur im EMS-System dokumentiert. Nur Alarmer, die zur Ergreifung von Maßnahmen (z.B. Umlagerung des Kühlgutes) geführt haben, werden im entsprechenden Geräte-Logbuch dokumentiert. Der Abteilungsleiter muss den Kühlschrank wieder freigeben. Die Dokumentation erfolgt im Geräte-Logbuch.

Vorgehen bei Abweichungen im EMS-System

Vorgehensweise:

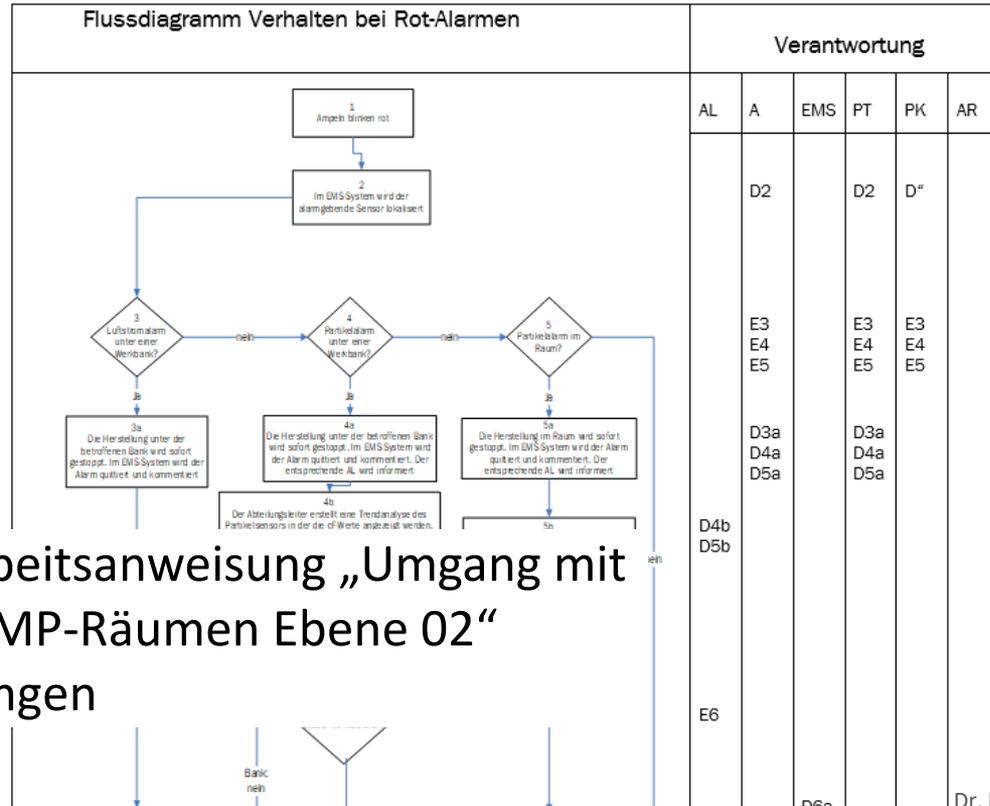
Ablaufschritt	Beschreibung
Alarm lokalisieren	Feststellen welches Gerät ein Alarmsignal sendet.
Alarmursache feststellen	Die Ursache des Alarms feststellen (z.B. nicht richtig geschlossene Kühltür) und beseitigen. Wenn die Ursache beseitigt ist, wird ein anderer Alarm ausgelöst. Ware z.B. überfüllt, zu große Mengen, etc. Der Kühlraum ist überfüllt. Der entsprechende Kühlraum wird freigegeben.
Alarm quittieren	Im EMS-System bestätigen. Das akute Problem wird als Stopp-Tatbestand markiert.
EMS-Verantwortlichen verständigen	Informationen über den Alarm und die getroffenen Maßnahmen übermitteln.
Dokumentation und Freigabe	Alarme, die beseitigt sind, werden dokumentiert. Nur Alarme, die nicht beseitigt sind, werden in der Umlagerung dokumentiert. Entsprechende Maßnahmen werden in der entsprechenden Abteilung dokumentiert.

