

CLEAN ROOM AND PROCESSES

Life & Science · Informationen für die Reinraumtechnologie

LOUNGES2020

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

ANWENDUNGSPOTENZIALE DER REINRAUMTECHNIK

in der Lebensmittelverarbeitung

GMP-QUALIFIZIERUNG AUF BASIS DER VDI 6305

GMP-Anwendungsleitfaden für
GMP-regulierte Technikprojekte

MENSCH ODER MASCHINE

Wer beherrscht den Reinraum
der Zukunft?

20 Jahre GMP-Verlag Peither

Das richtige Werkzeug macht den Unterschied!

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

**Besuchen Sie uns
im GMP Forum!**

Unsere GMP-Werkzeuge für Sie

- ✓ Weltweit führende GMP Wissensportale:
GMP-BERATER und GMP Compliance Adviser
- ✓ E-Learning GMP:READY
- ✓ Toxikologische Gutachten
- ✓ Praxisorientierte Fachbücher / E-Books
- ✓ Regularien und Checklisten
- ✓ Aktuellste GMP-News
- ✓ Direkter Kontakt zur Fachredaktion

Neuer Name, neues Logo – aber für Sie bleibt alles beim Alten!

Auch im Jubiläumsjahr geben wir Ihnen gerne innovative und verlässliche Arbeitshilfen für Ihren GMP-Alltag an die Hand.

Folgen Sie dem QR-Code und entdecken Sie unsere GMP-Welt.



VORWORT

Liebe Leserinnen und Leser,

schön, dass auch Sie unser neues Magazin in Händen halten und sich die Zeit nehmen, sich damit zu beschäftigen. Printmedien sind lebendiger denn je – sofern sie interessanten Content bieten und nicht nur ein Umschlag für Werbeanzeigen sind.

Als Organisatoren der Lounges in Karlsruhe, Wien, Hamburg und Dresden kennen wir die branchenrelevanten Themen und machen sie unseren Besuchern in vielerlei Form zugänglich.

Damit auch Leser wie Sie an unserem Netzwerk teilhaben können, haben wir uns entschlossen, gemeinsam mit dem Editio Cantor Verlag das Sonderheft CLEANROOM AND PROCESSES zur Lounges 2020 herauszugeben. Um redaktionelle Qualität und Reichweite zu einer fachkompetenten Leserschaft zu erzielen, nutzen wir unsere Partnerschaft mit dem Editio Cantor Verlag, dem GMP Verlag und natürlich auch unsere eigenen Kontakte.

So vielfältig sich die Nutzer-, Leser- und Konsumentenprofile mittlerweile darstellen, so vielfältig sind auch die Wege, mit denen Inhalte publiziert, gesucht und gefunden werden. Deshalb sehen wir unser brandneues Druckwerk als Teil eines crossmedialen Ganzen, in dem sich die einzelnen Teile Print, Online und Live-Event optimal ergänzen.

Das hier Gelesene hat Ihr Interesse geweckt und Sie würden es gerne mit dem Autor diskutieren, Sachverhalte vertiefen oder haben einfach nur Fragen dazu? Was läge näher, als dies persönlich im Rahmen einer Veranstaltung wie den Lounges an einem Ausstellungsstand, nach einem Vortrag oder beim gemeinsamen Essen zu tun?

All denjenigen, die nicht erst auf einen Event warten wollen und gewohnt sind, online auf dem Laufenden zu sein, steht unter www.expo-lounges.de unser ständig aktualisiertes News Update zu Verfügung. Hier werden Themen wie Reinraum, Prozesse, Industrie 4.0, Künstliche Intelligenz oder Nachhaltigkeit behandelt sowie Neues zu Unternehmen, Produkten und Dienstleistungen vorgestellt. Sogar ein Online-Direktkontakt zu ausgesuchten Ansprechpartnern wird geboten.

Für welchen Weg Sie sich letztlich auch immer entscheiden – das vorliegende Heft, die Lounges oder unser News Update – wir nehmen Sie gerne mit auf die Reise durch unsere crossmediale Welt.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und würden uns freuen, Sie vom 28.-30. Januar 2020 in Karlsruhe begrüßen zu dürfen!

Harald Martin
Geschäftsführer der Inspire GmbH



Kalte WFI-Erzeugung gemäß Ph. Eur.



- Gemäß allen EMA und Ph. Eur. Anforderungen
- Ozonisierbare Keramik-Ultrafiltration mit automatisiertem Integritätstest (europäisches Patent in 2019 erteilt)
- Aseptik-Verbindungen gemäß DIN 11864
- Reynoldszahlen > 10.000 auch in Standby-Phasen
- Leistungsreguliert: 10-100%

Destillation



- Twinsysteme zur WFI und Reinstampf Produktion
- Anti-Rouging Konzept
- Absatzung < 1%
- Vollisolierung
- Naturumlaufverfahren: Kein Einbrennen von Verunreinigungen

Online TOC-Messung



- Infrarotspektroskopie - 2 Online Kanäle
- Messung von kalten und heißen Wasserproben
- Touch-Panel zur Steuerung und Visualisierung
- Einfache Bedienung und Datenauswertung
- Zertifizierte Prüflösung (SST, Kalibrierung)

INHALTSVERZEICHNIS

Anwendungspotenziale der Reinraumtechnik in der Lebensmittelverarbeitung	Seite 6
Gut geplant ist doppelt gewonnen	Seite 12
GMP-Qualifizierung auf Basis der VDI 6305 / GMP-Anwendungsleitfaden für GMP-regulierte Technikprojekte	Seite 16
Schutz von Reinräumen durch angemessene Lüftungskonzepte	Seite 20
Mensch oder Maschine: Wer beherrscht den Reinraum der Zukunft?	Seite 24
Kontakttransfer-Szenarien molekularer organischer Verbindungen mit Relevanz in Raumfahrtmissionen	Seite 30
Festlegung von Anforderungen für partikuläre Verunreinigungen am Beispiel eines kardiovaskulären Produkts	Seite 36
Aussteller/Hallenplan	Seite 42

IMPRESSUM

Herausgeber:
Inspire GmbH
Am Falltor 35, 64625 Bensheim

Verlag:
ECV – Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Bändelstockweg 20, 88326 Aulendorf
Deutschland
GF: Claudius Arndt, Andreas Gerth
Eingetragen: Handelsregister Ulm HRB 600174
Tel. +49 (0)7525 / 940-0
Fax +49 (0)7525 / 940-180
www.ecv.de

Redaktion:
Chefredakteur Claudius Arndt (Vi.S.d.P.), Tel. +49 (0)7525 / 940-159
Redaktion Jens Renke, Tel. +49 (0)7525 / 940-120
E-Mail: redaktion@ecv.de

Anzeigen:
Anzeigenverkaufsleitung / Projektverantwortung
Lara Lehmann, Tel. +49 (0)7525 / 940-134
E-Mail: anzeigen@ecv.de

Grafische Gestaltung:
tom'tom design
Trierer Straße 877
Deutschland
52078 Aachen
Tel. +49 (0)241 / 189 150-0
E-Mail: info@tomtom-design.de
www.tomtom-design.de

Druck:
Holzmann Druck GmbH & Co. KG
Gewerbestraße 2
86825 Bad Wörishofen
Deutschland
Tel. +49 (0)8247 / 993-0
E-Mail: contact@holzmann-druck.de
www.holzmann-druck.de

Urheber- und Verlagsrechte:
Sämtliche in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge genießen urheberrechtlichen Schutz. Kein Teil der Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form vervielfältigt, verbreitet oder sonst verwertet werden oder in eine für Maschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Insbesondere ist jede Digitalisierung, Speicherung und Nutzung in und durch elektronische Datenbanken jeder Art untersagt.

Haftung:
Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben sowie für eventuelle Satz- oder Druckfehler keine Haftung.

Warenzeichen:
Das Fehlen des Symbols * nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

ANWENDUNGSPOTENZIALE DER REINRAUMTECHNIK IN DER LEBENSMITTELVERARBEITUNG

Mikrobielle Kontaminationen von Lebensmitteln reduzieren die Produktqualität und -sicherheit. Ein Eintrag über die Luft wird bei der Lebensmittelverarbeitung bislang wenig berücksichtigt. So liegen keine einheitlichen, verbindlichen Empfehlungen oder Grenzwerte für den Luftkeimgehalt vor. Über Reinraumtechnologien kann die luftgetragene mikrobielle Kontamination auf ein Mindestmaß reduziert werden. Dies eröffnet Potenziale für die Lebensmittelindustrie und nachgelagerte Bereiche.



PROF. DR. ANDREAS SCHMID

Hochschule Albstadt-Sigmaringen
Fakultät Life Sciences
Anton-Günther-Straße 51
72488 Sigmaringen
e-mail: schmid@hs-albsig.de

LEBENSMITTELSICHERHEIT UND LANGE HALTBARKEIT ERFORDERN EINE UMFASSENDE HYGIENEKONTROLLE

Mikrobielle Kontaminationen von Lebensmitteln führen zu einem zu frühzeitigem Produktverderb oder können bei Verunreinigung mit pathogenen Keimen eine Gesundheitsgefahr darstellen. Die Gewährleistung einer möglichst langen Produkthaltbarkeit ohne Qualitätseinbußen sowie der Lebensmittelsicherheit sind für Lebensmittelhersteller, Einzelhandel, Unternehmen der Gemeinschaftsverpflegung und Individualgastronomie sowie Verbraucher gleichermaßen entscheidend. Klassische Haltbarmachungsverfahren wie die Zugabe von Konservierungsstoffen oder Rezepturanpassungen, die die Gefahr des mikrobiellen Verderbs reduzieren, jedoch den originären Produktcharakter verändern, werden verbraucherseitig zunehmend abgelehnt [1–2].

Vor dem Hintergrund dieser Clean-Label-Anforderungen sind Lebensmittelhersteller gezwungen, alternative Haltbarmachungsverfahren und Hürdenttechnologien, d. h. den

Luftströmungen, die relative Feuchte und die Temperatur sind die entscheidenden Faktoren, wenn es um die Verteilung der Mikroorganismen geht.

Einsatz von mehreren, sich ergänzenden keimreduzierenden Technologien, bei der Herstellung und Verarbeitung zu etablieren. Im Zuge eines umfassenden Produktschutzes gilt es das Produkt von Beginn der Herstellungskette bis hin zur Endverarbeitung (bzw. dem Verzehr durch den Verbraucher) umfassend vor Kontaminationen zu schützen. Während typische primäre Kontaminationsprozesse von Lebensmitteln über Personal, Rohmaterial oder unzureichende Reinigungshygiene von Anlagen gut erforscht

und Vermeidungsstrategien sowie Risikominimierungsverfahren Standard sind, liegen nahezu keine Daten zu einer möglichen Kontamination über luftgetragene Mikroorganismen vor. Dies ist zum einen bei der Herstellung und Verarbeitung innerhalb der Lebensmittelindustrie von Relevanz, jedoch auch in nachgelagerten Bereichen wie z. B. der weiteren Verarbeitung oder dem Angebot von Lebensmitteln aus geöffneten Verpackungen wie z. B. im Supermarkt oder in Verpflegungsbetrieben.

EINFLUSSPARAMETER AUF DEN LEBENSMITTELVERDERB

Der Verderb von Lebensmitteln und auch das mögliche Wachstum pathogener Keime werden durch intrinsische und extrinsische Faktoren sowie Prozessfaktoren bestimmt (Tab. 1). Während die intrinsischen Faktoren, allem voran die Wasseraktivität und der pH-Wert, den Verderblichkeitsgrad eines Lebensmittels definieren und nur in engen Grenzen beeinflussbar sind, ohne den originären Produktcharakter zu verändern, können die extrinsischen Faktoren gesteuert werden. Neben den Klimaparametern, bei welchen v. a. die Temperatur entscheidend ist, spielen bei der Verarbeitung von Lebensmitteln die Prozessfaktoren die entscheidende Rolle, insbesondere hinsichtlich des Eintrags von Mikroorganismen [3–4].

KONTAMINATIONSWEGE

Die Kontamination von Lebensmitteln mit Mikroorganismen, Partikeln oder anderen Verschmutzungen kann während der gesamten Produktions- und Lagerkette bis hin zum Verbraucher geschehen. Grundsätzlich lassen sich 2 Kontaminationswege differenzieren: zum einen die natürliche (primäre) Kontamination durch im Rohma-

Intrinsisch	Extrinsisch	Prozessfaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Wasseraktivität a_w • pH-Wert • Redoxpotenzial • Nährstoffgehalt und Zusammensetzung der Lebensmittel • Natürliche Mikroflora 	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatur • Relative Feuchte • Licht • Gasatmosphäre • Verpackung 	<ul style="list-style-type: none"> • Betriebs- und Personalhygiene • Herstellungsverfahren • Zerkleinerung • Thermische Belastung

Tabelle 1: Einflussparameter auf den Lebensmittelverderb bei der Lebensmittelverarbeitung und-lagerung (nach [3]).

terial vorhandene Verunreinigungen, zum anderen die sekundäre Kontamination, die während des Herstellungsprozesses erfolgt, z. B. durch das Personal, produktberührende Oberflächen an Maschinen und Geräten, Verpackungsmaterial oder über die Luft.

Klassische sekundäre Kontaminationsprozesse von Lebensmitteln wie mangelnde Handhygiene oder kontaminierte Arbeitsmittel sind gut erforscht und lassen sich standardisiert über Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte (hazard analysis and critical control points, HACCP) kontrollieren [5–6]. Zu weiteren möglichen Kontaminationsquellen über luftgetragene Mikroorganismen bei der Verarbeitung und (Zwischen-) Lagerung liegen jedoch nur wenige Daten vor.

Grundsätzlich können Mikroorganismen von allen Oberflächen wie Maschinen, Anlagen, Bodenabläufen, aber auch vom Personal oder dem Rohmaterial (v. a. über trockene, feinkörnige Rohwaren) selbst in die Luft übertragen werden. Insbesondere erfolgt die Verteilung auch im Rahmen von Reinigungsprozessen.

Obgleich eine Vermehrung von Mikroorganismen in der Luft nicht stattfindet, können diese v. a. in Form von Bakterien- und Schimmelpilzsporen auch über längere Zeiträume hinweg in Trockenheit und unter ungünstigen Umgebungsbedingungen überleben. Der Transport in der Luft erfolgt durch Staubpartikel oder Aerosole, die Kontamination selbst durch Sedimentation auf das Produkt oder produktberührende Oberflächen. Die Größe, Form und Dichte der Partikel bestimmen dabei die Geschwindigkeit der Sedimentation [7–8].

Luftströmungen, die relative Feuchte und die Temperatur sind die entscheidenden

Faktoren, wenn es um die Verteilung der Mikroorganismen geht. Durch Luftströmungen können die Mikroorganismen aufgewirbelt und über weite Wege verteilt werden. Besteht ein hoher Temperaturunterschied zwischen einer Oberfläche und der Raumluft, können zudem Luftströmungen durch thermischen Auftrieb entstehen. Bei einer zu hohen Luftfeuchtigkeit bzw. einem unpassenden Verhältnis zwischen Temperatur und der relativen Feuchte kann Kondensat an Oberflächen entstehen, was eine Vermehrung begünstigt [9–12].

LUFTKEIMGEHALTE IN DER LEBENSMITTELVERARBEITUNG

Hinsichtlich zulässiger Luftkeimgehalte in der Lebensmittelproduktion gibt es im Gegensatz zur Arzneimittelproduktion keine normativen oder gesetzlichen Vorgaben. Bei einer Vielzahl von Lebensmitteln sind Grenzwerte oder Empfehlungen bzgl. der maximalen Keimbelastung im Produkt definiert. Es liegen jedoch nur wenige Daten zum Luftkeimgehalt in unterschiedlichen Produktionsbereichen vor, obgleich Luftkeimmessungen – ob über Luftkeimsammler oder das Sedimentationsverfahren – zu Standardverfahren im Rahmen der Qualitätssicherung bei der Lebensmittelproduktion zählen [13–15]. Diese Daten sind jedoch bis heute für die einzelnen Branchen nicht systematisch aufgearbeitet oder veröffentlicht.

Allgemeine Aussagen, die auf Basis der Studienlage abgeleitet werden können, sind, dass die Luftkeimzahlen je nach Produktgruppe, Produktionsstätte und Saison stark variieren. Die Hauptquellen für den Eintrag von Mikroorganismen in die Luft sind das Personal, Bodenablaufbereiche, Belüftungsanlagen sowie Hochdruckreinigungsprozesse [16–18]. Korrelationsbetrachtungen zum Einfluss der Höhe und Zusammensetzung

des Luftkeimgehaltes auf die Produktqualität und Haltbarkeit je Lebensmittelkategorie fehlen als wichtige Orientierungswerte. Anhand von Einzelstudien kann eine Aussage zur Spannweite auftretender Luftkeimgehalte je Produktgruppe abgeleitet werden, im Folgenden exemplarisch für die Bereiche Backwaren, Fleisch- und Wurstwaren sowie Milchprodukte dargestellt. Allen Branchen ist gemein, dass die Luftkeimgehalte gemäß den vorliegenden Empfehlungen zur Grenzwertdefinition für schlechte Luftqualität in der Lebensmittelindustrie als „schlecht“ einzuordnen sind (Tab. 2):

- In der Backwarenherstellung ist das Risiko einer Kontamination mit Schimmel und sporenbildenden Bakterien in der Luft hoch [16]. Santos et al. weisen je nach Prozessschritt zwischen 1,8 und 2,5 log KBE/m³ Schimmelpilze in der Luft nach [19].
- Fleisch- und Wurstwaren sind durch ihren hohen Eiweiß- und Wassergehalt ein idealer Nährboden für Mikroorganismen, weshalb eine Kontamination unbedingt zu vermeiden ist [4]. Für die Verarbeitungsbereiche nach dem Schlachthof liegen wenige Daten vor: Patel weist in einem fleischverarbeitenden Betrieb Gesamtluftkeimzahlen von 3,71–4,70 log KBE/m³ und Milchsäurebakterien mit einer Keimzahl von 3,54–4,61 log KBE/m³ nach [20].
- Die Luftkeimgehalte in der Milchverarbeitenden Industrie schwanken je nach Art des Produktes. In der Frischmilchverarbeitung kann der Gesamtluftkeimgehalt zwischen 2,20 und 4,00 log KBE/m³ liegen [16]. In den Produktionsräumen eines milchverarbeitenden Betriebs, in dem Butter, Käse und Joghurt hergestellt werden, weisen Salustiano et al. Keimzahlen zwischen 1,00 und 3,12 log KBE/m³ nach [13]. In der Milchpulver- und Säuglingsmilchpulverproduktion bewegen sich die Zahlen meist unter 2,00 log KBE/m³ Luft.

VORLIEGENDE GRENZWERTEMPFEHLUNGEN FÜR LUFTKEIMGEHALTE BEI DER LEBENSMITTELVERARBEITUNG

Für alle Lebensmittelverarbeitungsschritte gilt die allgemeine Empfehlung, die Luftkeimgehalte so niedrig wie möglich zu halten, um das Risiko einer Kontamination zu verringern und so die Haltbarkeit des Produktes zu verlängern [8, 16].

	Grenzwerte, ab denen die Luftqualität als schlecht bewertet wird [log KBE/m ³]		
	Aerobe Gesamtkeimzahl	Mesophile Keime	Schimmelpilze
Allgemeine Empfehlungen	1,95	2,78	2,48
Produktspezifische Empfehlungen			
Milchprodukte	2,30–3,15		2,00–3,09
Fleisch- und Wurstwaren	2,48		
Ready-to-eat (RTE) foods (vor dem Garprozess)	2,08–2,78		
Ready-to-eat foods (nach dem Garprozess)	1,72–2,33		

Tabelle 2: Vorliegende Empfehlungen zur Grenzwertdefinition für schlechte Luftqualität in der Lebensmittelindustrie (nach [13, 16, 21, 22]).

Tabelle 2 fasst die vorliegenden Empfehlungen zusammen: Die American Public Health Association (APHA) empfiehlt für die Gesamtkeimzahl von aeroben Bakterien in der Luft von Bereichen der Lebensmittelverarbeitung und -herstellung einen Wert von 1,95 log KBE/m³ (90 KBE/cm³), wenn mit Luftkeimsammler (LKS) gemessen wird, oder 1,47 log KBE/cm²/Woche (30 KBE/cm²/Woche), wenn das Sedimentationsverfahren genutzt wird [13]. Bratu, Avram und Maracinaru schlagen vor, den Grenzwert für mesophile Keime bei 2,78 log KBE/m³ (600/m³) und den Grenzwert für Schimmelpilze bei 2,48 log KBE/m³ (300/m³) festzusetzen [21].

BELÜFTUNGSSYSTEME IN DER LEBENSMITTELINDUSTRIE UND BESTEHENDE REINRAUMTECHNISCHE LÖSUNGEN

Geeignete, an das Produkt risikobasiert angepasste Luftversorgungssysteme können dazu beitragen, Kontaminationen und damit Verderbsprozesse entscheidend zu reduzieren. Neben einer Kontrolle von Lufttemperatur und -feuchtigkeit spielen die Filtration der Luft, Luftwechselraten und gezielt geleitete Luftströme bzw. kontrollierter Überdruck eine zentrale Rolle [23, 24]. Produkte mit hohen mikrobiologischen Umgebungsanforderungen (z. B. Milchprodukte) werden unter Reinraumbedingungen prozessiert. Üblich sind hier dreistufige Luftfiltrationssysteme mit endständigen Schwebstofffiltern, eine Luftwechselrate größer 10 pro Stunde, gezielte Strömungsführung weg vom

Produkt und Überdruck in den kritischen Prozessbereichen [24]. Mikrobiologisches Monitoring sowie Temperaturkontrolle sind in diesen Bereichen ein klares Muss.

