

# DIE GUTE HERSTELLUNGSPRAXIS BEGINNT NICHT ERST IM BETRIEB

Das Ziel, eine reine Produktionsumgebung zu schaffen, ist nicht erst Aufgabe des Reinraumbetriebs, sondern startet bereits bei der Planung eines GMP-Projektes. Damit muss bereits in der frühen Phase allen in der Planung und am Bau eines Reinraumes beteiligten Personen die Relevanz der Guten Herstellungspraxis bekannt und bewusst sein – und aktiv umgesetzt werden.



MARGARETE WITT-MÄCKEL

Witt-Hygienemanagement  
Elisabethenstr. 17  
70176 Stuttgart  
e-mail: mwm@witt-  
hygienemanagement.de

## 1. EINLEITUNG

Obwohl die systematische Vorgehensweise bei der Umsetzung eines Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Projektes beginnend bei der Planung über die Bauphasen bis hin zur Inbetriebnahme eines Reinraums in den einschlägigen Regelwerken beschrieben ist [1], ist die Umsetzung in der Praxis oft noch nicht ausreichend. Gründe sind zum einen die oft unterschiedlichen Betrachtungsweisen der verschiedenen Gewerke und das

Nur im Zusammenwirken aller beteiligten Firmen und Personen mit einem gemeinsamen Verständnis der GMP kann eine aktive und effektive Umsetzung des geplanten Ziels realisiert werden.

fehlende Verständnis der am Bau beteiligten Firmen und deren Mitarbeiter. Zum anderen haben Letztere das Gefühl, einen zusätzlichen Arbeitsaufwand aufgedrückt zu bekommen, der übertrieben reguliert und mit scheinbar unnötigem Papierkram verbunden ist. Dazu kommt ein nicht unerheblicher Zeitdruck, unter dem alle am Bau beteiligten Unternehmen und Personen ohnehin stehen. Daher ist es wichtig, das Verständnis für die bereits in den Bauphasen notwendigen Verhaltensregeln und Maßnahmen zur Kontaminationskontrolle zu verbessern. Das Verständnis kann nur erhöht werden, wenn die Zusammenhänge und Einflüsse der Bauphasen auf die spätere Reinheit des Reinraums bekannt und verstanden sind.

## 2. DAS GEMEINSAME ZIEL: EIN QUALIFIZIERTER REINRAUM

Ein Reinraum ist ein begrenzter Bereich mit einer definierten und erlaubten Konzentration an Partikeln und in einigen Industriebereichen zusätzlich mit einer definierten erlaubten Belastung an Mikroorganismen. Ziel ist die Schaffung einer reinen Produktionsumgebung, um das Risiko einer Kontamination der herzustellenden Produkte zu minimieren sowie die Qualität der in diesem Herstellbereich ablaufenden Prozesse nicht zu beeinflussen. Vor der Erst-Inbetriebnahme wird der Reinraum qualifiziert,

um sicherzustellen, dass dieser der definierten Reinraumklassifizierung entspricht und die festgelegten partikulären und ggf. mikrobiellen Grenzwerte eingehalten werden. Voraussetzung für eine erfolgreiche und sinnvolle Reinraumqualifizierung ist, alle Verschmutzungen, die während der Bauphase entstanden sind, entsprechend der gewünschten Reinheit vor Durchführung der Qualifizierungsmessungen zu entfernen. Eine einmalige Reinigung nach Abschluss der Baumaßnahmen birgt das Risiko, dass Kontaminationen insbesondere in Bereichen, die nach der Bautätigkeit kaum oder nicht mehr zu erreichen sind, nicht vollständig entfernt wurden und im laufenden Betrieb freigesetzt werden. Daher sind zum Erreichen der gewünschten Reinheit mehrstufige Reinigungsprozesse in den verschiedenen Bauphasen erforderlich. Gleichzeitig sind Maßnahmen notwendig, um von Beginn der Bautätigkeit an den Eintrag von Verschmutzungen in den reinen Bereich zu reduzieren bzw. idealerweise zu vermeiden. Nur im Zusammenwirken aller beteiligten Firmen und Personen mit einem gemeinsamen Verständnis der GMP kann eine aktive und effektive Umsetzung des geplanten Ziels realisiert werden.