Generell gilt:

- ✓ Alarm lokalisieren
- ✓ Differenzieren: Akut herstellungskritisch oder nicht (akut) herstellungskritisch
- ✓ ggf. Herstellung stoppen
- ✓ Verantwortliche informieren
- ✓ Einleitung von Maßnahmen
- ✓ Dokumentation

Vorgehen bei Abweichungen im EMS-System

4. Verhalten bei Rot-Alarmen



Ausschnitt aus Arbeitsanweisung „Umgang mit Alarmen in den GMP-Räumen Ebene 02“
Apotheke UK Erlangen

Funktionsweise Zytostatika-Sicherheitswerkbank

- dient dem Produkt- und Personenschutz! (+ Verschleppungsschutz)
- Anforderungen in DIN 12980 geregelt
- Personenschutz: Schutz von Anwender + Umgebung vor schädigenden Aerosolen aus Innenraum
- Produktschutz: Schutz des Produktes vor Verunreinigungen aus Arbeitsumgebung
- Verschleppungsschutz (= Schutz vor Kreuzkontamination): Schutz des Produktes vor Verunreinigungen aus Herstellungsbereich
- 3-Filter-System: Vorfilter, Hauptfilter, Abluftfilter (HEPA H14-Filter)
- Vertikale, turbulenzarme Verdrängungsströmung: Richtwert nach GMP: 0,36 – 0,54 m/s

Funktionsweise Sicherheitswerkbank

- Luftbarriere an Arbeitsöffnung
- Ansaugschlitz muss frei bleiben → Personenschutz!

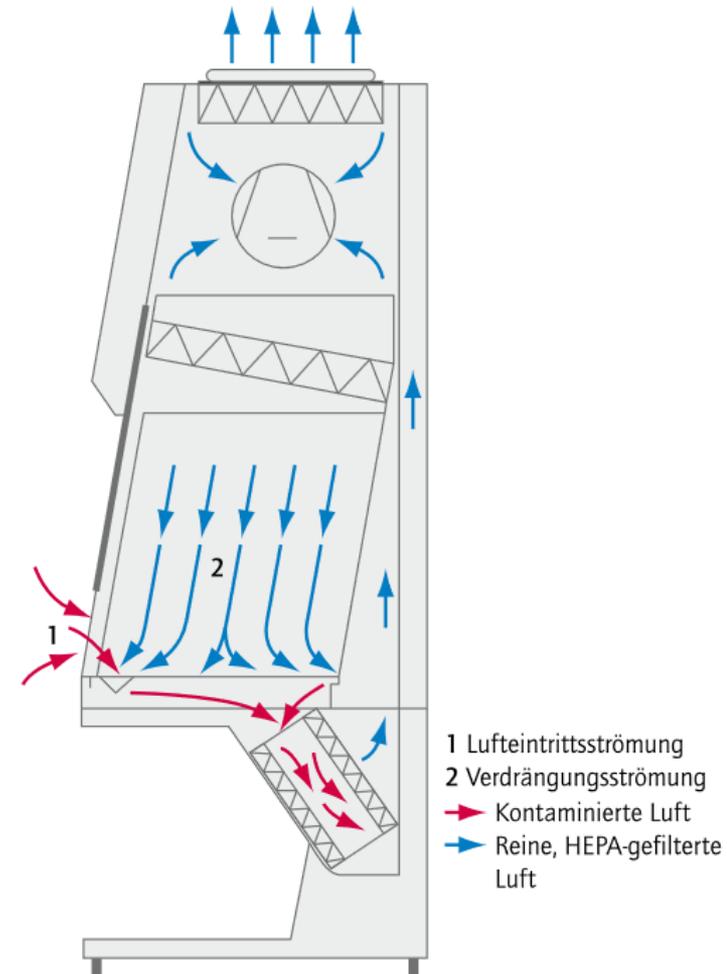
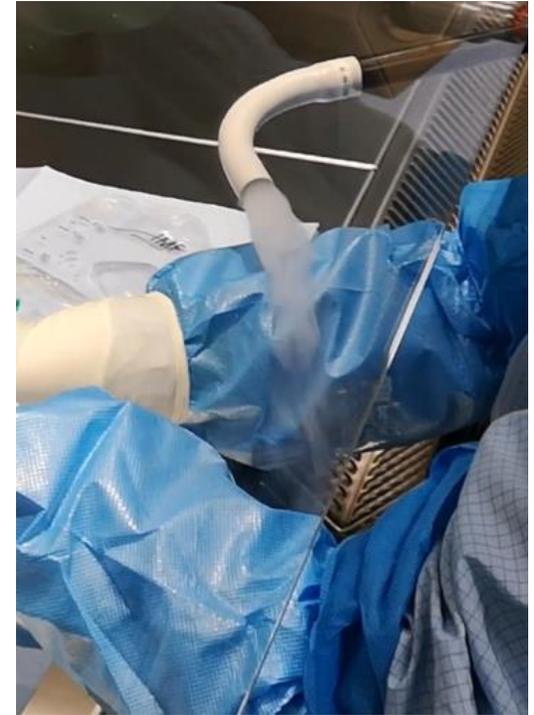