Der Reinraum wird dabei zum einen über den kompletten Verarbeitungsraum umgesetzt, z. B. bei Abkühltürmen von Backwaren. Zum anderen kommen Linienkonzepte zum Einsatz, wobei lediglich der Verarbeitungs- und/oder Verpackungsbereich besonderen Schutz genießt. Als dritte Option bietet sich der punktuelle, lokale Schutz einzelner kritischer Vorgänge an.

Die hochreine, gefilterte Luft wird bei Linienkonzepten und punktuellm Schutz turbulenzarm und gleichgerichtet dem Prozessbereich zugeführt (Laminar Air Flow, LAF), während bei Raumkonzepten i. d. R. turbulente Strömung vorherrscht. Zur gleichgerichteten Luftversorgung werden an das zentrale Lüftungssystem angebundene LAF-Systeme oder Filter-Ventilator-Systeme (Filter Fan Unit, FFU), die üblicherweise mit einer Möglichkeit der Entkeimung ausgestattet sind (z. B. UV-C), oberhalb des kritischen Bereichs installiert. Als Alternative bieten sich auch Textil-Luftschläuche an. Zum weiteren Schutz des Produkts kommen häufig auch zusätzliche physikalische Barrieren (Minienvironments) zum Einsatz, die Interventionen aus dem unreineren Umgebungsereich ausschließen. Einige Produktkategorien (z. B. Joghurt, Säfte) werden sogar voll aseptisch in Isolatoren prozessiert.

VORTEILE DER REINRAUMTECHNIK

Die Verarbeitung von Lebensmitteln unter dem Schutz reinraumtechnischer Systeme ermöglicht die Reduktion von oder sogar den gänzlichen Verzicht auf Konservierungsstoffe und befriedigt so die stetig wachsenden Clean-Label-Anforderungen der Verbraucher. Zudem schafft der Einsatz von Reinraumtechnik stabile, gleichbleibende, von Umgebungsbedingungen weitestgehend unabhängige Produktionsbedingungen, die sich u. U. sogar produktschonend auswirken können, da auf nachbehandelnde thermische Prozesse verzichtet werden kann. Durch die zuverlässige Reinhaltung der kritischen Prozesszonen beim Herstellen und Verpacken kann eine mikrobielle luftgetragene Kontamination verhindert werden, was das Risiko qualitativer Einbußen bzw. eines vorzeitigen Verderbs verringert. Dies trägt zu einer Steigerung der Produktsicherheit bei und kann zu einer Verlängerung der Haltbarkeit und Produktlaufzeiten führen. Die konstante Produktqualität und erhöhte Produktsicherheit führen zur Vermeidung von Retourwaren. Zudem erhält der Herstellbetrieb durch eine längere Lager- und Transportfähigkeit mehr Flexibilität in der Logistik. Aus gesellschaftlicher Sicht kann die Reinraumtechnik einen Beitrag zur Reduktion der immer noch beträchtlichen Lebensmittelverschwendung leisten.

ANWENDUNGSPOTENZIALE IN DER LEBENSMITTELVERARBEITUNG

Um das Anwendungspotenzial von LAF-Systemen im Bereich der Lebensmittelverarbeitung bestimmen zu können, wurde an der Hochschule Albstadt-Sigmaringen ein Prüfstand (Abb. 1, links) konzipiert, in welchem typische Luftkeimgehalte mit der jeweils dominierenden Keimflora nachgestellt werden können. Vergleichsmessungen zu einem identischen Aufbau mit LAF-Kontrolle (Abb. 1, rechts) lassen eine konkrete Aussage zum mikrobiellen und sensorischen Produktverderb und damit eine Aussage zur Haltbarkeitsverlängerung zu.

Die Methodik beinhaltet dabei nach der Identifikation der relevanten Verderbniskeime deren homogene Einbringung in Form einer Keimsuspension in die Gasphase des Prüfstandes mittels Ultraschallvernebelung. Der Prüfstand (ca. 120 l) lässt dabei keinen



Abbildung 1: Prüfstand zur Nachstellung definierter Luftkeimgehalte (links) und Referenz-LAF-System (rechts) (Quelle aller Abbildungen: Hochschule Albstadt-Sigmaringen).

Luftaustausch mit der Umgebung zu und wird während der Versuchsphase mittels Eingriffshandschuh bedient. Über eine Vakuumpumpe und eine gezielte Luftführung wird eine homogene Verteilung der Keimsuspension in der Gasphase des Prüfstandes gewährleistet. Stellgrößen zur Anpassung des Luftkeimgehaltes an die Zielbedingungen sind die Keimzahl der eingebrachten

me der Proben und Fortlagerung unter den für die Produktgruppe typischen Lagerklimaparametern.

In Versuchsreihen mit Geflügelyoneraufschnitt mit dem Testkeim *Leuconostoc mesenteroides* ssp. *cremoris* und Konzentrationen von 3,0–4,0 log CFU/m³ in der Gasphase zeigt sich nach siebentägiger Fortlagerung unter Kühlbedingungen bei 6–8 °C eine Steigerung der Keimzahlen um etwas mehr als ca. 3 log-Stufen. Die im Referenzsystem gelagerten Proben zeigen dabei keine Erhöhung des Oberflächenkeimgehaltes.

Basierend auf einem anzunehmenden Luftkeimgehalt von etwa 4,0 log KBE/m³ Luft während der Verarbeitung kann bei Anwen-

dung von LAF-Modulen von einer Lagerzeitverlängerung von 7 Tagen ausgegangen werden. Gerade für Frischwurst, die nicht schutzgasverpackt wird, ist hier das Potenzial groß.

WEITERE ANWENDUNGSOPTIONEN IN LEBENSMITTELINDUSTRIE, VERPFLE- GUNGSTECHNIK UND EINZELHANDEL

Eine Betrachtung unterschiedlicher Bereiche der Lebensmittelindustrie, der Verpflegungstechnik und des Einzelhandels zeigt ein differenziertes Bild bzgl. des noch möglichen Anwendungspotenzials der Reinraumtechnik (Abb. 2). Die Bewertung des Potenzials beschränkt sich hierbei auf hoch

verderbliche Lebensmittel (Wasseraktivität >0,9), die eine Thermoprozessierung durchlaufen haben können und unter Kühllagerbedingungen (ohne Schutz durch weitere Hürdentechnologien zur Reduktion des mikrobiellen Verderbs, wie Modified-Atmosphäre-Packaging (MAP)-Verpackung etc.) anfällig sind für das Wachstum von Mikroorganismen. Zudem trifft dies bei nicht kühl gelagerten Produkten zu, bei denen v. a. das Wachstum von Schimmelpilzen relevant ist (Backwaren). Neben dem aktuellen Stand der Technik in den jeweiligen Bereichen flossen in die Bewertung 3 Kriterien ein:

- Eine entscheidende Rolle spielen Zu- und Aufbereitungszeiten ohne definierten Schutz des Produkts, aber auch nachfolgende Lagerzeiten (bis zum Endverbraucher).
- Zweites Kriterium ist die Zugänglichkeit zum Produkt für Fachpersonal oder den Verbraucher. Selbstbedienungstheken stellen hier aufgrund hoher Personenströme und unzureichender hygienischer Fachkenntnisse der Endkunden die Situation mit dem größten Produktrisiko dar.
- Und natürlich spielt auch der Ausgangs-keimgehalt eine zentrale Rolle für die Bewertung. Bei Produkten, die von sich aus stärker keimbelastet sind, kann die Optimierung der Luftumgebungsbedingungen nur wenig beitragen.

In vielen Bereichen der Lebensmittelindustrie, wie bei Getränken und Milchprodukten, ist die Nutzung der Reinraumtechnik schon seit Langem Standard. Große Potenziale bestehen hier v. a. im Bereich von RTE-Foods, Feinkost sowie bei Frischobst und -gemüse, welches als Schnittware direkt zum Verkauf angeboten wird. In der Verpflegungstechnik und auch im Einzelhandel ergibt sich das größte Handlungspotenzial in Ausgabebereichen, wie z. B. Frischetheken, und im Besonderen bei Saladetten bzw. Selbstbedienungstheken.

Sowohl in der Lebensmittelindustrie, der Verpflegungstechnik als auch im Einzelhandel bestehen demnach zum Teil enorme Potenziale zur Ausweitung des Einsatzes von reinraumtechnischen Lösungen. Ob es im Einzelfall künftig zu einer Verwirklichung kommt, wird stark davon abhängen, ob eine signifikante Steigerung der Produktqualität

Die Verarbeitung von Lebensmitteln unter dem Schutz reinraumtechnischer Systeme ermöglicht die Reduktion von oder sogar den gänzlichen Verzicht auf Konservierungsstoffe und befriedigt so die stetig wachsenden Clean-Label-Anforderungen der Verbraucher.

Keimlösung und die Sedimentationszeit. Die Verifikation der Zielkeimgehalte erfolgt in Vorversuchsreihen über Luftkeimmessungen sowie über Sedimentationsversuche mittels Agarplatten, welche nach der Vernebelungsphase im Prüfstand für eine den Fertigungsbedingungen typische Zeitspanne geöffnet werden.

Zur Potenzialermittlung wird das jeweilige Ziellebensmittel ebenso in Petrischalen in den Prüfstand und das Referenzsystem eingebracht. Diese werden nach der Keimeinbringung geöffnet und der jeweiligen Atmosphäre für eine definierte Zeitspanne ausgesetzt. Im Anschluss erfolgt die Entnah-

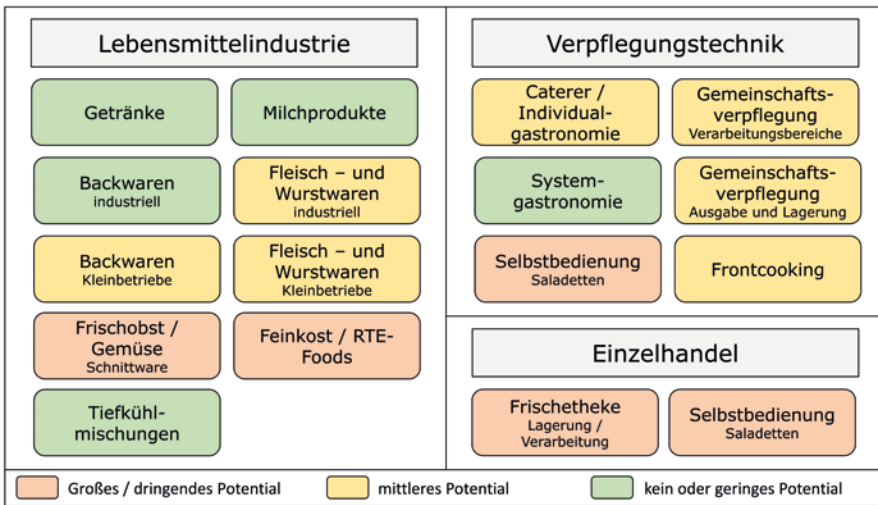


Abbildung 2: Anwendungspotenziale der Reinraumtechnik in den Bereichen Lebensmittelindustrie, Verpflegungstechnik und Einzelhandel.

und -haltbarkeit erreicht werden kann. Auch ist je Produktgruppe individuell zu betrachten, ob die zusätzliche Investition in die Anlagentechnik (verbunden mit den erhöhten Betriebskosten) sich über eine Kostensteigerung des Endproduktes oder aber eine

In vielen Bereichen der Lebensmittelindustrie, wie bei Getränken und Milchprodukten, ist die Nutzung der Reinraumtechnik schon seit Langem Standard.

Reduktion der Ausschussware kompensieren lässt. Die Implementierung neuer reinraumtechnischer Lösungen wird v. a. für großindustrielle Betriebe umsetzbar sein, die damit einen weiteren Hebel zum nachhaltigen Umgang mit Lebensmitteln integrieren können.

Autoren: Yael Friedberg, Prof. Dr. Astrid Klingshirn, Prof. Dr. Andreas Schmid, Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Sigmaringen

Literatur:

- [1] Asiola, D., Aschemann-Witzel, J., Caputo, V., Vecchio, R., Annunziata, A., Næs, T., & Varela, P. (2017). Making sense of the „clean label“ trends: A review of consumer food choice behavior and discussion of industry implications. *Food Research International* (Ottawa, Ont.), 99(Pt 1), 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.022>
- [2] Román, S., Sánchez-Siles, L. M., & Siegrist, M. (2017). The importance of food naturalness for consumers: Results of a systematic review. *Trends in Food Science & Technology*, 67, 44–57. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.06.010>
- [3] Krämer, J. (2011). *Lebensmittel-Mikrobiologie: 48 Tabellen* (6., völlig überarb. Aufl.). UTB Lebensmittelwissenschaften, Biologie: Vol. 1421. Stuttgart: Ulmer.
- [4] Weber, H. (2010). *Mikrobiologie der Lebensmittel* (9., vollst. überarb. Aufl.). Hamburg: Behr.
- [5] Lickl, E. (1997). Microbial hazards in food processing. *Lebensmittel & Biotechnologie*, 14(1):17–19.
- [6] Alum, E., Urom, S., Mgbo, O., Ben, C., Mary A. (2016). Microbiological Contamination of Food: The Mechanisms, Impacts and Prevention. *International Journal of Scientific & Technology Research*. Vol. 5 (3), 2016.
- [7] Kang, Y.-J., & Frank, J. F. (1989). Biological Aerosols: A Review of Airborne Contamination and its Measurement in Dairy Processing Plants. *Journal of Food Protection*, 52(7), 512–524. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-52.7.512>
- [8] Wirtanen, G., & Salo, S. (2007). Microbial contaminants & contamination routes in food industry: 1st open seminar arranged by SAFOODNET: food safety and hygiene networking within new member states and associated candidate countries; FP6-022808-2006: Espoo, Finland, January 22-23, 2007. VTT symposium: Vol. 248. Espoo: VTT.
- [9] Den Aantrekker, E. D., Boom, R. M., Zwietering, M. H., & van Schothorst, M. (2003). Quantifying recontamination through factory environments—a review. *International Journal of Food Microbiology*, 80(2), 117–130.
- [10] Heldman, D. R. (1974). Factors Influencing Air-borne Contamination of Foods. A Review. *Journal of Food Science*, 39(5), 962–969. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1974.tb07287.x>
- [11] Kotula, A. W., & Emswiler-Rose, B. S. (1988). Airborne Microorganisms in a Pork Processing Establishment. *Journal of Food Protection*, 51(12), 935–937. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-51.12.935>
- [12] Osimani, A., Aquilanti, L., Tavoletti, S., & Clementi, F. (2013). Microbiological monitoring of air quality in a university canteen: an 11-year report. *Environmental Monitoring and Assessment*, 185(6), 4765–4774. <https://doi.org/10.1007/s10661-012-2903-7>
- [13] Salustiano, V. C., Andrade, N. J., Brandão, S. C. C., Azeredo, R. M. C., & Lima, S. A. K. (2003). Microbiological air quality of processing areas in a dairy plant as evaluated by the sedimentation technique and a one-stage air sampler. *Brazilian Journal of Microbiology*, 34(3). <https://doi.org/10.1590/S1517-83822003000300015>
- [14] Yousef, A. E., & Carlstrom, C. C. (2003). *Food microbiology: A laboratory manual*. Hoboken, NJ: Wiley. Retrieved from <http://www.loc.gov/catdir/description/wiley037/2002032426.html>
- [15] Food and Agriculture Organization. (1998). *Food quality and safety systems: A training manual on food hygiene and the Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP) system* (repr. with corr). Rome.
- [16] Wirtanen, G. (2002). *Clean air solutions in food processing*. VTT publications: Vol. 482. Espoo: VTT.
- [17] Kang, Y. J., & Frank, J. F. (1990). Characteristics of biological aerosols in dairy processing plants. *Journal of Dairy Science*, 73(3), 621–626. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(90\)78712-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(90)78712-7)
- [18] Pathak, A., & Verma, K. (2013). Assessment of airborne bacteria of milk processing unit complex associated environment. *International Journal of Environmental Health Engineering*, 2(1), 35. <https://doi.org/10.4103/2277-9183.122417>
- [19] Santos, Juliana Lane Paixão Dos, Bernardi, A. O., Pozza Morassi, L. L., Silva, B. S., Copetti, M. V., & S Sant'Ana, A. (2016). Incidence, populations and diversity of fungi from raw materials, final products and air of processing environment of multigrain whole meal bread. *Food Research International* (Ottawa, Ont.), 87, 103–108. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.07.002>
- [20] Patel, J. R. (2009). Evaluation of reactive oxygen species generating AirOcare system for reducing airborne microbial populations in a meat processing plant. *Sensing and Instrumentation for Food Quality and Safety*, 3(1), 57–61. <https://doi.org/10.1007/s11694-009-9074-4>
- [21] Bratu, M. G., Avram, D., & Maracinaru, D. (2010). The Microbial Analysis in a Bread Factory in Dambovitza County. *Annals, Food Science and Technology*, 11, 99–102.
- [22] Syne, S.-M., Ramsuhag, A., & Adesiyun, A. A. (2013). Microbiological hazard analysis of ready-to-eat meats processed at a food plant in Trinidad, West Indies. *Infection Ecology & Epidemiology*, 3. <https://doi.org/10.3402/iee.v3i0.20450>
- [23] Codex Alimentarius Commission (2003). *General principles of food hygiene*. (CAC/RCP 1-1969).
- [24] European Hygienic Engineering & Design Group (EHEDG) (2016). *Air Handling Systems in the Food Industry – Air Quality Control for Building Ventilation*. Doc. 47.

Alle Links wurden zuletzt am 01.07.2019 geprüft.

CLEAN AND GREEN

NACHHALTIGKEIT IST ZUKUNFT

info@beratherm.com

www.beratherm.com

Die BERA-Green Chemistry (GC) bietet einen langfristigen Mehrwert für die Reinigung Ihrer Anlagen und Installationen.

Warum Green Chemistry?

- harmlose und umweltfreundliche Chemikalien
- menschen- und maschinenfreundlich
- einfach zu entsorgen und biologisch abbaubar
- frei von halogenen-, aromatischen-, aliphatischen KW
- VOC-frei und easy to use

Green Line-Produkte entfernen rückstandsfrei:

Rouging und Blacking

Rost und Kalk

Enzyme und Proteine

Fette, Klebstoffe, Silikone

... und wirken passivierend.

Besuchen Sie uns an unserem Messestand I1.3 auf den LOUNGES 2020, Messe Karlsruhe und seien Sie live bei unserer Produktshow dabei.
Wir freuen uns auf Sie!

GUT GEPLANT IST DOPPELT GEWONNEN

Betrachtet man es rein architektonisch, so unterscheidet sich ein Reinraum nicht von anderen Gebäuden. Doch der genauere Blick zeigt: Sei es ein Labor oder ein Produktionsraum der Pharma- oder Chip-Industrie – zur Planung eines Reinraums gehört deutlich mehr als bei anderen Gebäudearten. Dabei spielen nicht nur die gesteigerten Anforderungen an die Produktion, sondern auch der meist sehr große Zeitdruck eine Rolle. Damit das Bauvorhaben trotzdem zum Erfolg wird, besteht die zentrale Aufgabe in der engen Verzahnung von Gebäude- und Prozessplanung und den anschließenden Qualifizierungsaktivitäten.



RINO WOYCZYK

Verein Interessengemeinschaft
Pharmabau e. V. – VIP3000
Niedersachsenstraße 1
29339 Wathlingen
e-mail: info@vip3000.de

Um einen erfolgreichen Projektabschluss sicherstellen zu können, müssen die Grundlagen bereits in einer sehr frühen Planungsphase gelegt werden. Denn: Entstehen dort Fehler, pflanzen sie sich oftmals über die gesamte Projektdauer hinweg fort. Je weiter das Projekt fortschreitet, desto schwieriger wird es, sie zu korrigieren – und desto größer wird der Schaden für den Betrieb. Damit es gar nicht erst zu Fehlern kommt und Bau- und Montagearbeiten auch im laufenden Betrieb reibungslos funktionieren, kommen moderne Methoden zum Einsatz, die eigens auf die Life-Science-Branche abgestimmt sind. Zu den wichtigsten Methoden gehören das 3C-Management, Building Information Modeling (BIM) sowie Lean Construction, die u. a. beim Pharmahersteller Caelo (Abb. 1) zum Einsatz kamen.

SICHERER MARKTEINTRITT DURCH 3C-MANAGEMENT

In Life-Science-Projekten kommt es immer wieder zu Bauverzögerungen durch verfrühte oder verspätete Lieferung von Anlagen und Maschinen. Auch sind bauliche Änderungen, um die Qualitätsabnahme zu sichern, immer wieder an der Tagesordnung. Die Folge: Zeitverlust und Kostenanstieg durch das Nachjustieren der Prozesstechnik. Damit das nicht passiert, müssen die verschiedenen Phasen eines Bauprojekts integriert betrachtet werden. Hier liefert das 3C-Management den richtigen Ansatz. Die drei Cs stehen dabei für die Phasen Construction (Planung, Bau), Commissioning (Montage und Inbetriebnahme der Technik und Produktionslinien) und Compliance (Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Regelkonformität). Da all diese Phasen voneinander abhängig sind, müssen sie als Einheit betrachtet werden.