## 3. PLANUNG

In der Bauphase ist der Reinraum noch kein abgeschlossener Bereich. Auch das spätere Schleusensystem, das aufgrund seiner Konzeption eine stufenweise Dekontamination von Materialien und Personen zum Erhalt der Reinheit der Zielzone vorsieht, ist noch nicht aktiv. Damit ist das Risiko, Verunreinigungen einzubringen oder Quellen und Anreicherungs-möglichkeiten für Verunreinigungen zu schaffen, in der gesamten Bauphase sehr hoch – insbesondere, je näher die Bautätigkeiten in Richtung der Erst-Inbetriebnahme rücken. Daher werden mit der Planung in einem sog. Qualitätsplan Maßnahmen zur Kontaminations- und Zugangskontrolle sowie ein Reinigungskonzept

für die einzelnen Bauphasen entwickelt und die Verantwortlichkeiten festgelegt. Dabei nehmen die Anforderungen stetig mit den einzelnen Bauphasen zu. Die in diesem Qualitätsplan festgelegten Regelungen basieren einerseits auf den Anforderungen, die der Reinraumnutzer an den Reinraum und damit an die Partikel- und Keimfreiheit festlegt. Andererseits fußen sie auf einer Risikobetrachtung bzw. Risikoanalyse, über die mögliche Fehler und Abweichungen sowie die sich daraus ergebenden Auswirkungen und Gefährdungen auf die späteren Prozesse und finalen Produkte erarbeitet werden. Für die definierten Gefährdungen werden Vorgehensweisen entwickelt, um das Risiko des Auftretens einer Gefährdung zu eliminieren oder – wenn sich die Gefahr nicht ausschließen lässt – zu steuern.

#### 4. KONTAMINATIONEN

Um Vorgehensweisen zur Kontaminationskontrolle festlegen zu können, müssen Kenntnisse über die zu erwartenden Kontaminationen, deren Entstehen, Eintrag und Verteilungswege vorliegen. Eine besondere Beachtung gilt dabei den Mikropartikeln und Mikroorganismen aufgrund ihrer „Kleinheit“ und der daraus resultierenden fehlenden Sichtbarkeit. Das Größenverhältnis von noch sichtbaren und nicht mehr sichtbaren Kontaminationen ist in Abb. 1 veranschaulicht.

Quellen für Kontaminationen finden sich in der gesamten Umgebung und werden über den Menschen, über das Material und die Gegenstände, über die Luft und über Medien direkt oder indirekt ein- und weitergetragen. Beispiele für eine direkte Übertragung (d. h., die Übertragung erfolgt vom verunreinigten Gegenstand direkt an eine ursprünglich saubere Oberfläche) sind Handkontakt (Abb. 2), verunreinigte Arbeitsgeräte, die auf eine saubere Oberfläche gelegt werden, oder das Einbringen mobiler Gegenstände mit verunreinigten Rädern (Abb. 3), die die Verschmutzung direkt an den Fußboden im Reinraum abgeben. Die indirekte Übertragung (d. h. die Übertragung über ein Medium oder Gegenstand) ist wesentlich weniger offensichtlich und wird daher oft nicht sofort bemerkt. Beispiele für die indirekte Übertragung sind der Eintrag luftgetragener Partikel über nicht gereinigte Luftkanäle

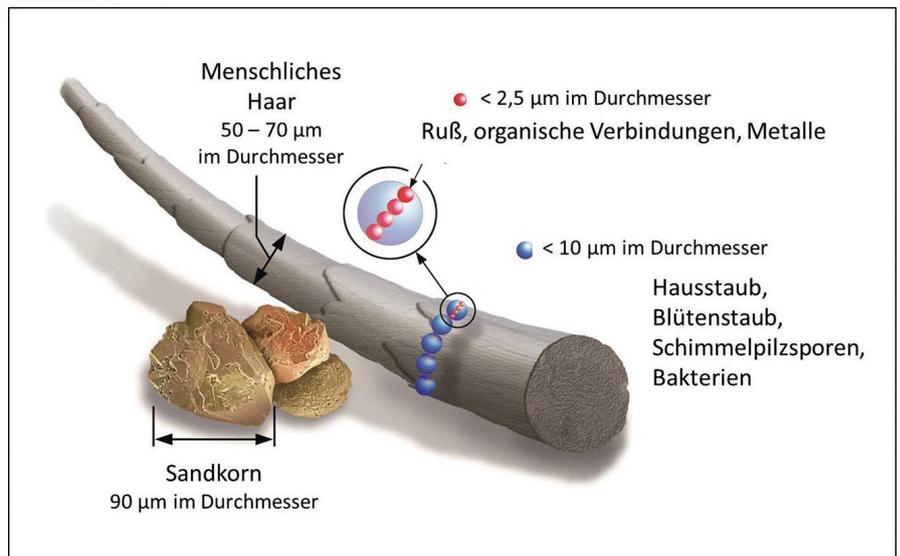


Abbildung 1: Verschiedene Partikelgrößen; noch sichtbar: Sandkorn und menschliches Haar (Quelle: US EPA).