Abb. 3. Luftströmungen in einer Sicherheitswerkbank [Berner International GmbH]

Funktionsweise Zytostatika-Sicherheitswerkbank



Funktionsweise LF-Einheit

- ✓ Ausschließlich Produktschutz
- ✓ Im Innenraum laminare Luftströmung gegeben
- ✓ Luft strömt aus Bank heraus
- ✓ Reinraumklasse A durch HEPA H14-Filter



LF-Einheit Aseptisches Zubereitungszentrum UK Erlangen

Funktionsweise Isolator

- ✓ Reinraumklasse A
- ✓ Trennung zwischen Arbeitsraum und Umgebung durch Gehäuse (SWB: Luftvorhang)
- ✓ Herstellung von „A in D“ möglich



Adobe Stock | #221533727

Zusammenfassung

- **Reinräume** gewährleisten unter definierten Bedingungen die **bestmögliche Qualität** der in ihnen hergestellten Arzneimittel
- Das **Druckstufenkonzept** dient der Vermeidung von Kreuzkontaminationen und Verschmutzungen
- Material und Personen werden durch unterschiedliche **Schleusen** in die verschiedenen **Reinraumklassen** geschleust, wobei A der höchsten RRK entspricht (Werkbänke) und D der niedrigsten RRK
- **Ständige Überwachung** der Reinräume über EMS-System → Druck, Temperatur, Partikel, Luftströmung und Luftfeuchtigkeit → bei **Abweichungen unverzüglich Maßnahmen** ergreifen!
- **Sicherheitswerkbank dient Produkt- und Personenschutz, LF ausschließlich Produktschutz**

→ **Oberste Priorität haben immer Personen- und Produktschutz!**

Quellen

- DIN EN ISO 14644-1 (Stand 06/2016), -3 (Anforderungen an Reinräume) Stand 08/2020
- VDI 2083 (Stand 01/2020)
- EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis, Kapitel 3: Räumlichkeiten und Ausrüstung (Stand 03/2015)
- Anhang 1 zum EU-Leitfaden der guten Herstellungspraxis: Herstellung steriler Arzneimittel (Stand 03/2008)
- Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, European Commission (Stand 08/2022)
- Apothekenbetriebsordnung §35 Herstellung von Arzneimitteln zur parenteralen Anwendung (Stand 03/2021)
- DIN 12980 (Stand 05/2017)
- DIN12469 (Stand 09/2000)
- AMWHV §5 (Stand 11/2006)
- Arbeitsanweisung „Umgang mit Alarmen in den GMP-Räumen Ebene 02“, Revision 04, 10.06.2020
- Berner Online-Seminar: Gesetzliche Anforderungen Für die Wartung von Laboren, https://www.berner-safety.de/online_seminar_gesetzliche_anforderungen_fuer_die_wartung_von_laboren_de_1226.html, aufgerufen am 02.02.2022
- Barth, Zytostatikaherstellung in der Apotheke, 4. Akt. – Lfg. 2011; II-4 Arbeits- und Umweltschutzmaßnahmen - Sachgerechter Umgang mit CMR-Arzneimitteln
- Klein, M. et al. Novellierung der DIN 12980 für Sicherheitswerkbänke und Isolatoren in der Zytostatikazubereitung, Krankenhauspharmazie 37. Jahrgang Nr. 4 2016 S. 128 – 137
- Fritsch, F Management von Reinräumen Zusammenhänge und Verantwortlichkeiten, Onkologische Pharmazie, 19. Jahrgang Nr. 1/2017, S. 42 – 46

Fragen???

Dr. Maximilian Schmidt

Apotheke des Universitätsklinikums Erlangen

Aseptisches Zubereitungszentrum

schmidt.maximilian@uk-erlangen.de