Das erfordert nicht allein eine sorgsame, detaillierte Planung, sondern auch das frühzeitige Einbinden und Führen aller Prozessbeteiligten, um so einen fließenden und rei-

bungslosen Ablauf sicherzustellen. Zunächst gilt es die Gebäude- und Prozessplanung sowie die Qualifizierungsaktivitäten bereits in der Projektinitiierungsphase eng aufeinander abzustimmen. Dafür wird in einer sehr frühen Projektphase (Phase Null oder



Abbildung 1: Die Neubauoffensive von Caelo stellte besondere Anforderungen an das Projektmanagement (Quelle: Caesar & Loretz GmbH).

Pre-Feasibility) ein detaillierter Ablaufplan erstellt. Dieser führt die einzelnen Phasen in einer Gesamtschau zusammen und überbrückt die möglichen „Bruchstellen“.

BESTANDSGEBÄUDE VOR BESONDEREN HERAUSFORDERUNGEN

Die Nachfrage nach dem 3C-Management steigt stetig: Sehr viele Produktionsgebäude in den Life Sciences sind mittlerweile in die Jahre gekommen. Gleichzeitig werden die regulatorischen Anforderungen immer strenger und zwingen Unternehmen zu baulichen Veränderungen. Dabei zählt eine rasche Umsetzung, die im Kostenbudget liegt und den hohen Qualitätsmaßstäben der Branche gerecht wird. Daher müssen die Gebäude die Herstellungsprozesse im Sinne der GMP optimal abbilden, damit der Hersteller nach der Compliance-Phase die Erlaubnis zur Produktion erhält. Aufgrund der komplexen Prozesse im Gebäude werden hohe Anforderungen an die Prozessumgebung, die Maschinen und Anlagen gestellt. Bereits kleinste Abweichungen können Wirkstoffe oder Arzneien verfälschen und damit unbrauchbar machen. Moderne Gebäude reagieren



Abbildung 2: Mittels BIM wird das Gebäude zunächst als digitaler Prototyp gebaut (Quelle: Drees & Sommer).

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

darauf etwa mit Netzwerken, in denen smarte Produktionsanlagen mit der Gebäudehülle interagieren. So kann die Haustechnik über intelligente Steuerungseinheiten automatisch Temperatur oder Luftfeuchtigkeit regeln, bevor die Werte zu stark abweichen. Aufgrund der komplexen Prozesse im Gebäude werden hohe Anforderungen an die Prozessumgebung, die Maschinen und Anlagen gestellt.

ERST DIGITAL, DANN REAL

Eine weitere unverzichtbare Methode zur optimierten Planung, Ausführung und Betrieb von Gebäuden stellt das Building Information Modeling, kurz BIM, dar. Wie Abb. 2 zeigt, folgt BIM vereinfacht gesagt dem zwar schlichten, aber äußerst bewährten Motto: „Erst planen, dann bauen“. Ein grundlegender Unterschied zu herkömmlichen Computer-Aided-Design(CAD)-Planungsmodellen: Mit BIM lässt sich nicht nur ein einfaches digitales Abbild eines Bauwerks erstellen, sondern auch eines mit großer Informationstiefe. Neben der virtuellen Beschreibung der Geometrie einer Konstruktion werden die Daten der einzelnen Gebäudeelemente wie Material, Gewicht, Oberfläche, Volumen und Name sowie die Funktion und die Verortung in der Gebäudegeometrie erfasst. Hierzu gehören z. B. auch Informationen zur Lebensdauer des Materials, zur Schalldurchlässigkeit, zum Brandschutz oder zu den Kosten. Im Idealfall umfasst BIM ganzheitlich den gesamten Lebenszyklus eines Bauwerks – von der Planung über den Bau bis zum Betrieb/Facility Management hin zur Entsorgung oder Wiederverwertung.

MIT BIM STEIGT PLANUNGS- UND AUSFÜHRUNGSQUALITÄT

Mit BIM lassen sich Planungsfehler frühzeitig erkennen und eliminieren, sodass sie im Bauablauf gar nicht erst zum Tragen kommen. So wird es möglich, teure Fehlentscheidungen bzw. Planungsunstimmigkeiten bereits im Vorfeld zu vermeiden. Wer als Bauherr BIM richtig einsetzt, kann somit

Aufgrund der komplexen Prozesse im Gebäude werden hohe Anforderungen an die Prozessumgebung, die Maschinen und Anlagen gestellt.

Termin-, Kosten- und Qualitätsrisiken verringern. Darüber hinaus überzeugen Vorteile wie die Konsistenz, die Eindeutigkeit und die Möglichkeit der Mehrfachverwendung der BIM-Modell-Daten.

Auftraggeber profitieren zudem von effizienten Arbeitsabläufen; die Planungs- und Ausführungsqualität erhöhen sich. So können an Kosten und Termine gekoppelte Entwurfsvarianten bereits in einer sehr frühen Phase durchgespielt werden. Nicht zuletzt lassen sich geometrische Kollisionen zwischen den Gebäudemodellen der verschiedenen Planer frühzeitig feststellen und somit zu geringen Kosten beheben, bevor später auf der Baustelle kostenintensive Umbauten erforderlich werden.

NOCH VIELE HERAUSFORDERUNGEN ZU BEWÄLTIGEN

BIM gilt für viele Bauexperten v. a. bei Großprojekten als neues Wundermittel gegen Kostenexplosionen und Terminverzug. Sie unterschätzen dabei allerdings vielfach,

welche Prozesse und Vorgänge hinter den Kulissen stattfinden und was für Herausforderungen die Beteiligten bewältigen müssen, bevor sie überhaupt mit BIM arbeiten können. Schließlich verändert die Arbeit mit BIM die jahrzehntelang festgelegten Abläufe eines Bauvorhabens. Dies gilt nicht nur in technischer, sondern auch in organisatorischer und personeller Hinsicht. Hier wird es in Zukunft immer wichtiger werden, die entsprechende Qualifizierung der Fachkräfte voranzutreiben. Darüber hinaus stellen der Datenumfang und das Datenmanagement insbesondere bei Großprojekten für Auftragnehmer mitunter noch hohe Hürden dar, da sie zumeist kleinteiliger und datenintensiver in Fachmodelle unterteilt werden. Sind diese Hürden erst einmal genommen, profitieren alle Stakeholder von den planungs-, ausführenden- und nutzungsrelevanten Projektinformationen.

ZUR RICHTIGEN ZEIT AM RICHTIGEN ORT MIT LEAN CONSTRUCTION

Neben der richtigen Planungsmethode in Form von BIM ist für ein Super-Fast-Track-Verfahren, wie es in Life-Science-Projekten meist gefordert ist, ein reibungsloser Projektlauf unverzichtbar. Allzu oft führen Nacharbeiten, unnötige Wartezeiten sowie Arbeitskraft- und Materialverschwendung zu einem verzögerten Ablauf und treiben die Kosten in die Höhe.

Daher setzen immer mehr Bauherren in ihren Projekten auf Lean Construction, um die Effizienz der Prozesse während der Projektlaufzeit zu erhöhen und damit deutlich bessere Projektergebnisse zu erzielen. So kann

mithilfe von Lean Construction auf der Baustelle eine Beschleunigung um bis zu 30 % gegenüber dem traditionellen Vorgehen erreicht werden. Bei Engpassressourcen lässt sich sogar eine Auslastung von über 85 % erzielen.

Im Lean Construction kommt v. a. der ganzheitlichen Projektplanung mit allen Beteiligten ein besonderer Stellenwert zu. Ihr Ziel ist es, die Kommunikation zwischen den einzelnen Gewerken, speziell aber auch zwischen den Planern und Ingenieuren mit den Ausführenden vor Ort frühzeitig in Gang zu bringen. Das erfolgt im Rahmen einer Gesamtprozessanalyse, bei der die einzelnen Schritte der Ausführung kollaborativ erarbeitet und abgestimmt werden. Auf dieser Basis erfolgt die Ablaufplanung, die für ein belastbares Konzept bzgl. Vorgehensweise und Terminen sorgt. Die Konzeption dieser Prozesse anhand von Meilensteinen erfolgt ebenfalls kollaborativ. Den Einzelvorgängen werden Zeit- und Ressourcenbedarfe zugeordnet und der Gesamttablauf durch Taktung der Gewerke in ein Optimum gebracht. Stabilitätskriterien stellen sicher, dass rechtzeitig die relevanten Informationen, Pläne, Dokumente und Materialien zur Ausführung vorhanden sind. Am Ende dieser Planung ist klar festgelegt, wann welche Mitarbeiter, Maschinen und Materialien zu welchem Zeitpunkt an welchem Ort benötigt werden. Die einzelnen Gewerke arbeiten Hand in Hand.

Dennoch ist das System flexibel genug, um auch Unvorhergesehenes abzufedern, denn die grundlegende Planung des Bauprojekts wird regelmäßig von allen Projektbeteiligten besprochen und ggf. angepasst. Die

Bei Engpassressourcen lässt sich sogar eine Auslastung von über 85 % erzielen.

Baustelle selbst wird mit einer Planungstafel mit Steckkarten gesteuert. In dieser sog. Pull-Planung ist auf einen Blick ersichtlich, welches Gewerk mit seinen Arbeiten wo steht und was in den nächsten 4 Wochen auf Tagesbasis geplant ist. Die Tafel fungiert so einerseits als Steuerungsinstrument für Bauleitung und Fachbauleitung und andererseits als visuelles Frühwarnsystem. Dar-



Abbildung 3: Lean Construction garantierte reibungslose Bauausführung bei der Biotest AG (Quelle: Biotest AG).

über hinaus stärkt die Tafel die Motivation der Beteiligten durch das gemeinsame Erreichen von Teilzielen.

CASE STUDY: ALLES IM TAKT BEI DER BIOTEST AG

Um den wachsenden Flächenbedarf und steigenden Anforderungen nachzukommen, entschied sich die Biotest AG, Spezialist für Medikamente aus Blutplasma, den bestehenden Standort in Dreieich auszubauen (Abb. 3). Das ambitionierte Projekt umfasste die Errichtung eines neuen Produktionsgebäudes, eines Plasmalagers, die Erweiterung der Logistik und ein Parkhaus mit 700 Stellplätzen. Um die geplante enge Terminalschiene einzuhalten, setzte das Pharmaunternehmen auf Lean Construction.

So trafen sich seit dem Beginn des Projekts jeden Morgen alle beteiligten Firmenvertreter und die Bauleitungen im Lean-Management-Container. Eine Tafel mit einzelnen Aktivitäten, Kennzahlen und To-Do-Listen bot einen detaillierten Überblick über die kommenden 4 Wochen hinweg. Auf Steckkarten wurde die tagesaktuelle Tätigkeit des einzelnen Gewerkes notiert. Dabei konnte jeder Teilnehmer seine Leistungen überprüfen und den Tag planen: Welche Aufgaben stehen heute an? Wer fängt in welchem Bereich an? Gibt es Schnittstellen zu anderen Gewerken? Warum das notwendig ist, zeigte allein die Anzahl der beteiligten Firmen: Insgesamt handelte es sich um mehr als 60, von denen in der Regel etwa 30 gleichzeitig vor Ort vertreten waren. Anhand der Tafel konnte jeder einzelne seine konkreten Aufgaben in der abgestimmten Arbeitsfolge ablesen und frühzeitig erkennen, ob es Zeitverzögerungen gab und welche parallellaufenden Aktivitäten in seinem Arbeitsbereich

geplant waren. Der entscheidende Vorteil: Kollisionen wurden so sichtbar und konnten verhindert werden. Im Laufe des Tages aktualisierten die Firmenvertreter die Tafel. War eine Aufgabe erledigt, änderten sie die entsprechenden Karten. Gleichzeitig konnten sie feststellen, ob andere Gewerke die für sie relevanten Bereiche bereits bearbeitet hatten.

Auch für den Gesamtbauleiter wurde die Tafel ein zentrales Informationstool: In der Vergangenheit war es für diesen ein erheblicher Aufwand, alles im Blick zu behalten und zu steuern. Das Risiko, Terminverzögerungen

Die Prozesse sind gut definiert, die Aufgaben klar verteilt. Das Ergebnis ist eine effiziente Baustelle.

zu übersehen, war sehr groß. Das hatte wiederum Auswirkungen auf den gesamten Prozess. In diesem Sinne liefert Lean Construction Stabilität: Die Prozesse sind gut definiert, die Aufgaben klar verteilt. Das Ergebnis ist eine effiziente Baustelle.

ZUKUNFTSFÄHIGE KONZEPTE FÜR LIFE SCIENCES

Grundlage des Erfolgs von Life-Science-Bauprojekten ist ein ganzheitlicher Ansatz. Bauvorhaben lassen sich nur dann effizient umsetzen, wenn bereits in frühen Planungsphasen durchgängige Methoden wie 3C-Management, Building Information Modeling und Lean Construction angewendet und integriert werden. Damit lassen sich Termine einhalten, Vorschriften berücksichtigen und verschiedene Gewerke miteinander verknüpfen und in Einklang bringen. Für Bauherren liegt der Vorteil klar auf der Hand: eine schnelle Bauzeit kombiniert mit einem wirtschaftlich akzeptablen Kostenrahmen, der allen Ansprüchen der Life-Sciences-Branche genügt.



cleanroom & pharma
packaging solutions



Reinraumverpackungen & Pharma - Set-Packing von KWP!

Reine Verpackungen für reine Produkte

Die Philosophie

„Nur wenn die Verpackung stimmt,
kann der Inhalt später überzeugen!“

Der Standard

Reinraumproduktion „Hochrein vom Granulat bis zur Folie“
© Produktion unter ISO 14644-1 Klasse 5 / GMP-Class B

Für jede Anwendung das passende Produkt:

Cleanroom-Master®



Die flexible Reinraumverpackung von
KWP, wenn Reinheit geboten ist!



Medizintechnik,
Pharmazie

ESD-Staticare®



Die ESD-Reinraumfolie von KWP,
wenn Antistatik geboten ist!



Semikonduktor-
industrie,
Lasertechnologie

Zyto-Sterilset®



Die KWP Innovationen für Zytostatika-
Hersteller, wenn GMP geboten ist!



Zytostatika,
Sterilapotheke

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

GMP-QUALIFIZIERUNG AUF BASIS DER VDI 6305

Die Richtlinie VDI 6305 Technische Good Manufacturing Practice (tGMP) Blatt 1 ist ein Anwendungsleitfaden. Er behandelt anschaulich die Verzahnung einzelner Bereiche, auch über die Grenzen der Pharmaproduktion hinaus. Allen Technik-Interessierten im GMP-Umfeld wird in der Richtlinie ein Überblick über einen idealen Projektablauf gegeben. Ein GMP-Projekt wird in seinem Projektablauf in sinnvolle Teilbereiche gegliedert und im Detail beschrieben. Der Leser der Richtlinie erhält eine Übersicht über GMP-relevante Richtlinien sowie einen Hinweis auf die wichtigsten von ihnen.



DR. MARTIN FOLLMANN

VDI-Gesellschaft Verfahrenstechnik
und Chemieingenieurwesen
VDI-Gesellschaft Technologies
of Life Sciences
VDI-Platz 1
40468 Düsseldorf
e-mail: Follmann@vdi.de

GMP-ANWENDUNGSLEITFADEN FÜR GMP-REGULIERTE TECHNIKPROJEKTE

1. EINFÜHRUNG

Ein GMP-Projekt wird heute von Beginn an interdisziplinär geplant und durchgeführt. Der Anwendungsleitfaden VDI 6305 tGMP hilft Lieferanten und Auftraggebern, bei Planungs- und Bauvorhaben die richtigen Impulse zu setzen. Wichtig für den Projekterfolg ist eine genaue Strukturierung des Ablaufs und der Schnittstellen mit Zuständigkeiten, Verantwortlichkeiten und Kommunikationsstrukturen.

Von den Lieferanten werden zunehmend substantielle Kenntnisse in der Good Manufacturing Practice (GMP) erwartet. Ein gemeinsames Verständnis über den Ablauf und die Begriffe ist unabdingbar für einen reibungslosen Projektverlauf. Die tGMP schafft die Grundlage für ein gemeinsames Verständnis.

Von der Projektidee bis zur Außerbetriebsetzung werden die Lebenszyklusphasen einer GMP-Projekt-Anlage oder eines GMP-Gebäudes beschrieben. Hierbei wird unterschieden zwischen GMP-konformen Anlagen und Gebäuden. Anlagen-/Maschinenbau und Gebäudetechnik/Bau erleben die GMP-Anforderungen vor einem unterschiedlichen Hintergrund. Unterschiedliche Begriffe werden für ähnliche Tätigkeiten verwendet. Daher liegt ein besonderes Augenmerk auf der Darstellung der Schnittstellen zwischen unterschiedlichen Gewerken und einer Klärung der Begriffe. Auch GMP-Inspektorate sollten frühzeitig einbezogen werden – dieser Anwendungsleitfaden hilft dabei. Behörden können bei Zweifeln oder unzureichender Planung unterstützen. Leider wird diese Möglichkeit in vielen Fällen nicht genutzt. Der Anwendungsleitfaden gibt einen anschaulichen Überblick über relevante Regularien und Normen. Auch deren unterschiedlicher Verbindlichkeitsgrad wird praxisnah beschrieben (Abb. 1).

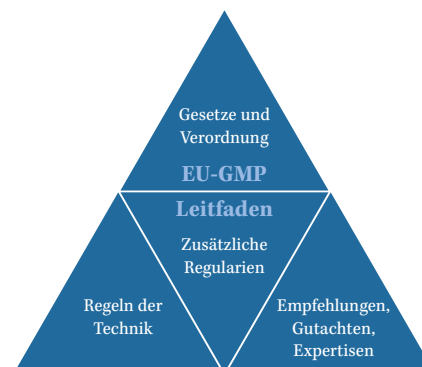


Abbildung 1: Verbindlichkeitsgrad von GMP-Vorgaben (Quelle: die Autoren).

2. PROJEKTLEBENSZYKLUS

Die Richtlinie orientiert sich am Projektlebenszyklus von Anlagen und Gebäuden. Um die Schnittstellen deutlich zu machen, wird ein vollständiger GMP-Projektablauf grafisch dargestellt. Ein GMP-Projekt betrifft meist folgende Bereiche:

- Prozesse
- Ausrüstung
- Bau
- Infrastruktur

Welche Leistungen erforderlich sind, ist abhängig von der Art und dem Umfang eines Projekts. Auch ist ein Verschieben von Leistungen in andere Planungsschritte möglich. Die Kapitel der Richtlinie beschreiben die Leistungen der Projektphasen und deren Interaktion.

Der Projektlebenszyklus gliedert sich in folgende Phasen:

- Planung
- Ausführung
- Inbetriebnahme
- Betrieb
- Außerbetriebsetzung

Die Richtlinie gibt viele Tipps für Anwender: Aktivitäten sind transparent und rückverfolgbar mit einer Rückverfolgbarkeitsmatrix darzustellen. Darin können GMP-Anforde-

rungen und zugehörige Verifizierungsprüfungen im Projektverlauf dargestellt werden. Dies gewährleistet, dass sämtliche Anforderungen aus verschiedenen Quellen einbezogen und berücksichtigt werden. Im Gegenzug dazu werden keine Prüfungen ohne Grundlage durchgeführt.

2.1 PLANUNG

In der Planungsphase prüft man die generelle Machbarkeit verschiedener Alternativen. Hierbei wird das Konzept in den Teilphasen zunehmend detaillierter:

- Projektidee
- Vorbeurteilung
- Konzept
- Entwurfsplanung
- Ausführungsplanung

Folgende Fragen und deren Antworten sind von grundlegender Bedeutung für die Konzepterstellung:

- Welches sind die zugrundeliegenden Produkte?
- Welche besonderen Risiken sind mit deren Herstellung verbunden?
- Was sind die konkreten Ziele?
- Welches sind die Zielmärkte?
- Wie ist der aktuelle Ausgangszustand?
- Welche Anforderungen ergeben sich aus Produkten und Märkten?
- Welche Anforderungen bestehen an die Flexibilität?
- Was sind die Randbedingungen?

Im Idealfall diskutiert der spätere Betreiber mit den Lieferanten die Antworten im Vorfeld, um verschiedene Ideen zu bewerten. Diese erste Phase schließt mit einem Konzept ab, das erste Schätzungen für Kosten und Zeit enthält und die Realisierbarkeit mit den wichtigsten Risiken beleuchtet.

Danach folgt die Entwurfs- und Ausführungsplanung. Bereits in den frühen Phasen eines Projekts muss allen Beteiligten die Tragweite der GMP-Anforderungen bewusst sein. Die Beteiligten müssen sich sehr früh mit den zutreffenden GMP-Anforderungen auseinandersetzen und Ressourcen einplanen.

2.2 AUSFÜHRUNG

Liegen zum Abschluss der Planung die notwendigen Beschaffungsunterlagen vor, werden Angebote von Lieferanten eingeholt. Auf

deren Grundlage (meist als Pflichtenheft bezeichnet) werden nach Klärung offener Fragen die Lieferaufträge vergeben und vertraglich geregelt.