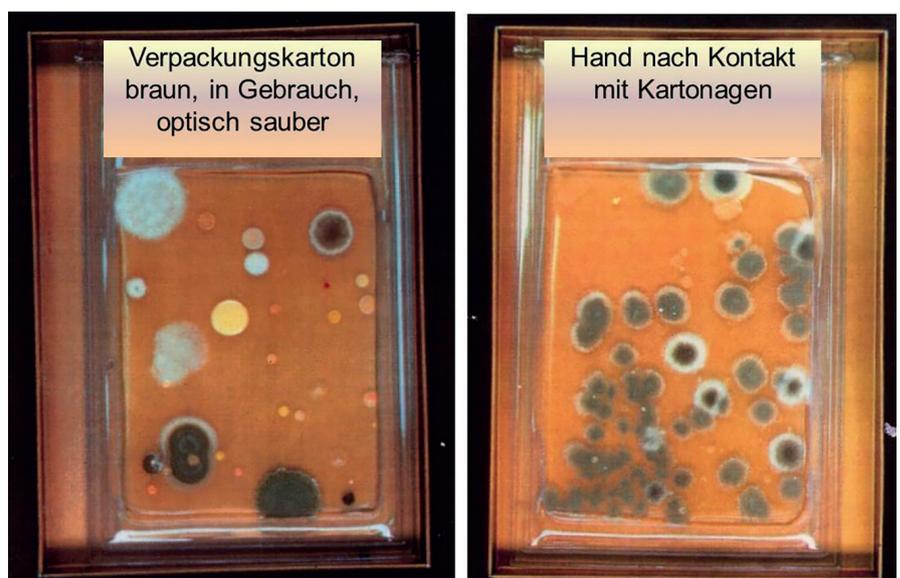


Abbildung 2: Abklatschplatte von einem Karton (links) und einer Hand nach Kontakt mit dem Karton (rechts) (Quelle: Witt-Hygienemanagement).

oder die Verbreitung der Keime über Flüssigkeiten oder Gase. Quellen können auch direkt vor Ort entstehen, etwa Fasern durch Abrieb, Metall- oder Farbpartikel durch Abspaltung oder chemische Rückstände von Reinigungsmitteln und Beschichtungen.

#### 5. MASSNAHMEN ZUR KONTAMINATIONS-KONTROLLE

Idealerweise lässt man in kritischen Bereichen Kontaminationen gar nicht erst entstehen. Durch gezielte Vorauswahl von Materialien und durch gute Planung der Einschleuse- und Transferprozesse können einige Quellen von vornherein vermieden

werden. Die Entstehung von Kontaminationen kann dennoch in Bereichen, in denen gearbeitet wird, nicht generell ausgeschlossen werden, insbesondere nicht während der Baumaßnahmen. Daher sind Strategien zur Vermeidung des Einbringens von Verunreinigungen, zur Vermeidung von Verschleppung sowie zur Entfernung von entstandenen Verunreinigungen unerlässlich. Wann welche Maßnahmen notwendig werden, hängt von der Reinheitsstufe ab, die in der jeweiligen Bauphase gefordert wird. Die Richtlinie VDI 2083, Blatt 4.1 nennt die Reinheitsstufen für die verschiedenen Bauphasen sowie die erforderliche Reinigung [2].



Abbildung 3: Nicht gereinigte Räder im Reinraum (Quelle: enicos).



Abbildung 4: Reduzierung des Schmutzeintrags durch Schmutzfangmatten in Übergangsbereichen (Quelle: enicos).

Strategien zur Vermeidung des Einbringens von Verunreinigungen, zur Vermeidung von Verschleppung sowie zur Entfernung von entstandenen Verunreinigungen sind unerlässlich.