Die folgende Realisierung beinhaltet auf Basis der Pflichtenhefte die Teilphasen

- Designqualifizierung (DQ),
- Änderungen (Start techn. Änderungswesen),
- Installation,
- Abnahmetest.

Die DQ soll auf einer GMP-Risikoanalyse beruhen. Diese verändert sich mit dem Lebenszyklus, da die Anlage und deren Konstruktion im Laufe der Planung und Realisierung

Bereits in den frühen Phasen eines Projekts muss allen Beteiligten die Tragweite der GMP-Anforderungen bewusst sein.

immer weiter präzisiert wird. Die GMP-Risikoanalyse ist daher kein einmaliges Ereignis, sondern wird regelmäßig überprüft und angepasst.

Eine DQ kann folgende Elemente enthalten:

- Der Auftraggeber kontrolliert das Pflichtenheft hinsichtlich des beschriebenen Designs und der im Betreiberlastenheft beschriebenen Anforderungen.
- Traceabilitymatrix: Jeder aufgeführte Punkt in der DQ sollte auf einen oder mehrere Punkte im Betreiberlastenheft und/oder im Pflichtenheft bzw. in der Risikoanalyse bezogen werden können.
- Erstellung einer Prüfliste: Die Prüfungen sollen auf die GMP-Risikoanalyse referenzieren.

Der Abschluss der DQ ist häufig zugleich die Konstruktionsfreigabe.

Da es in der Realisierungsphase regelmäßig zu Änderungen kommt, sind sämtliche anfallenden Änderungen zu dokumentieren. Zu diesem Zeitpunkt greift noch nicht das Änderungswesen des Auftraggebers, daher handelt es sich hier um ein projektspezifisches Änderungswesen. Jede Änderung muss beschrieben und unter Berücksichtigung ihrer Auswirkungen bewertet und dokumentiert werden. Dabei sollte ebenfalls eine Rückverfolgbarkeit gegeben sein.

Die Anlieferung von Komponenten, die in hygienisch anspruchsvoller Umgebung installiert werden sollen, ist im Vorfeld zu planen. Unter anderem werden folgende Aspekte in der Richtlinie beleuchtet:

- Hygieneaspekte bei der Lagerung von Komponenten
- Reinigung von Komponenten vor Einbau
- Beachtung von Einbauvorschriften

Als Abnahmetests spielen Factory Acceptance Test (FAT) und Site Acceptance Test (SAT) oft eine wichtige Rolle. Unter Berücksichtigung der Qualifizierungsanforderungen kommt diesen Prüfungen eine besondere Bedeutung zu. In den Qualifizierungsphasen greift man oft auf die Ergebnisse von FAT und SAT zurück. Die Rohdaten müssen daher aussagekräftig, gesichert, eindeutig zuordenbar und unveränderbar sein. Sie sind mit Datum und Unterschrift verifiziert. Eine solche Nutzung ist frühzeitig zwischen Auftraggeber und -nehmer abzustimmen.

2.3 INBETRIEBNAHME

Gemäß Richtlinie VDI 6305 tGMP beinhaltet die Inbetriebnahme folgende Teilphasen:

- Installationsqualifizierung (IQ)
- Funktionsqualifizierung (OQ)
- Technische Abnahme
- Technische Dokumentation
- Leistungsqualifizierung (PQ)
- Qualifizierungsabschluss

Die IQ-Pläne erstellt man meist während der Beschaffung, da zu diesem Zeitpunkt bereits hinreichend Informationen vorliegen. Referenzen auf technische Prüfunterlagen (z. B. FAT/SAT) sollten im Vorfeld eindeutig vereinbart werden.

Wichtig: Der Umfang der IQ sollte sich an den Vorgaben der DQ und Risikoanalyse orientieren. In der Traceabilitymatrix kann man diese Übereinstimmung nachvollziehen.

Wichtig: Der Umfang der IQ sollte sich an den Vorgaben der DQ und Risikoanalyse orientieren.

In der Funktionsqualifizierung ist der Nachweistest der Betriebsparameter wichtig, da diese für den sicheren Betrieb notwendig sind. Eine Voraussetzung für diese Tests

ist die erfolgreiche Kalibrierung kritischer Messstellen gemäß Risikoanalyse, so der Leitfaden.

Eine ausführliche Dokumentation und Zeichnung ist bei der Prüfung der Betriebsparameter ebenso wichtig wie die eindeutige Herleitung der Akzeptanzkriterien aus dem Betreiberlastenheft oder der Risikoanalyse. Die Rückverfolgbarkeit ist auch hier über die Traceabilitymatrix und die Dokumentation sicherzustellen.

Die technische Dokumentation muss verständlich und klar strukturiert sein, die erforderlichen Informationen enthalten und

Wichtig: Der Umfang der IQ sollte sich an den Vorgaben der DQ und Risikoanalyse orientieren.

regelmäßig auf Aktualität hin überprüft werden. Die Form und der Inhalt der Dokumentation sind vertraglich bei der Auftragsvergabe zu vereinbaren.

Die tGMP-Richtlinie geht auch im Detail auf Elemente der technischen Dokumentation ein. Die finale technische Dokumentation muss mit Abschluss der Funktionsqualifizierung vorliegen und den Zustand zum Zeitpunkt der Abnahme abbilden. Die Richtlinie geht nicht im Detail auf die Leistungsqualifizierung ein, da diese meist in der Verantwortung des Auftraggebers liegt. Auch der Qualifizierungsabschluss erfolgt üblicherweise durch den Auftraggeber selbst.

2.4 BETRIEB

Spätestens mit Übergabe eines Gewerks, einer Anlage oder eines Prozesses in den Routinebetrieb beginnt das etablierte Änderungswesen des Auftraggebers. Sämtliche Änderungen der Planungs- und Realisierungsphase sollten zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen sein. Die Richtlinie geht auch darauf ein, wie die vorbeugende Instandhaltung durch die verantwortliche Abteilung organisiert und umgesetzt werden kann. Wichtig ist auch in dieser Phase die Rekalibrierung kritischer Messstellen.

Bei qualifizierungsrelevanten Instandhaltungsmaßnahmen ist im Anschluss ggf. eine Requalifizierung notwendig. Die Instandhaltungsmaßnahmen sollten geplant und die GMP-Risiken analysiert werden. Mit dem Er-

gebnis der Risikoanalyse legt man mögliche Requalifizierungen fest.

Das in der Richtlinie beschriebene Lebenszyklusmodell geht davon aus, dass die Prozessvalidierung (PV) in einem kontinuierlichen Prozess verifiziert wird. Früher war die PV hingegen eine einmalige und abgeschlossene Aktivität – die modernen Ansätze wurden somit bereits berücksichtigt.

Obwohl sich die Richtlinie primär auf die GMP-konforme Qualifizierung fokussiert, wird auch der Prozessvalidierung Raum gegeben. Insbesondere wird auf die notwendigen Voraussetzungen und Dokumente eingegangen, auf die Lieferanten oft einen Einfluss haben. Der Lieferant erkennt dadurch die Sinnhaftigkeit so mancher Forderungen der Auftraggeber.

Es ist auch gut zu wissen, dass Produktchargen erst nach einer erfolgreichen Prozessvalidierung für den Markt freigegeben werden, sofern diese auf neuen oder veränderten Anlagen produziert werden. Die Richtlinie geht auch auf mögliche Erleichterungen ein.

Auch das Monitoring/Trending für die Prozessüberwachung ist thematisiert – ebenso wie Informationsmanagementsysteme zur kontinuierlichen Datensammlung und Verarbeitung, die das Datenmanagement regeln und steuern. Zudem wird auf die Art der Daten eingegangen, z. B. prozess- und qualitätskritische Prozessparameter und Akzeptanzkriterien oder Werte der Inprozess- und Freigabeanalytik.

2.5 AUSSERBETRIEBSETZUNG

Die Außerbetriebsetzung ist das letzte Element des Anlage-Lebenszyklus. Die dafür aufzuwendenden Kosten müssen demzufolge bei Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen berücksichtigt werden. Die Planung sollte berücksichtigen, dass der Rückbau mit einer optimalen Wiederverwendungs- und Verwertungsquote sowie einem Minimum an Gefährdungen, Umweltbelastungen und Kosten realisiert werden kann.

3. FAZIT

Die VDI 6305 tGMP Blatt 1 hilft Lieferanten und Auftraggebern im pharmazeutischen Umfeld bei der Berücksichtigung von GMP-Anforderungen. So werden Herausforderungen von GMP-Projekten früher er-

kannt, Wissen kann aufgebaut, Maßnahmen können festgelegt werden.

Die Richtlinie stellt anschaulich dar, wie es gelingt, eine frühzeitige Abstimmung zwischen Anlagenproduzent und pharmazeutischem Unternehmer herzustellen sowie Verantwortlichkeiten und Kommunikationswege festzulegen. Die Richtlinie VDI 6305 Blatt 1 ist eine anschauliche und praktische Arbeitshilfe. Mit ihr können GMP-regulierte Planungs- und Bauvorhaben sowie der darauffolgende GMP-Betrieb von Beginn an interdisziplinär geplant und durchgeführt werden.

Autoren: Dr. Martin Follmann, VDI, Düsseldorf
Dipl.-Ing. Thomas Peither, Maas & Peither AG,
GMP-Verlag Schopfheim
Dipl.-Ing. Ruven Brandes, BRANDES CONSULTING
GMP+Energie, Hannover

Weiterführende Literatur:

Brandes, Ruven. Richtlinienentwurf zu VDI 6305 Blatt 1, Pharm. Ind. 78, Nr. 9, 1334–1338 (2016). Editio Cantor Verlag, Aulendorf.

Gengenbach, Ralf. GMP-Qualifizierung und Validierung von Wirkstoffanlagen, ISBN 978-3-527-30794-4, 2008, Wiley-VCH, Weinheim.

GMP-BERATER. Maas & Peither AG, GMP-Verlag, Schopfheim, 56. Aktualisierung, 2019.

Peither T, Büßing W, Rempe P. GMP-Anlagenqualifizierung in der Pharmaindustrie, Maas & Peither AG, GMP-Verlag, Schopfheim, 2010.

Schneppe T, Müller R. H. Qualitätsmanagement und Validierung in der pharmazeutischen Praxis. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2003.

Concept Heidelberg (Ed.). GMP-/FDA-gerechte Validierung: Qualifizierung von Anlagen und Validierung von Prozessen und Systemen, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2010.

Altenschmid W, Häusler H. Produktionsprozesse in der Pharmazie, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2004.

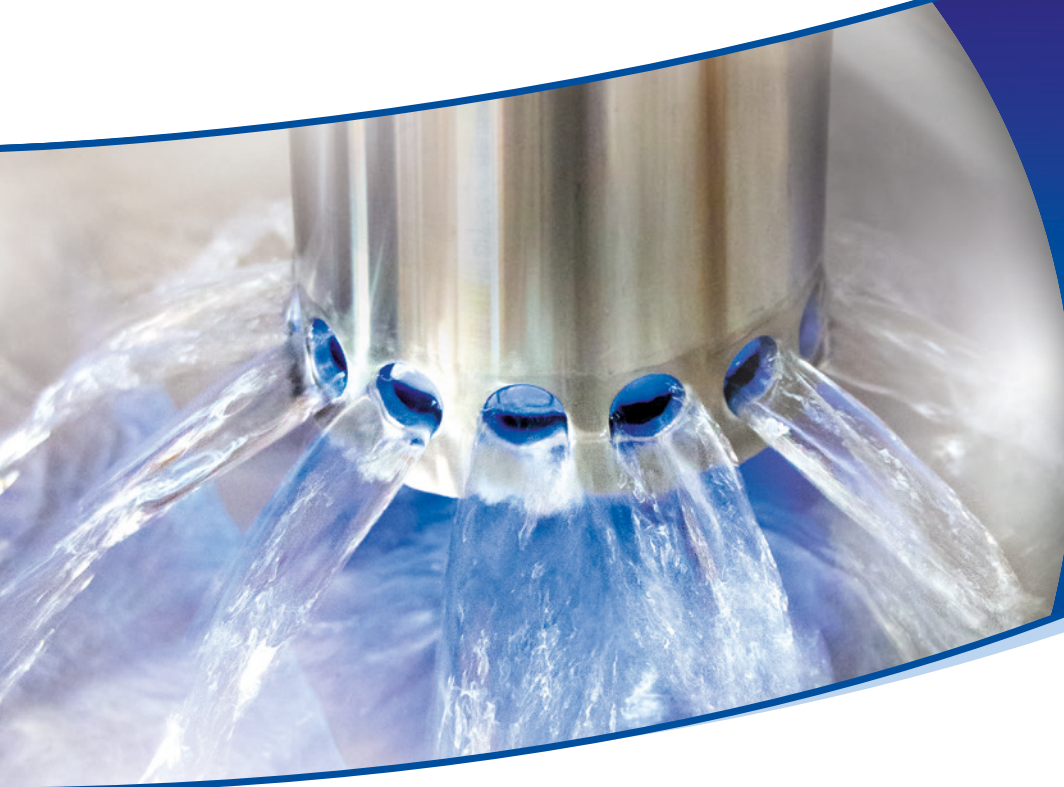
ISPE. Baseline Pharmaceutical Engineering Guides, Vol. 5: Commissioning and Qualification Guide.

Ratgeber Anlagensicherheit, 27. Ergänzungslieferung, Herausgeber VDSI (Verband Deutscher Sicherheitsingenieure und BG RCI), Universum Verlag.

ASTM 2500, Specification, Design and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment, 2007.

VDI 6305:2018-06 Technische Good Manufacturing Practice - Anwendungsleitfaden für GMP-regulierte technische Projekte (Technical good manufacturing practice - Application guideline for projects in the GMP environment). Berlin: Beuth Verlag

Simplify your cleanroom cleaning



- + Hygienische und mikrobielle Prozesssicherheit
- + Handhabung durch Einsatz von wenig Körperkraft
- + Moppwahl: Einweg- oder Mehrweglösungen
- + Variable Wirkstoffwahl und Wirkstoffwechsel

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

MopScoop – die Lösung!

Mit MopScoop wurde erstmals ein Reinraum-Reinigungssystem mit dem Ziel entwickelt, die Verbesserungspotentiale aller auf dem Markt befindlichen Systeme zu realisieren, die Aktualisierungen der relevanten Regelwerke zu berücksichtigen und, vor allem, die tägliche Arbeit so leicht und sicher wie möglich zu machen.

Das gesamte System lässt sich fast vollständig ohne den Einsatz von Körperkraft bedienen. Schwerkraft und Hebelgesetz arbeiten bei diesem System für den Anwender!

Die Kombination aus exakt einstellbarer Dosiermenge und vollständigem Verbrauch der angesetzten Flotte ohne Restmenge ermöglicht einen maximal verantwortungsvollen Umgang mit Desinfektionsmitteln.

Dosiervorgänge mit einer Abweichung von nur 1,3 % +/- garantieren eine perfekte Reproduzierbarkeit des Ergebnisses und ermöglichen, mit den relevanten Unterlagen und Gutachten, eine problemlose und mit wenig Aufwand verbundene Validierung.

Die geschlossene Lagerung der Desinfektionslösung ermöglicht den Nachweis über den Erhalt der Wirksamkeit über den definierten Einsatzzeitraum hinweg, wie es der Annex 1 Entwurf des EU-GMP-Leitfadens fordert.

**Simplify your cleanroom cleaning
mit MopScoop – einem ausgefeilten
Gesamtkonzept!**

Lesen Sie mehr: [www.pps-pfennig.de/
mopscoop-sonderdruck](http://www.pps-pfennig.de/mopscoop-sonderdruck)

LOUNGES CLEANROOM PROCESSES

LOUNGES 2020 – 28. bis 30. Januar
Messe Karlsruhe
Besuchen Sie uns: Stand H21

PPS – über 20 Jahre

Kompetenz im Reinraum



SCHUTZ VON REINRÄUMEN DURCH ANGEMESSENE LÜFTUNGSKONZEPTE

Passende Lüftungskonzepte gewährleisten stabile Reinraumbedingungen. Diese sind für eine Arzneimittelherstellung eine Grundanforderung, um GMP-konform herstellen zu können. Der Beitrag gibt einen Überblick über verschiedene Konzepte, die sowohl die Druckstufen, das Verdrängen von Luft als auch die Strömungsgeschwindigkeit in kritischen Bereichen berücksichtigen. Beispiele zeigen dem Leser sehr anschaulich, wie vielfältig die Aspekte sind, die zu berücksichtigen sind.



DIPL.-ING. THOMAS PEITHER

GMP-Verlag Peither AG
Karlstraße 2
79650 Schopfheim
e-mail: service@gmp-verlag.de

Eine grundlegende Voraussetzung für reine Bereiche ist die physikalische oder bautechnische Abgrenzung von Räumen. Eine undurchdringliche Barriere verhindert dabei das Eindringen von Verunreinigungen. Getrennte Räume, Isolatoren, RABS¹ oder andere Abgrenzungen sind Beispiele für die Realisierung.

Zusätzlich zu dieser physikalischen Trennung werden meist einzeln oder in Kombination die 2 folgenden Konzepte realisiert:

- Differenzdruck
- Verdrängungsströmung

Im Folgenden wird auf beide Konzepte eingegangen.

1. KONZEPT DER DRUCKDIFFERENZ

Dieses Konzept wird im pharmazeutischen Reinraumbau am häufigsten angewendet (Abb. 1).

Der Differenzdruck zwischen angrenzenden Reinräumen oder reinen Bereichen mit unterschiedlichen Reinheitsklassen liegt meist im Bereich von 5–20 Pa. Diese Werte ermöglichen das Öffnen von Türen und vermeiden unbeabsichtigte Querströmungen aufgrund von Turbulenzen. Somit wird eine Infiltration aus Bereichen niedrigerer Reinheitsklasse durch Lecks in den Umschließungsflächen erschwert. Der EU-GMP-Leitfaden empfiehlt im Annex 1 [1] ebenso wie die FDA Aseptic Guideline [2] einen Richtwert von 10–15 Pa. Die WHO-Empfehlung [3] liegt bei 5-20 Pa, wobei ein Designwert von 15 Pa ±3 Pa empfohlen wird. Diese Richtwert-Empfehlungen stammen allerdings aus den 1950er Jahren mit den ersten, undicht errichteten Reinräumen mit einem Wert von 0,05 Zoll

Wassersäule (0,05“wg ~ 12,5 Pa). Sie werden bis heute leider noch immer als „unbedingte Vorgabe“ gesehen.

Technisch funktioniert die Überströmung durch Überdruck ab einem Wert von >0 Pa. Durch Messfehler oder Differenzen der Messgenauigkeit ist ein Alarmwert von ≥5 Pa je Druckstufe sicherlich ausreichend. Bei den Druckstufen ist zu beachten, dass der höchste absolute Druck in einer Zone nicht zu extrem ausfällt. Als Richtwerte sind 40 Pa bis maximal 60 Pa anzusehen – Türöffnungen oder die Funktion von Türschließern sollten durch den Druck nicht erschwert oder verhindert werden.

Die Druckstufen sind nach dem Risiko für eine Kontamination des Produktes festzulegen. So ist etwa bei einem geschlossenen Prozess kaum ein Risiko zu sehen. Um das Risiko einer möglichen Kontamination

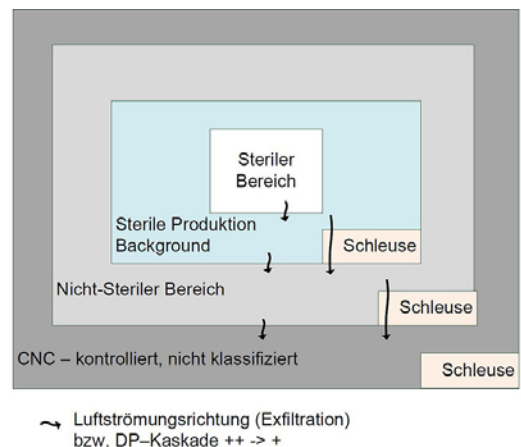


Abbildung 1: Druckabstufungen-Überströmungsrichtung.

durch Infiltrationsluft besser beurteilen zu können, ist eine Dichtheitsprüfung des Raumes zu empfehlen. Die gemessene Leckluftmenge kann mit der Formel von Bernoulli

¹RABS: Restricted Access Barrier System, Barriersysteme mit beschränktem Eingriff

auf die gewählte Raumdruckstufe rückgerechnet werden. Mit dem gewählten Luftvolumenstrom des Raumes und der berechneten Infiltrationslufrate kann das Risiko für eine mögliche Kontamination besser beurteilt werden.

Schleusen trennen immer 2 unterschiedliche Reinheitsklassen (Druckstufen). Aufgrund

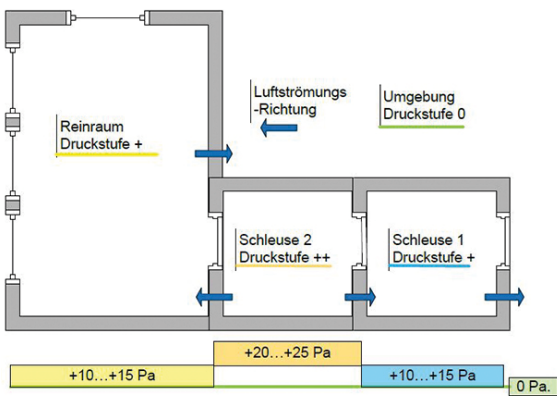


Abbildung 2: Überdruckschleuse.

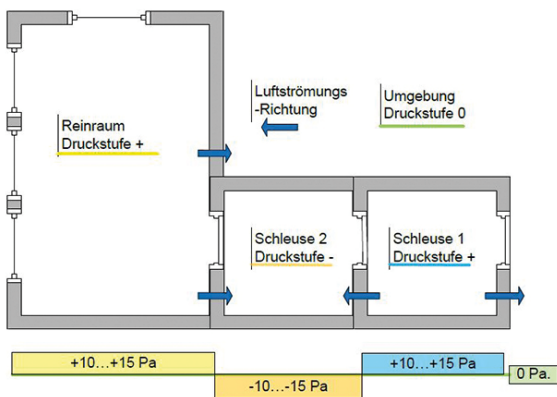


Abbildung 3: Unterdruckschleuse.

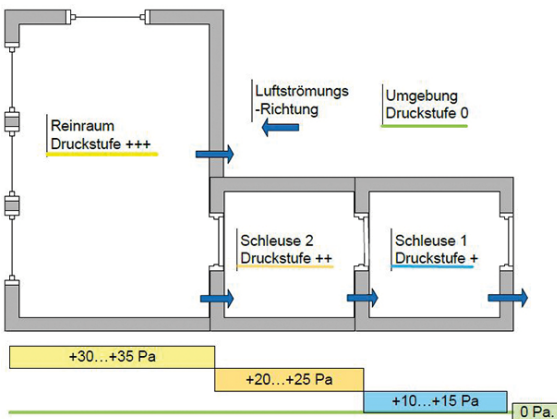


Abbildung 4: Kaskadenschleuse.

der Rahmendbedingungen ergeben sich 3 verschiedene Schleusen:

- Überdruckschleuse („Bubble“, Abb. 2)
- Unterdruckschleuse („Sink“, Abb. 3)
- Kaskadenschleuse („Cascade“, Abb. 4)

Eine gegenseitige Türverriegelung ist heute Stand der Technik. Sie verhindert das gleichzeitige Öffnen der beiden Türen einer Schleuse. Damit ist eine gemessene Druckabstufung über die Schleusen nicht erforderlich, sondern nur über die Räume.

Die Messung der Drücke kann auf 2 Arten erfolgen:

- in Kaskade (Abb. 5) oder
- mit einem Referenzpunkt in einem definierten Raum (Abb. 6).

Bei der Festlegung der Druckabstufungen sind die Alarm- und Aktionswerte zu definieren. Dabei darf es unter den ungünstigsten Bedingungen zu keiner wesentlichen, länger anhaltenden Überschneidung der Werte kommen.

Kaskade: Wenn die Messung von einer Druckstufe zur anderen erfolgt (Kaskade), kann der spezifizierte Differenzdruck direkt abgelesen werden. Die Alarmwerte können direkt festgelegt werden. Diese Messung ist zur Parallelaufzeichnung mit einem Mehrlinienschreiber weniger geeignet, da die Linien annähernd überlagert dargestellt werden.

Referenzpunkt: Wenn die Messung von jedem Reinheitsbereich zu einem Referenzpunkt erfolgt (Abb. 6), ergibt sich daraus eine klar

nachvollziehbare Aufzeichnung. Mit einem Linienschreiber sind die Linien der einzelnen Reinheitsbereiche immer um den Druckunterschied versetzt angeordnet. Da die einzelnen Spuren versetzt und parallel verlaufen müssen, erkennt man sehr schnell, ob die Reinheitsbereiche immer den spezifizierten Druckunterschied aufweisen. Der Referenzraum ist sorgfältig auszuwählen, da äußere Einflüsse wie z. B. Winddruck einen wesentlichen Einfluss auf die nachfolgenden Raumdrücke haben können. Die Alarme werden aus den Differenzen zwischen den Reinheitsklassen ermittelt.

2. KONZEPT DER VERDRÄNGUNGSSTRÖMUNG

Eine langsame Verdrängungsströmung mit einer Strömungsgeschwindigkeit von $\geq 0,2$ m/s

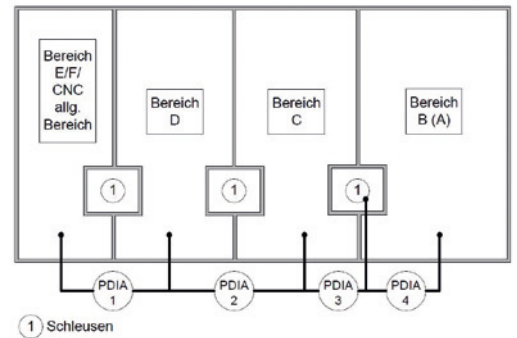


Abbildung 5: Raumdruckmessung in Kaskade.

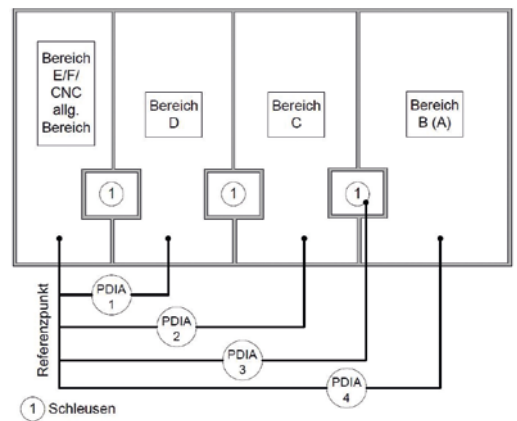


Abbildung 6: Raumdruckmessung mit Referenzpunkt.

(Empfehlung aus ISO14644-4 [4]) kann reine Bereiche von weniger reinen Bereichen wirksam trennen und schützen. Dabei ergibt sich im Gegensatz zum oben dargestellten System ein kaum messbarer Differenzdruck.



Abbildung 7: Bezeichnung von Luftwechselrate und Luftwechselzahl.

Dabei spielen auch die Luftwechselraten/-zahl eine wichtige Rolle.

2.1 LUFTWECHSELRATE/-ZAHL

Für die Luftwechselzahl liefert die EN ISO 14644-3 in Punkt 3.4.1 [4] folgende Definition: „Rate des Luftaustausches, beschrieben durch die Anzahl der Luftwechsel je Zeiteinheit und berechnet durch Division des je Zeiteinheit zugeführten Luftvolumenstroms durch das Volumen des Raums.“

In der herkömmlichen Bauphysik wird der Außenluftaustausch pro Stunde als Luftwechselrate β bezeichnet. Dieser Wert ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$\text{Luftwechselrate } \beta = \frac{\text{Außenluftvolumenstrom [m}^3\text{/h]}}{\text{Raumvolumen [m}^3\text{]}}$$

Man muss bei der Definition klar unterscheiden zwischen dem Außenluftaustausch und dem gesamten Luftaustausch eines Raumes oder Gebäudes. In Abb. 7 sind die unterschiedlichen Bezeichnungen im Vergleich dargestellt.

In Mischluftsystemen wird die Frischluft mit der Raumabluft vermischt. Dadurch wird bei einer Luftwechselrate von 1 die Raumluft in 1 Stunde nicht vollständig durch Außenluft erneuert.

Das Verhältnis der tatsächlichen Lüfterneuerung und der Luftwechselrate ist die charakteristische Kenngröße für das gewählte

Lüftungskonzept und wird als Lüftungseffektivität bezeichnet.

Die Vorgabe einer Luftwechselzahl ist kein Kriterium für die Reinheitsklasse. Es gibt keine allgemein „richtige“ Luftmenge oder festgelegte Luftwechselzahl für eine bestimmte Reinheitsklasse. Auch regulatorische Anforderungen für eine Luftwechselzahl sucht man vergeblich. Dennoch wird dies in diversen Fachbüchern immer wieder anders dargestellt und leider auch immer wieder von GMP-Inspektoren so ausgelegt.

2.2 TURBULENZARME VERDRÄNGUNGSSTRÖMUNG (TAV)

Wichtiger ist eine möglichst turbulenzfreie und gleichmäßige Raumdurchströmung mit der reinen Luft.

Ein hoher Turbulenzgrad, verursacht durch sehr hohe Luftwechselzahlen und ungünstige Anordnung der Luftdurchlässe, begünstigt eine Verwirbelung der luftgetragenen Partikel. Eine gezielte Abfuhr dieser Verunreinigungen wird dadurch schwieriger. In der Konzeptphase liegen meist noch kei-

Die Vorgabe einer Luftwechselzahl ist kein Kriterium für die Reinheitsklasse.

ne genauen Angaben zur Ermittlung eines optimalen Luftvolumenstromes vor. Mit bisherigen Erfahrungs- und Richtwerten kann ein Auslegungswert (Designwert) festgelegt werden. Das können thermische Lasten je

m^2 oder je m^3 und Reinheitsklasse aus Monitoring-Werten mit bisher verwendeter Luftwechselzahl sein. In der Detailplanung oder bei der Inbetriebnahme/Qualifizierung legt man dann den richtigen Luftvolumenstrom (Betriebswert) fest.

In der Arzneimittelherstellung müssen definierte Umgebungsbedingungen vorherrschen. Folgende Faktoren sind bei der Auslegung und Planung der Lüftungsanlage zu berücksichtigen:

- Mögliche Freigabe von Partikeln durch:
 - Anzahl und Tätigkeit von Personen – stark abhängig von Bekleidung und Verhalten
 - Art und Häufigkeit des Ein- und Ausschleusens
 - Maschinen
 - Abrieb
 - Abgase
 - Dämpfe
 - Stäube
 - Materialeinschleusung
- Raumgröße
- Volumenstrom der Zuluft
- Platzierung der Zu- und Abluftauslässe
- Temperatur und Feuchte

Die Ermittlung der möglichen Anzahl an Partikeln beruht zum einen auf Erfahrung, zum anderen können in der Fachliteratur Angaben zur Partikelemission durch Menschen gefunden werden. Allerdings sind diese Angaben immer mit Vorsicht zu bewerten, denn je nach Person, Kleidung, Bewegungsintensität und Arbeitstätigkeit können diese Werte stark abweichen.

Die Mikroelektronik setzt bei den ISO-Klassen 1–5 die turbulenzarme Verdrängungsströmung (TAV) ein. Darunter versteht man eine vertikal oder horizontal gerade gerichtete Luftführung mit großflächigen Luftdurchlässen. Es ist zu beachten, dass die Anforderungen an die Mikroelektronik wegen der unterschiedlichen Luftführung nur begrenzt auf die Arzneimittelherstellung übertragbar ist. Mangels anderer Vorgaben ist die Betrachtung dennoch hilfreich.

Die wesentlichen Merkmale einer TAV sind:

- Große Anströmfläche – meistens durch sog. „Laminisatoren“ oder mehrere aneinandergereihte HEPA-Filter.
- „Kolbenartige“ gleichgerichtete Verdrängungsströmung über den gesamten

Querschnitt – ähnlich einer langsamen Luftströmung in einem Luftkanal. Die Luftströmung kann durch Leitflächen begrenzt werden.

- Große Abströmfläche, die idealerweise der Anströmfläche gegenüber angeordnet ist und die gleichen Abmessungen aufweist.

Diese TAV wird auch als Laminar Flow bezeichnet, wobei diese Bezeichnung rein physikalisch falsch ist. Eine Reynoldszahl von $\leq 2\ 300$, die in der Strömungstechnik ein Maß für eine laminare Strömung ist, wird hier weit überschritten.

Die Qualität dieser TAV wird auch nicht durch die in den GMP-Leitlinien empfohlene Luftgeschwindigkeit von 0,45 m/s bestimmt² [1]. In Isolatoren oder RABS werden durch Einbauten Luftumlenkungen und damit hohe Geschwindigkeiten und Turbulenzen verursacht. Versuche und Simulationen (CFD-Simulation³) können helfen, die optimale Luftgeschwindigkeit zu ermitteln.

Meist erreicht man die gewünschte Reinheitsklasse mit der Luftwechselzahl, die zur Abfuhr der thermischen Last ermittelt wurde. Vergleichsweise zieht man die Daten aus dem Monitoring von vergleichbaren Räumen als Entscheidungshilfe heran. Der Luftvolumenstrom kann ohne Risiko auf das technisch vertretbare Maß reduziert werden, wenn diese Daten weit unter dem Grenzwert für den Betriebszustand (in operation) oder sogar schon unter dem Grenzwert für den Ruhezustand (at rest) liegen.

Reinheitsklasse im Betriebszustand	Luftwechselzahl n für Design/Konzept	Luftwechselzahl n im Betrieb
E oder F (nach WHO für nicht sterile Arzneimittel, nur Keimzahl-Grenzwerte) CNC (kontrolliert, nicht klassifiziert)	5-12	5-8
D (ISO 9 – ist im Betriebszustand in operation im Annex 1 nicht spezifiziert)	10-15	8
C (ISO 8)	12-20	8-15
B (ISO 7)	20-40	15-30

Tabelle 1: Empfohlene Luftwechselzahlen [5].

Aus der jahrelangen Erfahrung des Autors können die in Tab. 1 angegebenen Luftwechselzahlen (n in h-1) im Betriebszustand für Design/Konzept und tatsächlichen Betrieb empfohlen werden.

Die Platzierung der Zu- und Abluftdurchlässe erfolgt je nach Raumgeometrie, Möblierung, Maschinen und Produktionsablauf bzw. Produktionsprozess. CFD-Simulationen helfen bei der optimalen Platzierung der Luftdurchlässe in der Designphase.

Gekürzter Auszug aus dem GMP-BERATER, Kapitel 3.1 Raumluftechnik, Maas & Peither AG GMP-Verlag, Schopfheim (Germany), www.gmp-verlag.de

Autoren: Ing. Harald Flechl, Freiberuflicher Fachautor
Dipl.-Ing. Thomas Peither, Maas & Peither AG GMP-Verlag

Literatur:

- [1] Anhang 1 zum EU-GMP-Leitfaden; Herstellung steriler Arzneimittel
- [2] Food and Drug Administration FDA; Guidance for Industry: Sterile drug products produced by aseptic processing – current Good Manufacturing Practice; 2004 (Dt. Übersetzung enthalten im GMP-BERATER, Maas & Peither AG GMP-Verlag, Schopfheim)
- [3] WHO Technical Report Series no. 961, Annex 5: Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms; 2011 (Dt. Übersetzung enthalten im GMP-BERATER, Maas & Peither AG GMP-Verlag, Schopfheim)
- [4] EN ISO 14644 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche (Teil 1–15)
- [5] GMP-BERATER, Kapitel 3.1.10 Luftvolumenstrom, 56. Aktualisierung, 2019, Maas & Peither AG GMP-Verlag, Schopfheim, www.gmp-verlag.de

² In der aktuellen Überarbeitung des Annex 1 wird diskutiert, den Begriff „laminar“ zu entfernen und die Luftgeschwindigkeit 0,45 m/s nicht mehr als Referenz zu verwenden.

³ CFD-Simulation: Computed Fluid Dynamics-Simulation, Strömungsvisualisierung

MENSCH ODER MASCHINE: WER BEHERRSCHT DEN REINRAUM DER ZUKUNFT?

Roboter und Algorithmen werden viele Arbeitsplätze verändern, ohne sie zu ersetzen. Darum müssen Weiterbildung und Arbeitsorganisation mit der Digitalisierung Schritt halten – besonders in hoch technologisierten Umfeldern wie dem Reinraum.



PROF. DR. PHIL. GERNOD DITTEL

Deutsches Reinrauminstitut
(DRRI) e. V.
An der Breiten 1
82444 Schlehdorf
e-mail: g.dittel@dittel-ce.de

Seit Jahrzehnten gibt es in der Reinraumfertigung keinen auffälligeren und zuverlässigen Trend als den Ersatz der Mitarbeiter durch Automaten. Minienviroments, Isolatoren und reinraumtaugliche Maschinen sind bereits Realität, ihre intelligente Vernetzung ist in Reichweite. Industrie 4.0 ist in vielen Reinräumen zwar noch Zukunftsmusik, besonders in denen der Pharmaindustrie. Auch gibt es noch nicht viele Robotersysteme, die in der Lage sind, in der höchsten Rein-

Viele Beschäftigte schauen eher angstvoll in die Zukunft statt optimistisch-tatkräftig.

raumklasse zu arbeiten. Doch der Trend, den Menschen aus mehr und mehr Prozessen zu verdrängen, scheint im Reinraum zu gelten wie ein Naturgesetz.

Die Möglichkeiten der Digitalisierung stellen die Reinraumanwender nun vor eine ebenso technologische wie unternehmerische Richtungsentscheidung. Entweder treiben sie die Automatisierung im Reinraum auf die Spitze und ersetzen den Facharbeiter und die Facharbeiterin als Produktionsfaktor. Oder sie geben ihren Beschäftigten durch passende Qualifikationen und delegierte Verantwortung den Schlüssel für die künftige Reinraumproduktion in die Hand (Abb. 1).

Für beide Szenarien gibt es plausible Gründe, ebenso spricht manches gegen sie. Das nüchterne Abwägen von Vor- und Nachteilen ist jedoch nicht das, was derzeit in den Betrieben mit Reinraumproduktion zu beobachten ist. Viele Beschäftigte schauen eher angstvoll in die Zukunft statt optimistisch-tatkräftig. Sie lauschen einer Reihe von wissenschaftlich argumentierenden Propheten, die eine Invasion der Roboter vorherzusagen und einen Siegeszug der künstlichen

Intelligenz – begleitet von einem Jobkahl-schlag und Berufesterben ohnegleichen. Autoren wie Richard David Precht und Martin Ford haben darüber Bestseller geschrieben. Ihre finstere Vision einer bevorstehenden technologiebedingten Umwälzung auf dem Arbeitsmarkt teilen mehrere wirtschaftswissenschaftliche Forschungsinstitute. Abgesehen davon, dass andere Autoren und Studien positive Szenarien entwerfen, die durchaus Hoffnung für die menschliche Arbeitskraft stiften: Die Angst vor einem Jobverlust durch neue Technologien geht in weiten Teilen der deutschen Industrie um, besonders in immer mehr automatisierten Industrien wie der Automobilindustrie und deren Zulieferern.

Diese Angst hat auch den Reinraum erfasst. Früher galt gerade er als ein zukunftssträchtiger Arbeitsort. Ist er mit seinen hoch spezialisierten Bedienern und Fertigungskapazitäten nicht überlegen gegenüber anderen Produktionsumgebungen? Ermöglicht die Reinraumproduktion es nicht, eine höhere Qualität zu erzielen, die Prozessausbeute zu steigern und ganz neue Produkte auf den Markt zu bringen? Diese Vorteile führten zu einer rasanten Verbreitung von Reinräumen. Sie sind in immer mehr Branchen anzutreffen, von technischen Branchen wie Mikroelektronik und Raumfahrtindustrie über Krankenhäuser und Medizinhersteller bis hinein in die Lebensmittel- und Konsumgüterindustrie.

Die erfolgreiche Ausbreitung ihres beruflichen Biotops wäre aus Sicht der Beschäftigten uneingeschränkt positiv zu beurteilen, wäre die Entwicklung nicht von Anfang an begleitet worden von einem anderen, für die Beschäftigung negativen Trend: der tendenziellen Verdrängung des Menschen aus der hochreinen Umgebung. Sahen Reinraumfa-



Abbildung 1: ITC – das modernste Satellitenintegrationszentrum der Welt (Quelle: Airbus Defense and Space).

briken etwa in der Mikroelektronik einst belebt aus, so sind sie nun fast menschenleer. Noch vor wenigen Jahren löteten in einer Leiterplattenfabrik in Shenzhen 280 Arbeiterinnen an Reinraum-Werkbänken. Heute sind 3 Frauen übrig als Aufsicht über die automatisierte eingebaute Reinraumproduktion.

Das ökonomische Ringen „Mensch gegen Maschine“ findet in vielen Industrien statt. Gelten Fließbandarbeiter dabei in erster Linie als Kostenfaktor, tragen Reinraumarbeiter zusätzlich schwer daran, Keimschleuder und Staubaufwirbler – und damit die größte Bedrohung der Prozessqualität – zu sein. Reinraumbetreiber haben darum einen besonders starken Anreiz, möglichst wenig Personal einzusetzen. Reinräume sind bereits hoch automatisiert. Nun gibt die Digitalisierung den Unternehmen Werkzeuge in die Hand, Prozesse vollständig an Maschinen zu übergeben. Der Reinraum könnte nach der Ingenieurlogik 4.0 unter den Arbeitsumgebungen zu finden sein, aus denen der Mensch von Maschinen komplett verdrängt wird. Ist das wahrscheinlich – und wünschenswert?

Aus der interdisziplinären Sicht einer Querschnittstechnologie, in der das Wissen aus über 100 Berufen steckt, lässt sich für die Reinraumtechnik eine andere Entwicklung erwarten – und zwar auf Basis einer grundsätzlichen Beobachtung: Der Mensch ist dem Roboter in vielen Belangen überlegen, auf die es im Reinraum des Digitalzeitalters

zunehmend ankommt. Diese Fähigkeiten von Fachkräften werden nicht überflüssig, sondern im Gegenteil immer wichtiger: Rationalisierung ist nicht der einzige Treiber für die künftige Entwicklung im Reinraum. Vielmehr haben die Komplexität, die Kontrollbedürfnisse und das Tempo des technologischen Wandels in der modernen Reinraumfertigung ein Niveau erreicht, welches nach einer qualifizierten Steuerung durch erfahrene Mitarbeiter verlangt. Ohnehin ist nicht alles, was technisch möglich ist, auch betriebswirtschaftlich sinnvoll oder ethisch vertretbar (Abb. 2).