#### 5.1 Einbringen von Materialien

Eine Schwachstelle im Reinraumkonzept sind die „Öffnungen“ und damit das Einbringen von Kontaminationen. Daher müssen Einschleuse- und Transferprozesse bereits für die Bauphase gut geplant und die Art der Verpackung schon bei der Auftragsvergabe spezifiziert und vereinbart werden. Es empfiehlt sich, in der Installationsphase provisorische Materialschleusen einzurichten, z. B. in Form von Containern, oder bereits bestehende Materialschleusen zu nutzen. Auch scheinbar einfache Maßnahmen wie Schmutzfangmatten können einen großen Teil des Schmutzeintrages zurückhalten und durch einen gezielten Einsatz die Verschleppung von Verunreinigung über mobile Systeme und Schuhe reduzieren, wie die Abb. 4 zeigt.

Eine gute Lösung, um Materialien und Gegenstände sauber in den Reinraum einzu-

bringen, sind Mehrfachverpackungen und das schrittweise Vorgehen beim Auspacken und Einschleusen. So verbleiben Packhilfsmittel, die i. d. R. unkontrolliert diversen Umwelteinflüssen ausgeliefert sind und oft aus partikelabgebenden Materialien bestehen, und nicht zu reinigende Transportbehälter außerhalb des reinen Bereichs und werden vor dem Einbringen in die Schleuse bzw. in den Zugangsbereich entfernt. In der Schleuse werden die inneren Verpackungen abgenommen und die Oberflächen an vorgesehenen Reinigungsplätzen („wipe-down-points“) gereinigt und ggf. desinfiziert. Die Vorgehensweise beim Einschleusen wird in Arbeitsanweisungen festgehalten und das Personal, das mit dieser Tätigkeit beauftragt ist, wird geschult.

Da viele Werkzeuge und Ausrüstungen nicht nur ständig benötigt, sondern auch schwer zu reinigen bzw. zu desinfizieren sind, empfiehlt es sich, Arbeitsmaterialien und Arbeitsgeräte speziell für den Reinraum vorzuhalten, diese in entsprechenden Behältern zu transportieren und einzuschleusen und bis zum Ende der Arbeitsphase im Reinraum zu belassen.

#### 5.2 Vermeidung von Quellen im Reinraum

Inzwischen lassen viele Hersteller von Materialien, Einrichtungen und Gerätschaften für den Reinraum ihre Produkte auf Reinheits-tauglichkeit gemäß den Empfehlungen der Richtlinienfamilie VDI 2083 prüfen [3, 4]. Zu berücksichtigen ist aber, dass durch Transport, Verpackung, Lagerung und Installation diese Eigenschaften verändert werden können. Wird z. B. eine Beschichtung beschädigt, so kann eine nachträgliche Ausbesserung die Partikelfreisetzung im Betrieb möglicherweise nicht verhindern, sondern sogar verschlimmern. Oft sind es auch unbedachte Tätigkeiten, etwa eine kleine Beschädigung der Oberflächen durch Anstoßen oder das Verschieben schwerer Gegenstände über den Fußboden. Werden diese schadhafte Stellen nicht hygienegerecht ausgebessert, bieten sich ideale Stellen für Keimwachstum und Partikelanlagerung. Ebenfalls zu vermeiden ist das Auftragen von Schutzschichten zum Schutz bestimmter Werkstoffoberflächen oder das Aufpolieren von Edelstahlflächen mit Edelstahlreiniger. Diese Schutzschichten oder Hilfsmittel reagieren wiederum mit den später verwendeten Desinfektionsmitteln,



Abbildung 5: Messung der Partikelfreigabe durch den Menschen in der sog. Body-Box (Quelle: dastex).



Abbildung 6: Das fehlende Verständnis der Guten Herstellungspraxis am Beispiel Personalschleuse (Quelle: enicos).

was zur Bildung unangenehmer Schlieren oder Krusten und v. a. zur Inaktivierung der Wirkstoffe führen kann.

In der Bauphase lässt sich die Freisetzung von Kontaminationen im Reinraum vermeiden, indem Tätigkeiten, die zu einer hohen Freisetzung von Kontaminationen führen, möglichst außerhalb des reinen Bereiches durchgeführt werden. So sind z. B. Vormontagen (soweit möglich) außerhalb des Reinraumes zu planen. Darüber hinaus sind alle Arbeiten, die im Reinraum durchgeführt werden, möglichst so umzusetzen, dass nur nicht vermeidbare Kontaminationen freigesetzt werden. Eine Verbreitung dieser unvermeidbaren Verunreinigung lässt sich durch Schutzwände oder Abdeckungen, eine lokale Absaugung sowie durch eine Reinigung im Anschluss an die Arbeiten verhindern.