Abbildung 2: Isolator-Clusteranlage mit Sechssachsroboter. Vollautomatisierter Misch- und Nassreinigungsprozess in Zusammenarbeit von Mensch und Roboter (Quelle: Ortner).

DER REINRAUM IST ZU KOMPLEX FÜR EINEN ALGORITHMUS

Dass auch in der Zukunft in hoch technisierten Umgebungen Menschen arbeiten werden, liegt an der Komplexität der Prozesse. Um die Abläufe nicht zu gefährden, werden Mitarbeiter benötigt, die die Zusammen-

KERNAUSSAGEN

- Nicht alle Tätigkeiten lassen sich automatisieren. Viele Aufgaben, gerade im Reinraum, sind viel zu komplex, als dass Computerprogramme sie bewältigen könnten.
- Menschen machen Fehler – Maschinen aber auch. Die Kontrolle über industrielle Prozesse zu behalten, ist ein Job für Männer und Frauen, nicht für Algorithmen. Unternehmen sind im Zweifel gut beraten, ihrer Belegschaft mehr zu vertrauen als ihrem Maschinenpark.
- Roboter nehmen wenig Rücksicht auf ihre menschlichen Kollegen. Deren Leidenschaft ist jedoch begrenzt und muss mitberücksichtigt werden beim Arbeitsplatzdesign.
- Die mangelnde Verbreitung von Industrie-4.0-Konzepten in der Pharmaindustrie zeigt, dass nicht jede neue Technik zum Einsatz kommt, sondern in der Praxis auch Hindernisse existieren.
- Arbeitsplätze im Reinraum werden nicht verschwinden, sondern sich verändern. Die Weiterbildung muss mit der Digitalisierung Schritt halten.

hänge verstehen. So benötigt auch eine Reinigungskraft im Reinraum etwas von diesem tieferen Verständnis und kommt darum um ein halbes Jahr Schulung nicht herum. Wo die Art des Wischens mit einem Lappen darüber entscheidet, ob die Reinigung eine Oberfläche auch wirklich reinigt oder nur Staub aufwirbelt, sind Putzroboter nicht geeignet: Zu groß ist das Risiko, dass sie etwas falsch machen. Trotz rasanten technologischen Fortschritts gibt es somit Aufgaben, für die nur der Mensch infrage kommt. Wo kein wiederholter Handgriff, sondern flexibles Vorgehen gefragt ist, kommen im Großlabor der L+S AG in Bad Bocklet Mitarbeiter zum Einsatz und nicht Roboter. „Automatisierung geht nur gut, wenn ich immer das Gleiche machen möchte“, sagt der Laborbetreiber Thomas Meindl¹.

Anders als in der sozialen Arbeit oder bei Führungsaufgaben ist es im technischen

¹ Alle Zitate in diesem Artikel stammen von einer Paneldiskussion über „Cleanroom technology 5.0“ im Zuge der Messe Cleanzone 2018 (Ausnahme: Werner Eichhorst, IZA).

Bereich möglich, mehr Prozesse als bisher automatisiert ablaufen zu lassen. Dennoch werden Reinraumarbeiter auch weiterhin dafür sorgen müssen, dass diese Prozesse funktionieren. Zudem sind Fachkräfte für die Planung und den Bau eines Reinraums unverzichtbar. Dabei müssen Vorgaben, Kreativität und Denkweisen aus so vielen Disziplinen zusammengeführt werden, dass ein solches Projekt ohne die Interaktion von Fachleuten gar nicht gestemmt werden kann. Schon zu Projektbeginn auch die Nachrüstung und damit die mögliche Zukunft im Blick zu haben, können Computerprogramme nicht leisten.

Auch wenn digitale Technik eine Fülle an Daten liefert – sie entscheidet nicht. „Die Fähigkeit, etwas zu beurteilen, zu führen, eine Richtung vorzugeben, ist eine menschliche Aufgabe“, sagt Josef Ortner, Gründer von Ortner Reinraumtechnik. Zunehmend gefragt ist seiner Ansicht nach v. a. die Fähigkeit des Menschen, vor Ort zu entscheiden

Auch wenn digitale Technik eine Fülle an Daten liefert – sie entscheidet nicht.

– nicht nur im Management, sondern auch als Projektleiter, Monteur, Dienstleister. Wie jeder große Trend scheint auch das Digitalisieren und Automatisieren einen Gegen-trend zu bewirken, durch den menschliche Eigenheiten zur Schlüsselqualifikation und zum Wettbewerbsvorteil werden. Statt das Wettrennen mit den Robotern aufzunehmen und diesen immer ähnlicher zu werden, sollten Beschäftigte lieber menschliche Kompetenzen kultivieren. Dafür plädiert etwa der Arbeitsmarktforscher Werner Eichhorst vom Forschungsinstitut zur Zukunft der Arbeit (IZA). Mit Menschen und mit Komplexität umgehen können, Urteilsvermögen und eigenständiges Denken – diese Fähigkeiten hält er in den meisten Jobs für wichtiger als IT-Kenntnisse².

MASCHINELLE LOGIK IST VERANTWORTUNGSLOS

Künstliche Intelligenz ist ein großes Wort. Der Realität wird der Begriff jedoch nicht gerecht. In dieser unterscheidet sich menschliche Kompetenz von maschineller Logik – und das wird wohl auch so bleiben. Was

Daten bedeuten, ist nämlich oftmals eine Bewertungsfrage.

So lassen sich Daten bei der Grenzwertüberwachung im Reinraum zwar softwaregestützt sammeln. Diese digitalen Informationen sinnvoll zu interpretieren, ist jedoch eine andere Aufgabe. „Die kann nur der Mensch richtig machen“, sagt Lukas Holzinger, geschäftsführender Gesellschafter der RSE Planungsgesellschaft. Selbst angesichts rasanten technologischen Fortschritts gibt es Fragen, auf die nur Menschen eine Antwort geben können oder sollen – etwa in einem Operationssaal. Darum scheiterte der Versuch einer deutschen Klinik, einen voll robotisierten, menschenleeren OP einzurichten. Den angefragten Firmen graute vor den Konsequenzen, das Projekt wurde abgebrochen.

Bei aller Begeisterung über die Fähigkeiten der neuen Technik sollte nicht vergessen werden, dass auch Maschinen Fehler machen. Die Software der neuesten Version der Boeing 737 entriss den Piloten die Kontrolle über die Maschine, ohne ihren fatalen Irrtum zu erkennen. Wie dieser Bordcomputer folgen alle Rechner einer programmierten Routine. Was nicht programmiert ist, wird nicht berücksichtigt. Weil Unvorhergesehenes passieren kann, ist auch beim autonomen Fahren bislang vorgeschrieben, die Hände am Steuer zu halten.

Wenn die Kontrolle beim Menschen bleiben soll, kann die Verantwortung nicht an Rechner delegiert werden – auch nicht im Reinraum. Nötig dafür wären z. B. 100 %ige Verfügbarkeit der IT, Multicloudtechnologie zur ausfallsicheren Datenaufbewahrung, Big-Data-Strategien zur frühzeitigen Problemerkennung – allesamt „Dinge, über die es kaum einen Erfahrungsschatz in der Reinraumtechnik gibt“, sagt der IT-Experte Benedikt Fischer von der aConTech GmbH. Praxiserfahrungen sammeln Firmen stattdessen mit Schadsoftware. Wer als Reinraumanwender nicht sicher sein kann, dass seine Messwerte zu 100 % stimmen, muss ganze Chargen entsorgen.

IM „REINRAUM 4.0“ DROHT DIE ÜBERFORDERUNG DER MITARBEITER

Manches sinnvolle Digitalwerkzeug aus dem 4.0-Konzept wird seinen Weg in den Rein-

raum finden. Denkbar ist etwa eine moderne Pharmafabrik, in der Mitarbeitern der optimale Laufweg per Datenbrille eingeblendet wird und Reinigungskräfte gezielt nur Stellen putzen, die Kamerabilder, Heatmaps und Partikelmesser als kontaminiert erkannt haben. Die Vorteile dieser neuen Arbeitswelt mögen vorstellbar sein. Sie bedeutet aber auch die maximale Überwachung der Mitarbeiter. Darauf sind die Beschäftigten weder vorbereitet, noch sind sie von sich aus dazu bereit. Sie müssten also daran gewöhnt werden, dass ihre Arbeitsumgebung überwacht wird. Erfahrungsgemäß finden Beschäftigte die Vorstellung erschreckend, dass permanent eine Kamera läuft. Wer in der Industrie 4.0 arbeitet, wird sich umstellen müssen (Abb. 3).



Abbildung 3: Vollautomatisierte Herstellung von hochreinen Trinksaugern für Baby-Milchflaschen (Quelle: MAPA).

Verknüpfen lässt sich die Dauerüberwachung mit Bewertungsverfahren, wie sie aktuell für soziales Wohlergehen in China erprobt werden. Mit welchem Bein ein Kollege aufgestanden ist, erkennt die von Kamerabildern gespeiste Cloud-Software demnach bereits, wenn der Mitarbeiter sich dem Gebäude nähert. Je nach Analyse von Gang, Mimik, Temperatur kann ihm der Zugang gestattet oder verwehrt werden. Diese Methoden werden vermutlich vor den Betrieben nicht halten.

Schwer fällt Beschäftigten auch die Anpassung an die Geschwindigkeit, mit der sich ihr Arbeitsplatz im digitalen Wandel verändert. „Das Tempo, in dem Menschen durch Digitalisierung gefordert werden, ist sehr extrem“, sagt Cloud-Experte Fischer. „Digitalisierung heißt: alles, jederzeit, superschnell“, sagt Psychotherapeut Thomas Middendorf, Chefarzt an der Schön Klinik in Bad Arolsen. Schlimms-

² Sinngemäße Wiedergabe eines Standpunkts aus dem 57. Kolloquium der Walter-Raymond-Stiftung der Bundesvereinigung der Deutschen Arbeitgeberverbände (BDA).

tenfalls führt dieses Tempo in den Burn-Out. Darum benötigt die Umsetzung von Industrie 4.0 auch die Hilfe von Psychologen.

Der Roboter hält in mancher Werkhalle nicht als Kollege Einzug oder als Hilfsknecht, der den Beschäftigten schwere Arbeit abnimmt. Er steht da als neuer Boss, der von den Menschen verlangt, sich ihm anzupassen (Abb. 4).

Diese Übergriffigkeit der Maschinen ging vor einigen Jahrzehnten schon mal so weit, dass Mitarbeiter in Halbleiterfabriken damit rechnen mussten, im Fall eines Brandes geopfert zu werden. Eine sofortige Stickstoffflutung des Raums hätte die Rettung der wertvollen Maschinen ermöglicht. Heute ist es üblich, damit bis zur Flucht der Mitarbeiter zu warten.

Damit haben die Versuche nicht aufgehört, den Menschen der Maschinenlogik des Computers unterzuordnen. Das spiegelt sich darin, dass Messwerte, die vom Mitarbeiter abgelesen werden, nicht mehr den Dokumentationsanforderungen genügen. Weil er bei der Notiz Fehler machen kann, werden rechnergestützte Aufzeichnungen verlangt. Menschen sollen zunehmend eine klar definierte Funktion erfüllen und einem Programm folgen – ganz wie Computer. Sie werden mit extremen Anforderungen wie Nullfehlerdenken oder 100 %-Quoten konfrontiert, die aus der Computerwelt herüberschwappen. Dafür sind sie aber nicht gemacht, wie sich gerade im Reinraum zeigt, in dem die Arbeit bereits sehr stark reglementiert ist. Mitarbeiter müssen eine Menge Standards einhalten. Die Standard Operation Procedures (SOPs) sind ein strenges Verhaltenskorsett, das kein Mensch gern anlegt. „Wenn sich der Mitarbeiter gegängelt fühlt, versucht er auszuweichen“, sagt Jürgen Blattner vom auf Messgeräte spezialisierten BSR Ingenieur-Büro. Statt Unmögliches zu verlangen, ist es besser, Schwachstellen herauszufinden und Ausgleiche zu schaffen, etwa durch Abwechslung in Pausen, in denen auf Mitarbeiter ganz andere Eindrücke warten als vorher am Arbeitsplatz.



Abbildung 4: Reinraum mit voll automatisiertem Wafer-Transportsystem und gesamthafter Prozesskontrolle (Quelle: Infineon).

TECHNOLOGISCHES POTENZIAL ALLEIN HEISST NOCH NICHTS

Von Tabletten aus dem 3-D-Drucker, Gripwellenvorhersage per App, Virtual-Reality-Anwendungen im Krankenhaus bis hin zum Roboter-Chirurg: Es fehlt auch im Medizin- und Pharmasektor nicht an Einfällen für Industrie 4.0. Die Realität sieht anders aus: Abgesehen von den Schwierigkeiten, in Deutschland auch nur einzelne digitale Elemente wie eine elektronische Krankenakte einzuführen, kommt die Digitalisierung im Gesundheitssektor nur langsam voran. Speziell der Pharmabereich ist ein Nachzügler – anders als bei der Anwendung von Reinraumtechnik. Hier zählen Pharma- und Medizintechnikfirmen zu den Vorreitern unter den Anwenderbranchen.

Versuche konsequenter Automatisierung gab es bei Medikamentenherstellern bislang nur in isolierten Projekten und Bereichen. „Pharma 4.0“ bedeutet für viele Unternehmen eine zu große Umstellung. Der Aufwand betrifft nicht nur die Produktion, sondern alle Firmenbereiche von der Beschaffung über die Logistik bis zum Personalmanagement. Die ganze Wertschöpfungskette müsste digitalisiert sein. Dafür fehlt es an geeignetem Personal, an Ressourcen und an der Software, die diese komplexen Abläufe digital abbildet und auswertet.

Hinzu kommen weitere Hemmnisse. Wo sich mit bisherigen Methoden noch gut Geld verdienen lässt, fehlt die Motivation, bisherige Abläufe über den Haufen zu werfen und Neues zu probieren. Nicht in allen Wirtschaftszweigen ist zu erwarten, dass Start-ups die Branche aufrollen und etablierte Platzhirsche das Fürchten lehren. Im Pharmabereich schützt etwa das hohe regulatorische Normierungsniveau. Es wirkt wie eine Marktzutrittsbarriere für neue, technologisch wagemutige Wettbewerber. Zudem gibt es gegen die vollautomatische Herstellung lebenswichtiger Produkte wie Zytostatika ethische Vorbehalte sowie ungeklärte Fragen der Produkthaftung. Die Behörden sehen die Delegation lebenswichtiger Entscheidungen an Maschinen skeptisch. Darum treffen Industrie-4.0-Konzepte derzeit v. a. auf Bedenken und Beharrung – zumindest hierzulande.

Die Pharmaindustrie ist aber keineswegs die einzige Branche, in der das technisch Mögliche an Automatisierung nicht in die betriebliche Praxis mündet. Zum einen lassen sich einmal etablierte Reinraumfertigungen nicht so leicht modifizieren. Darum verzichten viele Betriebe auf Anpassungen – obwohl beim Downsizing (dem Tausch großer Reinaräume gegen Minienvvironments) Produktionsvorteile locken wie weniger Energie- und Materialverbrauch, geringere Kosten



Abbildung 5: Chirurgisches Ausbildungszentrum für Gehörimplantate (Quelle: Med-El Medical Electronics).

und höhere Qualität. Zum anderen könnte die Verbreitung effizienter Reinraumtechnik größer sein, wenn sich mehr Betriebe an Konzepten der Halbleiterindustrie orientieren statt an den aufwendigeren Reinraumkonzepten aus Life-Science-Branchen. So

Wer für das Veränderungstempo der Industrie 4.0 gerüstet sein will, braucht eine stabile Persönlichkeit und ein stabiles Umfeld.

produzieren Hersteller von Sensoren in Reinräumen, in denen auch eine klassische Herstellung von pharmazeutischen Produkten erfolgen könnte. Diese Übernahme artfremder Konzepte – in der Industrie geht es um Partikelarmut, in der Medizin um Keimfreiheit – steht mancher Optimierung im Weg.

WEITERBILDUNG FÜHRT IN DEN REINRAUM VON MORGEN

Maschinen verändern im Digitalzeitalter viele Arbeitsplätze, ohne sie zu ersetzen. Dadurch wird es nötig, sich an den Wandel anzupassen – meist direkt am Arbeitsplatz. Mehr und bessere Qualifizierung ist daher eine sinnvolle Strategie, gerade auch im Reinraum. Sämtliche Arbeiten im Reinraum – bis hin zu dessen Reinigung – dürfen nur

von geschultem (und am besten auch erfahrenem) Personal erledigt werden (Abb. 5).

Wie wichtig Umfang und Qualität von Weiterbildung geworden sind, ist in vielen Unternehmen bei den Entscheidern aber noch nicht klar geworden. Dabei wäre eine konsequente und breit angelegte Weiterbildungsstrategie, die nicht nur berufs- und betriebsspezifische Kompetenzen der Beschäftigten erhält, sondern auch neue und persönliche Kompetenzen vermittelt, eine Antwort auf die Jobängste, die vom technologischen Wandel ausgehen.

Ängste verringern sich auch durch eine menschenwürdige Arbeitsorganisation. Das Beispiel der Putzfrau, die aus Angst um ihren Job trotz Erkältung den Reinraum eines britischen Medikamentenherstellers betrat und ihn folgenreich kontaminierte, illustriert diese Notwendigkeit. Angstgetriebene Beschäftigte sind eine Gefahr im hoch technologisierten Umfeld. Für Reinraumanwender heißt das, lieber Stammpersonal aufzubauen, das Jobsicherheit genießt, statt verunsicherte Leih- und Zeitarbeiter anzuheuern.

Wer für das Veränderungstempo der Industrie 4.0 gerüstet sein will, braucht eine stabile Persönlichkeit und ein stabiles Umfeld. In gemischten Teams gleichen sich die Schwächen aus, während die Stärken gebündelt werden – auch das nimmt Versagensängste. Empfehlenswert sind in Teams nicht nur Techniker, sondern auch Geisteswissenschaftler, sowie nicht nur junge, sondern auch ältere Mitarbeiter. Um das Gefühl von Überforderung und den Burn-Out zu verhindern, benötigen die Reinraumfachkräfte von morgen neben Ruhepausen und der strikten Abgrenzung von Job und Freizeit vor allem auch eins: mehr Zeit. Gerade in der Reinraumtechnik dauert es Jahre, bis die spezialisierten Ingenieure das können, was sie sollen. Viele Firmen akzeptieren es nicht, dass Menschen so viel Zeit für die Einarbeitung brauchen. Sie haben auch Probleme mit der Tatsache, dass Auszubildende keine Meister sind, sondern zunächst einmal Fehler machen.

Roboter achten nicht auf die sozialen Probleme, die sie in die Firma bringen. Ihnen eine Unternehmenskultur der Weiterbildung, Rücksichtnahme und des Ausgleichs entgegenzusetzen, etabliert sich nicht von allein, sondern ist eine Führungsaufgabe. Die Menschen, genauer die Manager und Unternehmer, sind also gefragt, für eine vernünftige Arbeitsbeziehung zwischen Mitarbeiter und Maschine zu sorgen – im Betrieb wie im Reinraum.

UNSERE KERNKOMPETENZ: ES LÄUFT.

Sie finden uns auf der
Lounges in Karlsruhe,
28.-30.1.20,
Stand D0.2.2



Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

Wir sind Infracerv Höchst. Wenn es um die Weiterentwicklung Ihres Standortes und den umfassenden Service für Ihren Betrieb geht, sind wir für Sie da. Als führende Experten für chemienahe Dienstleistungen helfen wir Ihnen, Ihr Unternehmen noch erfolgreicher zu machen und neue Potentiale zu aktivieren. Als Ihr Partner sorgen wir dafür, dass einfach alles läuft. Damit Sie Ihr Unternehmen noch besser nach vorn bringen können.

Mehr unter: www.infracerv.com

 **infracerv**
höchst

Element Ihres Erfolgs.

KONTAKTTRANSFER-SZENARIEN MOLEKULARER ORGANISCHER VERBINDUNGEN MIT RELEVANZ IN RAUMFAHRTMISSIONEN

Das Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA) befasst sich aktuell mit dem Projekt „Contact Transfer of Contamination“, welches das European Space and Technology Centre (ESTEC) ins Leben gerufen hat. Relevanz für dieses Thema besteht etwa bei interstellaren Life-Search-Missionen, bei denen u. a. Kreuzkontaminationen zwischen 2 Gesteinsproben durch die Handhabung dieser vermieden werden müssen. Bei Satellitenmissionen liegt der Fokus auf technischen Anforderungen, weshalb kritische Oberflächen nicht durch Verpackungen oder Moleküle in der Umgebung kontaminiert werden dürfen.