### 5.3 Verhalten und Bekleidung

Das Personal kann durch sein Verhalten die Kontaminationsbelastung des Reinraums bereits in der Bauphase beeinflussen. Daher gelten ab der Installationsphase bestimmte

Verhaltensregeln, die dazu führen, die Freigabe von Kontaminationen möglichst gering zu halten. Dazu gehört das Einhalten von vereinbarten Wegeführungen, das Untersagen von Tätigkeiten wie Essen, Trinken und Rauchen, das Sauberhalten der Arbeitsbereiche und das Einhalten einer Kleiderordnung. Durch Untersuchungen wie z. B. Partikelmessungen in der sog. Body-Box (Abb. 5) oder durch mikrobiologische Probenahme kann nachgewiesen werden, dass das Bekleiden des Menschen die Belastung der Umgebung wesentlich reduziert [5]. Die Zuordnung der Bekleidung ist abhängig von der gewünschten Reinheit, die in der jeweiligen Bauphase erreicht werden soll. Die VDI-Richtlinie 2083, Blatt 4.1 gibt Empfehlungen zu den Bekleidungskomponenten in den verschiedenen Reinheitsstufen [2].

### 5.4 Baubegleitende Reinigungsmaßnahmen

Baubegleitend werden Reinigungsarbeiten durchgeführt, um die Endbelastung des Reinraums vor der Inbetriebnahme möglichst gering zu halten. Die Reinigungsanforderungen nehmen dabei mit der geforderten

Reinheitsstufe zu und werden in Kategorien und Arten beschrieben [6]. Detaillierte Informationen zu den Reinigungskategorien mit der erforderlichen Reinheit sowie die Reinigungsarten sind in verschiedenen Regelwerken zu finden [2, 7, 8]. Ziele der Reinigungsmaßnahmen sind, die nicht vermeidbaren Verschmutzungen, die während der Tätigkeiten entstehen, zu entfernen sowie die Gesamtbelastung des Raums auf einem gewünschten Sauberkeitsniveau zu halten. Da Verschiebungen und Verzögerungen während der Bauphasen nicht auszuschließen sind, ist eine enge Zusammenarbeit und Absprache zwischen der Projektleitung und der beauftragten Reinigungsfirma unerlässlich. Gleichzeitig fordert dies eine selbstständige Umsetzung und Flexibilität der Reinigungsfirma und deren Mitarbeiter. Selbstverständlich sind auch die Reinigungsmitarbeiter zu schulen und in die geforderten Verhaltensmaßnahmen einzuweisen.

### 5.5 Dokumentation

Eine Tätigkeit oder eine Anweisung gilt nur dann als umgesetzt, wenn diese nachweisbar



Abbildung 7: Übung der effizienten Reinigung mithilfe von UV-Farbstoffen und UV-Licht (Quelle: Witt-Hygienemanagement).

durchgeführt wurde. Nachweisbar bedeutet, dass die Vorgehensweise nicht nur in einer Arbeitsanweisung beschrieben, sondern die Umsetzung anhand von Protokollen oder Checklisten dokumentiert ist. Um die Belastung des Reinraumes durch das Einbringen von Gegenständen und Materialien sowie durch Anwesenheit von Personen zu steuern, sind außerdem Zutrittsprotokolle notwendig. Das Schreiben und Dokumentieren wird gern als unnötiger Aufwand und Zeitverbrauch gesehen. Aber nur durch diese schriftliche Beweisführung kann der Zutritt so reguliert werden, dass die Gesamtbelastung nicht zu hoch ist. Außerdem kann bei Abweichungen

Das Personal kann durch sein Verhalten die Kontaminationsbelastung des Reinraums bereits in der Bauphase beeinflussen.

von Vorgaben rasch eingegriffen werden. Wichtig ist hierbei die Vermittlung an die zuständigen Mitarbeiter, dass das Protokollieren keine zwangsweise Überwachung, sondern eine qualitätsorientierte und zielgerichtete Lenkung zur Sicherstellung des Endziels ist, nämlich die frühzeitige Schaffung einer reinen Produktionsumgebung.

### 5.6 Schulung

Alle Personen, die während und nach der Installation im Reinraumbereich tätig sind, sind zu schulen. Ebenso sind Verantwortlichkeiten für die Durchführung der Schulung,

aber auch für die Überprüfung der Regelungen festzulegen.

In den Schulungen werden alle erforderlichen Verfahren zur Einhaltung der Kontaminations- und Zugangskontrolle vermittelt sowie die korrekte Durchführung und Handhabung der Dokumentation. Entscheidend für die Effektivität der Schulung ist die Nachhaltigkeit, die nur durch ein Verstehen der Zusammenhänge erzielt werden kann. Abbildung 6 zeigt das fehlende Verständnis der Guten Herstellungspraxis am Beispiel einer Personalschleuse. Ordnung und Sauberkeit sind Grundvoraussetzungen v. a. in den Bereichen, in denen

Kontaminationen zu erwarten sind und verschleppt werden können. Die Reinraumbekleidung z. B. ist nach der Nutzung in den vorgesehenen Abfallbehältern zu entsorgen oder ordentlich an den vorgesehenen Haken zu hängen. Das Beispiel verdeutlicht, wie wichtig es ist, nicht nur zu allen Verhaltensregeln und zum Umkleideprozess Arbeitsanweisungen zu erstellen, sondern die Mitarbeiter auch auf diese Arbeitsanweisungen nachhaltig zu schulen und die tatsächliche Umsetzung regelmäßig zu überprüfen.

Praktische Übungen wie das Trainieren der Ankleide- oder Reinigungsprozesse v. a. in Verbindung mit der Visualisierung der Folgen von Fehlverhalten fördern die Akzeptanz und das Verstehen und unterstützen bei sprach-

lichen Schwierigkeiten. Zur Visualisierung eignen sich viele Methoden, etwa die Anwendung von fluoreszierendem Puder mit einer Partikel-Visualisierungslampe (Abb. 7), die Nutzung von Vernebelungsgeräten oder die Veranschaulichung durch Partikelmessungen und mikrobiologische Probenahmen.

## 6. FAZIT

Das Ziel, eine reine Produktionsumgebung zu schaffen, ist nicht erst Aufgabe des Reinraumbetriebs. Im Gegenteil: Viele Probleme, die erst im Betrieb sichtbar werden, sind auf einen unzureichenden Qualitätsplan in der Planungsphase oder durch (oft nur als scheinbar gering eingeschätzte) Mängel in der Umsetzung der Kontaminationskontrolle während der Bauphasen zurückzuführen. Um die Qualifizierung der Reiräume und den späteren Betrieb nicht durch unnötige Nachhilfemaßnahmen zu stören, müssen alle in der Planung und am Bau eines Reinraums beteiligten Personen gemäß den geltenden Grundregeln der GMP arbeiten. Dies erfordert eine entsprechende Qualifikation aller Personen, die im Lebenszyklus eines Reinraumes beteiligt sind. Ohne Verständnis für die bereits in den Bauphasen notwendigen Verhaltensregeln und Reinigungsmaßnahmen sowie ohne Wissen über die Zusammenhänge und Einflüsse der verschiedenen Tätigkeiten auf die spätere Reinheit des Reinraums ist eine optimale Umsetzung der GMP nicht möglich.

Autoren: Margarete Witt-Mäckel, Witt-Hygienemanagement, Stuttgart  
Christian Gümbel, enicos e.K., Reutlingen

## Literatur

- [1] VDI 6305 (2018). Technische Good Manufacturing Practice – Anwendungsleitfaden für GMP-regulierte technische Projekte. Berlin: Beuth.
- [2] VDI 2083 Blatt 4.1 (2007). Reinraumtechnik – Planung, Bau und Erst-Inbetriebnahme von Reinräumen. Berlin: Beuth.
- [3] VDI 2083 Blatt 9.1 (2006). Reinraumtechnik – Reinheitstauglichkeit und Oberflächenreinheit. Berlin: Beuth.
- [4] VDI 2083 Blatt 9.2 (2017). Reinraumtechnik – Verbrauchsmaterialien im Reinraum. Berlin: Beuth.
- [5] Moschner, C. (2010). Kontaminationsquelle Mensch. Reinraumtechnik, Nr. 1/2010, 30–33.
- [6] Krebsbach, T. (Hrsg.). Reinraum in der pharmazeutischen Industrie. Kap. 6.4 Reinigung und Desinfektion als Teil des Fertigungsprozesses. Aulendorf: Editio Cantor Verlag; 2019.
- [7] DIN EN ISO 14644-5:2005-03. Reiräume und zugehörige Reiräume. Teil 5: Betrieb. Berlin: Beuth.
- [8] VDI 2083 Blatt 5.1 (2007). Reinraumtechnik – Betrieb von Reinräumen. Berlin: Beuth.