VANESSA PFENNIG

Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA
Reinst- und Mikroproduktion
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
e-mail: vanessa.pfennig@ipa.fraunhofer.de

EINLEITUNG UND HINTERGRUND

Bei planetaren Raumfahrtmissionen kommt den „Planetary Protection“-Regeln eine besondere Bedeutung zu. Diese vom „Committee on Space Research“ (COSPAR, globaler Dachverband) eingeführten Regeln dienen dem Ziel, Kontaminationen bei planetaren Erkundungsmissionen zu vermeiden und

Betrachtet man neben Life-Search- auch Satellitenmissionen, sind 3 Kontaminationsquellen im Blickpunkt: partikuläre, organische und biologische.

die Integrität wissenschaftlicher Experimente zu bewahren [1]. Daraus leiten sich für verschiedene Missionen unterschiedliche Reinheitsanforderungen ab. Tabelle 1 gibt eine Übersicht darüber, welche Kontaminationsarten bei verschiedenen Raumfahrtmissionen berücksichtigt werden müssen. Für Life-Search-Missionen hält die Planetary Protection Policy fest, sowohl Vorwärts- als

auch Rückwärtskontamination zu vermeiden. Vorangegangene Programme konzentrierten sich v. a. auf die Vermeidung von Vorwärts-Kontamination bei Orbiter- und Lander-Missionen (Sonde kreist im Orbit oder landet auf dem Planeten), um eine Kontamination der Marsumgebung mit unabsichtlich von der Erde mitgebrachtem Material zu vermeiden [2]. Durch aktuell geplante Missionen liegt der Fokus inzwischen auf möglicher Rückwärts-Kontamination z. B. bei Mars-Sample-Return-Missionen (Sonde nimmt Gesteinsproben auf die Erde mit), um die Kontamination der irdischen Biosphäre durch extraterrestrische Quellen zu vermeiden [3, 4].

Betrachtet man neben Life-Search- auch Satellitenmissionen, sind 3 Kontaminationsquellen im Blickpunkt: partikuläre, organische und biologische [6]. Diese Kontaminationen gilt es zu vermeiden, um keine

	Bioburden Planetary Protection	PAC/MOC Planetary Protection	PAC/MOC Hardware Performance
Most missions beyond Earth orbit (e.g., Cat. I, II)			x
Most missions beyond Earth orbit (e.g., Cat. III, IVa)	x		x
Few missions (Cat. IVb, V restricted Earth return)	x	x ⁺	x

PAC: Particulate contamination on hardware
MOC: Molecular contamination on hardware

⁺Usually through organic contamination requirement in terms of TOC or more specific

Tabelle 1: Die Anforderungen der Planetary Protection Policy bei verschiedenen Missionen (entnommen aus [5]).

technisch-funktionalen Störungen oder verfälschte Messergebnisse zu generieren. Da die Analytik dieser Kontaminationsklassen grundlegend unterschiedlicher Expertise und Analytik bedarf, wurde im Rahmen des Projekts Folgendes betrachtet: Partikuläre Kontamination (PAC), Molekulare Organische Kontamination (MOC) und Biologische Kontamination (BIO). Dieser Artikel konzentriert sich auf organische Kontaminationen (MOC).

STAND DER TECHNIK UND FORSCHUNG

Die Übertragung der o. g. Kontaminationen kann u. a. durch Kreuzkontamination beim Kontakt unterschiedlicher Grenzflächen miteinander erfolgen. In anderen Industriezweigen wurde diese Art der Kontaminationsübertragung bereits näher untersucht. Um die Übertragung von pathogenen Mikroorganismen zu charakterisieren, wurden in der Medizintechnik und der Lebensmittelbranche bereits einige Untersuchungen zur Kontaminationsübertragung durch Grenzflächenkontakt durchgeführt [7]. Mit dem Kontakttransfer organischer Kontamination haben sich Forscher v. a. im Rahmen der Elektronikbranche befasst [8, 9]. In der Raumfahrt zielt die Vermeidung von Kontakttransfer z. B. auf Qualitätsmanagementprozesse, die Herstellung und Lagerung von Raumfahrt-Bauteilen ab sowie auf die Übertragung von Organik zwischen einzelnen (Gesteins-)Proben während des Handhabungsprozesses derselben.

KONTAKTTRENSFERSZENARIEN UND ZIELSETZUNG

Der Kontakttransfer von Molekülen findet während vieler verschiedener Prozesse statt. Manchen liegt ein gezielter Kontakttransfer zugrunde, so z. B. bei der Verwendung von Reinigungs- oder Lösemitteln zur Entfernung nicht beabsichtigter Kontamination. Ein leicht nachvollziehbares Szenario ist die direkte unbeabsichtigte Kontaminationsübertragung zwischen 2 festen Oberflächen durch Berührung dieser. Jedoch kann die Übertragung auch durch den Kontakt einer Fest- und einer Flüssigphase erfolgen, durch den Kontakt von Bulkmaterial miteinander oder mit glatten Oberflächen sowie durch indirekten Kontakt über die Gasphase. Dabei spielt die Emission organischer Moleküle aus verschiedenen Materialien eine Rolle,

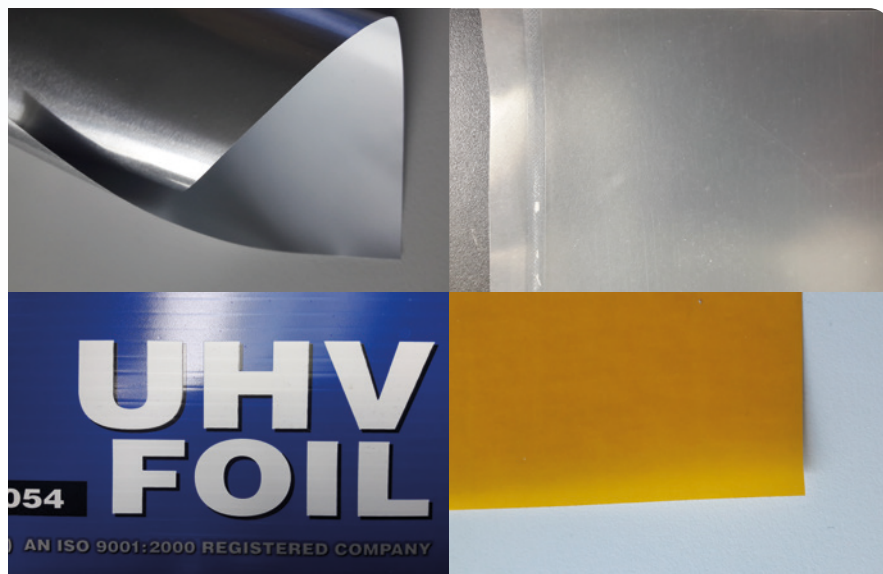


Abbildung 1: Oben: PUMA-Folie (links glänzende Seite mit PET beschichtetes Aluminium, weiße Seite: HDPE); rechts ProTeclen-Folie. Unten: links UHV-Folie (Verpackung); rechts Kapton-Klebeband (Quelle aller Abbildungen: Fraunhofer IPA).

welche in die Gasphase übergehen (airborne contamination by chemicals, ACC) und durch Änderung der Umgebungsbedingungen auf eventuell kritischen Oberflächen wieder kondensieren (surface contamination by chemicals, SCC). In diese Kategorie fallen etwa Verpackungsmaterialien aus Kunststoff sowie Laborhandschuhe. Es ist deshalb von entscheidender Bedeutung, qualitativ und quantitativ den Kontaminationstransfer dieser Materialien auf kritische Oberflächen durch direkten und indirekten Kontakt zu ermitteln. Meist ist von einem Oberflächenkontakt bei Raumtemperatur auszugehen. Jedoch können erhöhte Temperaturen etwa beim Transport nicht ausgeschlossen werden, weshalb dieses Szenario als Worst Case ebenfalls zu berücksichtigen ist.

Zur Lagerung und zum Transport werden kritische Bauteile in der Raumfahrt verpackt, um sie von äußeren Einflüssen zu schützen. Beachtet werden muss dabei, dass nicht jedes Verpackungsmaterial in gleicher Weise luftgetragene organische Moleküle zurückhält. Abhängig von der Kunststoffmatrix werden z. T. nur große Moleküle zurückgehalten, wobei kleinere die Matrix passieren können. Da äußere Einflüsse wie die Temperatur die Kunststoffmatrix verändern können, müssen auch diese berücksichtigt werden. Außerdem weisen viele Folien ein Durchbruchver-

halten auf – d. h., Moleküle werden nur über einen gewissen Zeitraum zurückgehalten. Diese Überlegungen gilt es in einem geeigneten Versuchsaufbau nachzustellen.

Erfolgt bei unbemannten Lander-Missionen im extraterrestrischen Raum (z. B. auf dem Mars) eine Probenahme, so müssen diese Proben bereits vor Ort ersten Charakterisierungen unterzogen werden. Gesteinsproben werden dazu zerkleinert, wobei es nicht möglich ist, das Mahlwerk zwischen 2 Proben zu reinigen. Deshalb muss zwingend eine geeignete Analysemethode für die Sauberkeit des Mahlwerkes gewählt werden.

VERSUCHSPLANUNG UND METHODIK

Um die Übertragung organischer Moleküle aus Verpackungsmaterialien zu untersuchen, wurden allgemein gängige Materialien (Polyethylen-Beutel, Membranbox) sowie 4 in der Raumfahrtbranche übliche Materialien gewählt (Abb. 1):

- PUMA-Folie (W. Bosch+Co. (HDPE, Aluminium, PET))
- ProTeclen-Folie (CF Antistatic PE Film, Bischof+Klein)
- UHV-Aluminiumfolie (Ultra High Vacuum Foil, All Foils Inc.)
- Kapton CMC 70100 Klebeband (cmc Klebetechnik)

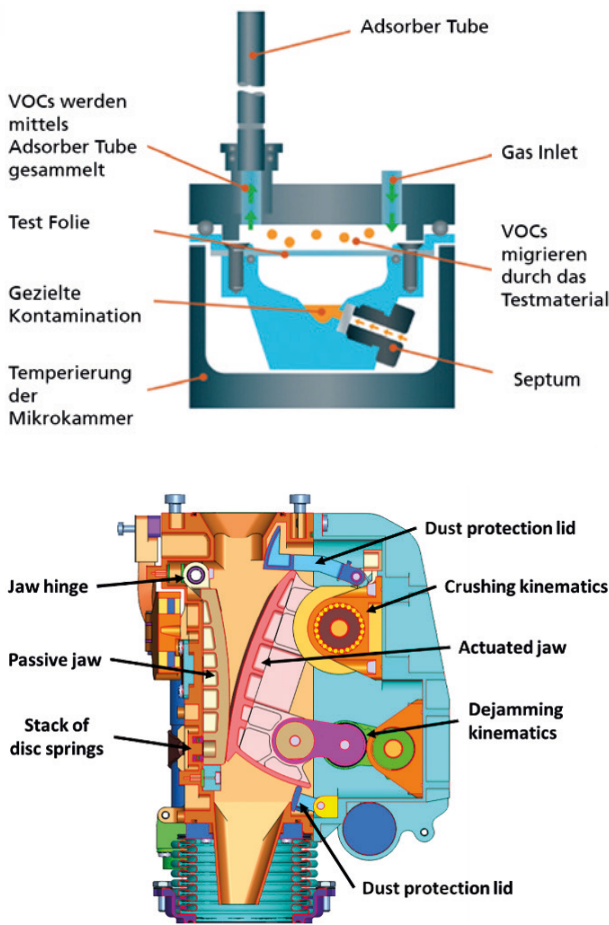


Abbildung 2: Schematische Darstellung der MARKES-Permeationszelle (adaptiert nach [10]) (links) sowie der Crushing Station, mit der Gesteinsproben gemahlen werden (übernommen aus [11]) (rechts).

Die Übertragungsrate der in der Industrie allgemein gängigen Materialien wurde mittels eines Zinksulfid (ZnS)-Kristalls untersucht. Dieser kann mittels Fourier-Transformierter Infrarot Spektroskopie (FTIR) in Transmission gemessen werden, wobei auf dem Kristall befindliche organische Moleküle detektiert werden. Der ZnS-Kristall wurde je für 24 h bei Raumtemperatur sowie einer erhöhten Temperatur von 50 °C in den jeweiligen Materialien verpackt. Anschließend wurde untersucht, wie viel Organik sich von der Verpackung auf den Kristall übertragen hatte. Die Versuche erfolgten in Doppelbestimmung.

Die Übertragungsrate der in der Industrie allgemein gängigen Materialien wurde mittels eines Zinksulfid (ZnS)-Kristalls untersucht. Dieser kann mittels Fourier-Transformierter Infrarot Spektroskopie (FTIR) in Transmission gemessen werden, wobei auf dem Kristall befindliche organische Moleküle detektiert werden. Der ZnS-Kristall wurde je für 24 h bei Raumtemperatur sowie einer erhöhten Temperatur von 50 °C in den jeweiligen Materialien verpackt. Anschließend wurde untersucht, wie viel Organik sich von der Verpackung auf den Kristall übertragen hatte. Die Versuche erfolgten in Doppelbestimmung.

Die 4 in der Raumfahrt üblichen Verpackungsmaterialien wurden initial auf die Ausgasung von Organik bei Raumtemperatur und einer erhöhten Temperatur von 60 °C untersucht¹. Zuvor wurde mögliche Oberflächenkontamination durch Abwischen mit einem in Isopropanol getränkten Reinraumtuch entfernt. Die emittierten Moleküle wurden auf Adsorber Tubes² gesammelt und mittels ATD-GC/MS analysiert. Detektierte Moleküle werden in flüchtige organische Verbindungen (VOC) und semi-flüchtige organische Verbindungen (SVOC) unterteilt. Je größer ein Molekül ausfällt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit der Kondensation, da es höhere Temperaturen benötigt, um in der Gasphase zu verbleiben. Zur Untersuchung des Kontakttransfers durch Direktkontakt wurden Edelstahlproben der Werkstoffnummer 1.4571 mit der definierten Rauheit von 0,8 µm nasschemisch und thermisch gereinigt und die Bauteilsauberkeit vor jedem Versuch validiert. Die Edelstahlscheiben wurden in den ebenfalls vorgereinigten Verpackungsmaterialien verschweißt, wobei die definiert raue Seite flächig auf dem Material auflag – je für 24 h bei 23 °C³ bzw. 60 °C⁴. Anschließend wurden die auf die Edelstahlscheiben übertragenen Substanzen bei 250 °C desorbiert, auf Adsorber Tubes gesammelt und mittels ATD-GC/MS analysiert. Diese Vorgehensweise wurde für diese Materialien gewählt, da die dafür gewählte Analysemethode (GC-MS) wesentlich sensitiver ist als die FTIR-Analytik. Die Versuche erfolgten in Doppelbestimmung.

Auf Permeabilität wurden PUMA-Folie und ProTeclen-Folie untersucht⁵. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der verwendeten Permeationszelle. Die Substanzklassen zur gezielten Kontamination der µ-CTE wurden angelehnt an den Raumfahrtstandard ECSS-Q-ST-70-05C ausgewählt:

- Kohlenwasserstoffe: Haushaltsöl (Paraffinöl), harz- und säurefrei
- Ester: Diethylphthalat for synthesis, Merck
- Siloxane: Trimethylsiloxy-Polydimethylsiloxane terminated, viscosity 10 cSt., Sigma Aldrich

An jedem Versuchstag (initial, nach 4 und nach 11 Tagen) wurde durch Gasentnahme durch das Septum das Vorhandensein der o. g. Substanzen sichergestellt. Die durch die Testfolie migrierenden VOCs wurden auf Adsorber Tubes gesammelt (Spülgas Stickstoff) und mittels ATD-GC/MS analysiert. Die Versuche erfolgten in Doppelbestimmung.

Für die Bestimmung der zwischen 2 Gesteinsproben übertragenen Kontamination wird eine Crushing Station verwendet, welche dazu konzipiert wurde, Marsgesteinsproben zu mahlen (Abb. 2 rechts). Um die Kontaminationsbelastung der Backen des Mahlwerks zwischen 2 Mahlvorgängen zu detektieren, wird im Realprozess eine zuvor thermisch gereinigte Kugel aus gesintertem Siliziumdioxid mit definierter Morphologie (FS120a) gemahlen und anschließend analysiert. Im hier beschriebenen Versuchsaufbau soll im folgenden Projektverlauf die Kugel gezielt kontaminiert und gemahlen werden. Anschließend wird eine weitere, aber saubere (nachgewiesen mittels ATD-GC/MS) Kugel gemahlen. Das Mahlgut wird mittels ATD-GC/MS analysiert, wodurch festgestellt wird, ob durch das Mahlen der kontaminierten Kugel Substanzen auf das Mahlwerk und weiterhin auf die darauffolgende Kugel übertragen wird. Die Versuche erfolgen in Dreifachbestimmung.

¹ Verwendete Geräte: Mikroemissionskammer µ-CTETM, MARKES International sowie ATD-GC/MS (automatische Thermodesorptions-Gas-Chromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie, Perkin Elmer ATD 650 & Clarus 600 (T); Säule PE Elite 5- MS)

² Adsorber: Tenax TA*

³ Lagerung in kontrollierter Umgebung (Minienvironment von M+W mit Filtern von TROX GmbH)

⁴ Lagerung in Binder Trockenofen

⁵ µ-CTETM & Permeationszelle, MARKES

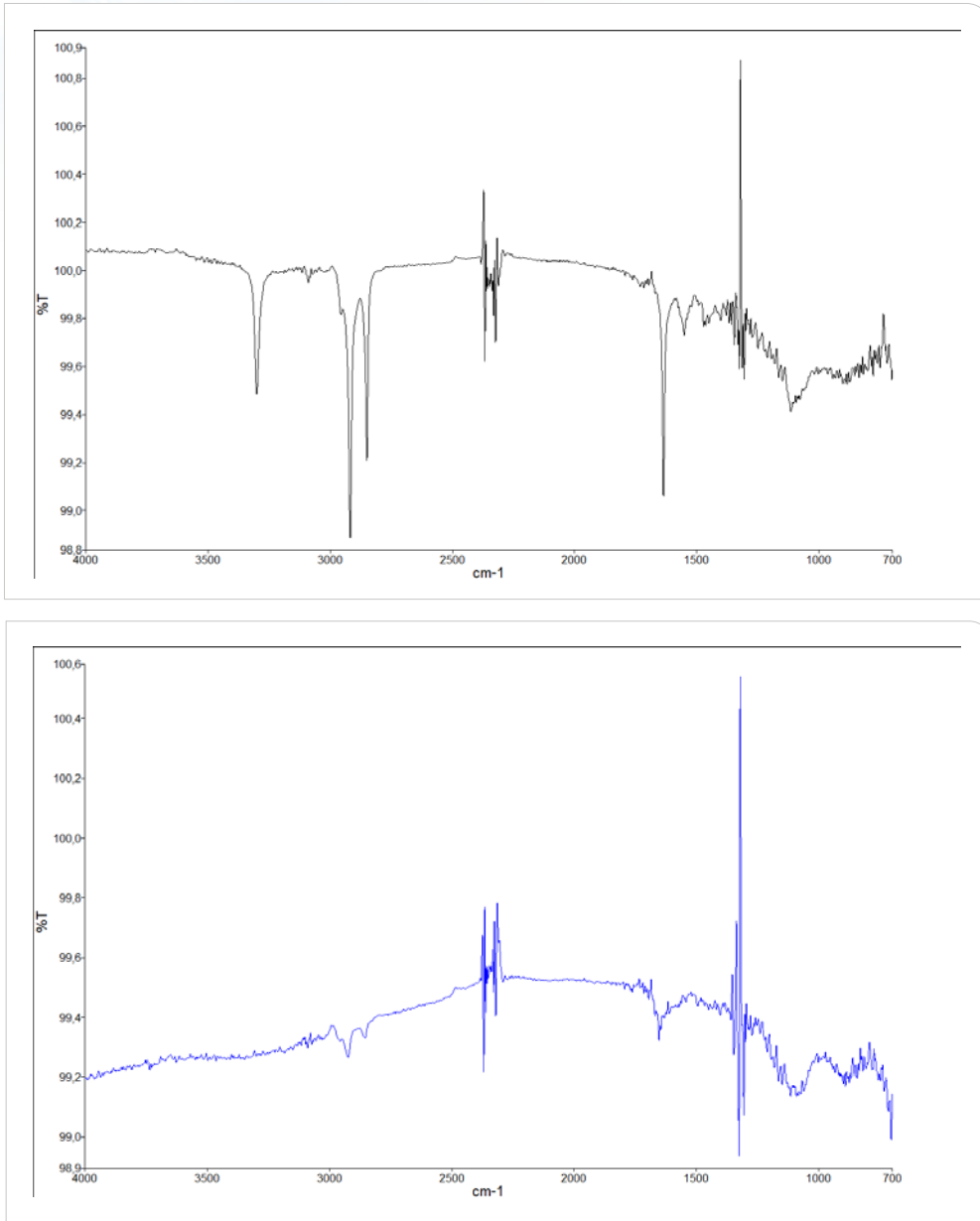


Abbildung 3: Spektrum des ZnS-Kristalls in Transmission nach Lagerung bei 50 °C in Membranbox für 24 h (oben) und in PE-Beutel (gleiche Lagerbedingungen) (unten).

ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

Kontaktübertragung von Verpackungsmaterialien auf Edelstahl

Die Untersuchung der Membranbox ergab, dass das Material einer erhöhten Temperatur kaum standhält. Bei einer Lagerung des ZnS-Kristalls in der Membranbox bei 50 °C für 24 h verblieb ein deutlicher Kunststoffrückstand (Spektrum s. Abb. 3). Bei noch höheren Temperaturen begann die Membran zu schmelzen. Auch der getestete Polyethylenbeutel übertrug Kohlenwasserstoffe

aus dem Kunststoff auf den ZnS-Kristall bei denselben Lagerbedingungen (Spektrum ebenfalls Abb. 3).

Bei der Lagerung einer Edelstahlscheibe bei Raumtemperatur über 24 h in ProTeclen-Folie wurden bei der thermischen Desorption der Edelstahlscheibe bei 250 °C keine organischen Substanzen gefunden, welche von der Folie auf die Oberfläche übertragen worden waren. Bei der Lagerung bei 60 °C über 24 h wurden wenige komplexe Moleküle (aroma-

tische oder zyklische Alkane bzw. Ketone) in sehr geringen Mengen übertragen. Ähnlich verhält sich PUMA-Folie. UHV-Aluminiumfolie ist (abhängig vom Herstellungsprozess) nicht zwangsläufig völlig kontaminationsfrei und sollte deshalb vor Verwendung je nach Kritikalität der zu verpackenden Produkte nasschemisch oder bei sehr hohen Temperaturen thermisch gereinigt werden. Die thermische Reinigung der UHV-Aluminiumfolie ist ein in der Raumfahrt üblicher Prozess. Nach nasschemischer Reinigung übertrug auch die UHV-Aluminiumfolie keine organischen Substanzen auf die Edelstahlscheiben. Anders verhielt sich Kapton-Klebeband. Dieses wird in der Raumfahrt etwa zur Isolierung von Kabeln oder zum Verbinden wabenähnlicher Strukturen verwendet. Im fest verklebten Zustand auf einer Oberfläche gast das Material nur wenige, unkritische Komponenten aus. Wird das Kapton-Klebeband allerdings von der Edelstahlscheibe wieder abgezogen, bleibt ein deutlicher Kleberrückstand zurück, der die Oberfläche stark kontaminiert (s. unteres Chromatogramm Abb. 4). Kapton-Klebeband ist demnach nur für dauerhafte Anwendung auf Oberflächen geeignet.

Permeabilität von Folien für ECSS-Tracer-Moleküle

Die in Abb. 5 dargestellten Ergebnisse zeigen die Permeabilität von PUMA-Folie für die ECSS-Tracer-Moleküle (Paraffin – Kohlenwasserstoffe, Polydimethylsiloxan, Diethylphthalat) als Permeabilitätsrate bezogen auf die Fläche der Folie. Kohlenwasserstoffe und Siloxane wurden in VOC (<C16) und SVOC (>C16) unterteilt.

PUMA-Folie ist am durchlässigsten für Kohlenwasserstoffe, während Siloxane stärker zurückgehalten werden. Im Gegensatz dazu ist die ProTeclen-Folie für Siloxane stärker durchlässig als für Kohlenwasserstoffe. Dies gilt v. a. für kleine Moleküle, die leichter

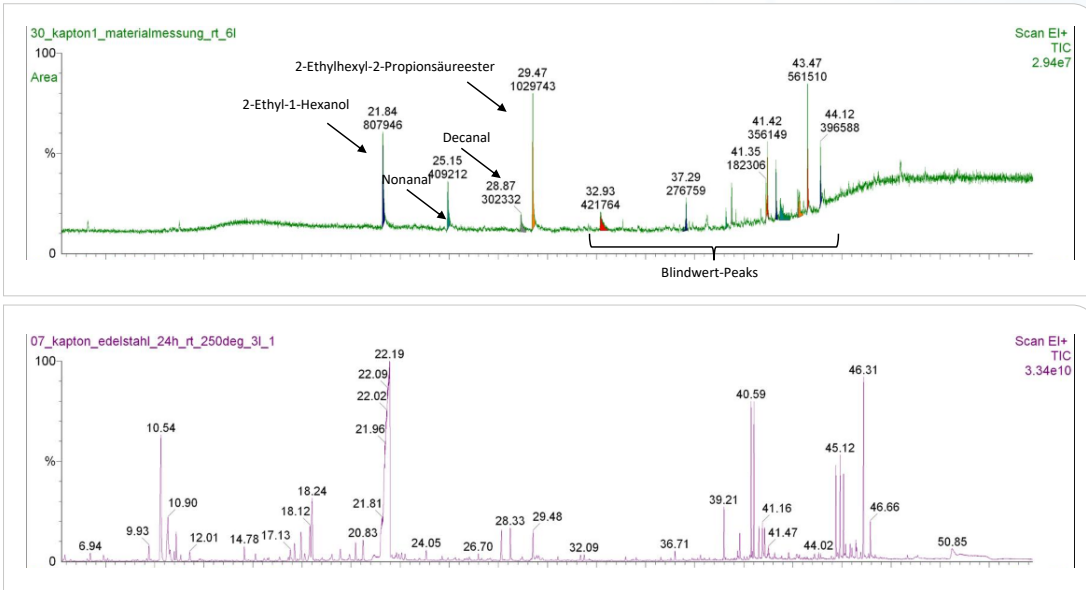


Abbildung 4: Ausgasende Substanzen aus klebendem Kaptonband bei Raumtemperatur (oben); Kleberrückstände auf Edeltahlscheibe durch Kapton-Klebeband (unten).

durch die Membran migrieren können, während größere Moleküle stärker zurückgehalten werden. Bei Phthalaten zeigt der Test mit PUMA-Folie eine relativ große Varianz. Beide Folien weisen bereits nach 4 Tagen ein Durchbruchverhalten für Siloxane auf, während bei Kohlenwasserstoffen die Werte nach 11 Tagen weiterhin angestiegen sind. Auch Phthalate brechen bereits nach 4 Tagen bei beiden Folien durch.

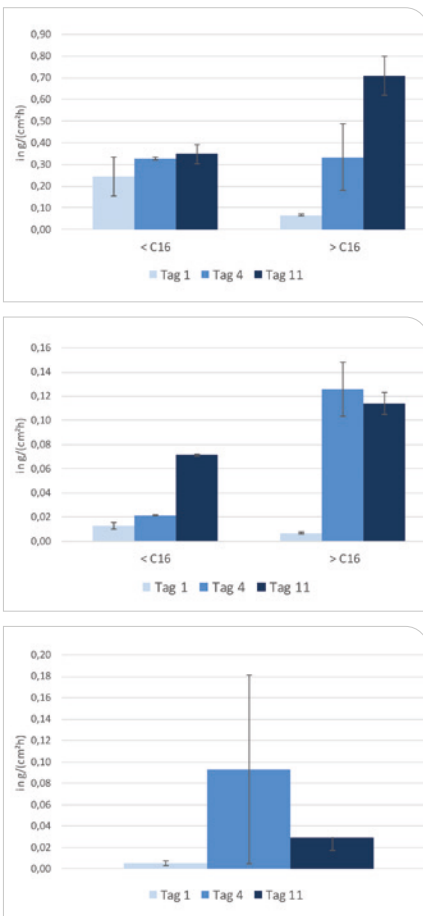


Abbildung 5: Permeabilität von PUMA-Folie für Kohlenwasserstoffe (oben), Siloxane (Mitte) und Phthalat (unten); initial, nach 4 und nach 11 Tagen (Kohlenwasserstoffe und Siloxane unterteilt in VOC (<C16) und SVOC (>C16)).

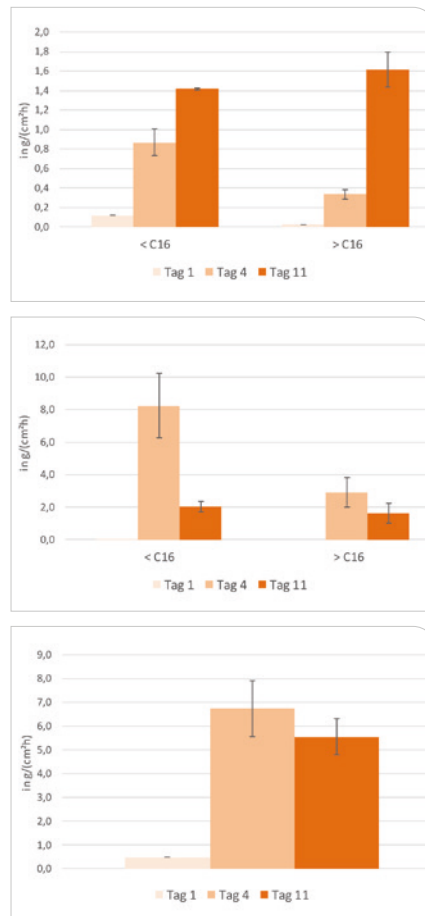


Abbildung 6: Permeabilität von ProTeclen-Folie für Kohlenwasserstoffe (oben), Siloxane (Mitte) und Phthalat (unten); initial, nach 4 und nach 11 Tagen (Kohlenwasserstoffe und Siloxane unterteilt in VOC (<C16) und SVOC (>C16)).

Die Permeabilität der ProTeclen-Folie veranschaulicht Abb. 6. Diese Folie ist deutlich durchlässiger für alle getesteten Moleküle als PUMA-Folie, was durch die Stärke und Aluminiumbeschichtung der PUMA-Folie erklärbar ist.

FAZIT UND PROBLEMDISKUSSION

Diverse Erkenntnisse hinsichtlich des Versuchsaufbaus ergaben sich bei den Kontakttransferversuchen. Eine erste Versuchsreihe musste verworfen werden, da die Probekörper mit Nitril-Laborhandschuhen gehandhabt worden waren, deren Bestandteile mit dem GC/MS-Analyseverfahren detektiert wurden und damit die Ergebnisse verfälschten. Außerdem werden bei Raumtemperatur kaum organische Moleküle aus Folien auf relativ glatte Metalloberflächen übertragen. Um eine quantifizierbare Messreihe anzustellen, musste die Temperatur während des Kontaktes auf ein Worst-Case-Szenario von 60 °C angehoben sowie die Kontaktzeit auf 24 h erhöht werden. Im Kontrast dazu wurden initial beim FTIR-Versuch gängige Verpackungsmaterialien untersucht, welche so hohe Übertragungsraten zeigten, dass sie für weitere Versuche nicht verwendet wurden, da sie sich nicht für die Verpackung hochempfindlicher Oberflächen eignen.

Die hier auf Permeabilität getesteten Folien zeigten, dass große (und damit potenziell kondensierende) Substanzen über einen ge-

wissen Zeitraum hinweg deutlich stärker zurückgehalten werden als kleine Moleküle, die leicht durch die Kunststoffmatrix diffundieren. Allerdings ist bei beiden getesteten Folien das Durchbruchverhalten bereits nach 4 Tagen sichtbar. Beide eignen sich deshalb nicht für eine Langzeitlagerung, bei der das verpackte Produkt vor Umgebungs-kontamination geschützt werden soll. Im weiteren Verlauf des Projektes sollen die hier erwähnten sowie weitere Folien auf Permeabilität für Wasserdampf getestet werden.

AUSBLICK

Bei der Planung der Crushing-Station-Versuchsreihe sind im Vorfeld einige Herausforderungen zu berücksichtigen. So werden für die gezielte Kontamination nicht die gleichen Moleküle verwendet wie für die Permeabilitätsversuche, da sichergestellt werden muss, dass keine Moleküle aus der Umgebung oder aus der Crushing Station die Versuchsergebnisse verfälschen. Gleichzeitig müssen die Moleküle mit der gewählten Analytik (ATD-GC/MS) nachweisbar sein und sich deshalb in einer bestimmten Siedepunktschance befinden. Deshalb werden hier ein langkettiges,

deutertes Alkan verwendet (Kohlenwasserstoffe), Cyclohexandicarbonsäurediisononylester (DINCH) sowie Polydimethylsiloxan (PDMS) 200 cst. Zudem muss herausgefunden werden, welches Flüssigkeitsvolumen die verwendeten FS120a-Kugeln zur gezielten Kontamination aufnehmen können.

Danksagungen

Besonderer Dank gilt der European Space Agency für die Ermöglichung der Kooperation im Rahmen des Projektes Experimental Evaluation of Contamination Contact Transfer (ESA Contract No. 4000116203/15/NL/PS/gp), unter dessen Finanzierung die beschriebenen Versuche durchgeführt wurden. Weiterer Dank gilt Guido Kreck und Markus Keller vom Fraunhofer IPA für ihre Unterstützung bei der Durchführung des Projektes.

Autoren: Vanessa Pfenning, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart
Robert Lindner, European Space Agency ESA-ESTEC, Noordwijk (Niederlande)

Literatur:

- [1] M. S. Race. Planetary Protection, Legal Ambiguity and the Decision Making Process for Mars Sample Return. Pergamon 1196; (18): 345–350
- [2] G. Rogovski, V. Bogomolov, M. Ivanov et al. Planetary Protection Program for Mars 94/96 Mission. Pergamon 1996; (18): 323–332
- [3] G. Kminek, C. Conley, C. C. Allen et al. Report of the Workshop for Life Detection in Samples from Mars. Life Sciences in Space Research 2014; (2)
- [4] G. Kminek, C. Conley, V. Hipkin, H. Yano. COSPAR's Planetary Protection Policy. Im Internet: https://cosparhq.cnes.fr/sites/default/files/pppolicydecember_2017.pdf; Stand: 27.09.2019
- [5] G. Kminek. Introduction to Planetary Protection; 2018
- [6] Andreozzi LC, Irace WR, Maag CR. Contamination Control Of The Infrared Astronomical Satellite. In: Kahan MA, Hrsg. Optics in Adverse Environments II. SPIE; 1980: 48–61
- [7] Ali S, Moore G, Wilson APR. Effect of surface coating and finish upon the cleanability of bed rails and the spread of Staphylococcus aureus. J Hosp Infect; DOI: 10.1016/j.jhin.2011.12.005
- [8] R. Chebi, D. Hemker. Methods for Reducing Contamination of Semiconductor Substrates; (US6528427B2), 2003
- [9] Doff J, Douce D, Jones G et al. Contamination of stainless steel in an electrospray ionization source. Applied Surface Science; DOI: 10.1016/j.apsusc.2012.02.014
- [10] MARKES International. Assessing Permeation of VOCs Through Polymeric Materials. Llantrisant, Wales, UK (2016-10-25 T07:01:58-04:00). Im Internet: www.chromatographyonline.com/assessing-permeation-vocs-through-polymeric-materials-0; Stand: 26.06.2019
- [11] R. Paul, D. Redlich, T. Tattusch et al. Sample Flow and Implications on Design and Testing for the SPDS Mechanism Chain on the ExoMars 2020 Rover



Reinraum in der pharmazeutischen Industrie

Krebsbach T

ISBN 978-3-87193-473-5

- € 72,76
- 1. Auflage 2019
- 304 Seiten, 15,3 x 23 cm, Softcover

ecv

Zielgruppen

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Nutzer, Anwender und Planer für Reinraumtechnik
- Gerätehersteller und Ausrüster für Reinraumtechnik

ECV - Editio Cantor Verlag

Bestellung: Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49 (0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnis
Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

www.ecv.de

FESTLEGUNG VON ANFORDERUNGEN FÜR PARTIKULÄRE VERUNREINIGUNGEN AM BEISPIEL EINES KARDIOVASKULÄREN PRODUKTS

Für Medizinprodukte lassen sich aus der neuen Medical Device Regulation Anforderungen an die Reinheit ableiten [1]. Insbesondere für Sterilprodukte muss eine Betrachtung von partikulären Verunreinigungen erfolgen, wie dies mittlerweile auch in der harmonisierten Qualitätsmanagement-Norm für Medizinprodukte, der DIN EN ISO 13485, explizit gefordert wird [2].



YVONNE HOLZAPFEL

Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA
Nobelstraße 12
70569 Stuttgart
e-mail: yvonne.holzapfel@ipa.fraunhofer.de

Obwohl die Betrachtung der Reinheit mittlerweile gesetzlich und normativ gefordert wird, gibt es häufig keine konkrete Vorgehensweise dazu. Für die Festlegung von Akzeptanzkriterien und deren Nachweis ist somit der jeweilige Inverkehrbringer eines Medizinprodukts allein verantwortlich.

Im Folgenden wird am Beispiel eines kardiovaskulären Produktes, einem Sterilprodukt also, der Umgang mit Reinheitsanforderungen bzgl. partikulärer Verunreinigungen aufgezeigt. Dies beinhaltet die Festlegung von Akzeptanzkriterien sowie die Ableitung einer geeigneten Prüfstrategie. Eine allgemeine Vorgehensweise hierzu ist in der neuen Richtlinie VDI 2083 Blatt 21 „Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess“ zu finden [3].

1. AUSGANGSSITUATION: ANFORDERUNGEN AN MEDIZINPRODUKTE

Medizintechnikunternehmen müssen zahlreiche regulatorische Anforderungen erfüllen, um ihre Produkte in Verkehr bringen zu dürfen. Für die Entwicklung und Markteinführung von Medizinprodukten spielen dabei gesetzliche und normative Vorschriften eine Rolle.

Im europäischen Wirtschaftsraum ist v. a. die Verordnung 2017/745 des europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte vom 05. April 2017 mit neuen Anforderungen einhergegangen:

Aus Sicht der Reinheit mit Blick auf partikuläre Verunreinigungen sollen bspw. „die Risiken durch Stoffe oder Partikel, die aus dem Produkt freigesetzt werden können, einschließlich Abrieb, Abbauprodukten und Ver-

arbeitungsrückständen, so weit wie möglich verringert werden“ MDR, Kapitel 10.4.1 [1].

Auch Risiken, die möglicherweise von Nanopartikeln ausgehen können, werden bereits darin adressiert: „Verwenden Hersteller Nanopartikel, bei denen ein hohes oder mittleres Potenzial für interne Exposition besteht, so sollten sie bei Auslegung und Herstellung der betreffenden Produkte besondere Vorsicht walten lassen“ MDR, Abschnitt (15) in [1].

Auch in internationalen, harmonisierten und für Medizintechnikunternehmen verbindlich einzuhaltenden Normen wie der DIN EN ISO 13485, die die Erfordernisse für ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem für das Design und die Herstellung von Medizinprodukten beinhaltet, werden reinheitsspezifische Aspekte speziell für Partikel angesprochen: „Für sterile Medizinprodukte muss die Organisation Anforderungen zur Lenkung von Verunreinigung durch Mikroorganismen oder Partikel dokumentieren und die geforderte Reinheit während Montage- oder Verpackungsprozessen aufrechterhalten“ DIN EN ISO 13485, Kapitel 6.4.2 in [2].

Gesetzlichen und normativen Vorgaben gemein ist, dass sie keine konkreten Angaben zur Festlegung von Akzeptanzkriterien sowie deren Nachweisverfahren enthalten. Für das breite Spektrum an unterschiedlichen Medizinprodukten gestaltet es sich wiederum schwierig, jeweils produktspezifische Normen zu etablieren, die die relevanten Reinheitsfragestellungen behandeln.

In Ermangelung allgemeingültiger Regelungen werden häufig Normen herangezogen, die produktspezifische Akzeptanzkriterien

beschreiben, obwohl dies in vielen Fällen nicht sinnvoll ist.

Hersteller sind bisher auf sich allein gestellt und müssen reinheitstechnische Fragestellungen im Rahmen ihrer obligatorischen Risikobewertung selbst bewerten. Dazu gehört, für potenzielle Verunreinigungen aus dem Herstellungsprozess, die als kritisch eingestuft werden, Akzeptanzkriterien festzulegen. Allgemeine Hilfestellungen hierzu finden sich in der neuen Richtlinie VDI 2083 Blatt 21 „Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess“, die im Folgenden an einem Fallbeispiel eines Medizinprodukts aufgezeigt werden [3].

2. PRODUKTFUNKTION

Zur besseren Bewertung einer Kritikalität von partikulären Verunreinigungen wird zunächst die Produktfunktion betrachtet. Bei dem betrachteten Cardiobridge 10F-Reitan Catheter Pump System (10F-RCP-System) handelt es sich um ein intraaortales, perkutanes Kreislaufunterstützungssystem basierend auf dem Konzept eines aufklappbaren Propellers, der sich an der Spitze eines 10F-Katheters befindet. Dies vereint ein kleines Einführprofil mit einer hämodynamischen Unterstützung. Das 10F-RCP-System ist zur temporären klinischen Anwendung in der Kardiologie oder Cardiochirurgie zur Unterstützung bei Kreislaufversagen oder bei erwartetem Kreislaufversagen für eine maximale Anwendungsdauer von bis zu

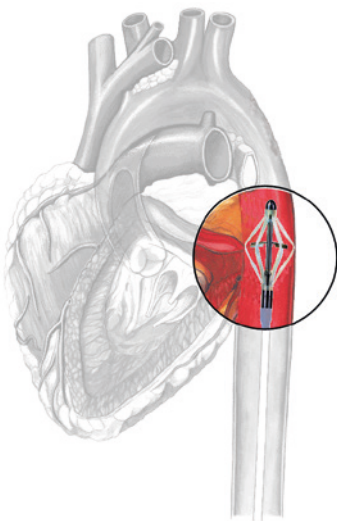


Abbildung 1: Position der 10F-RCP innerhalb der Aorta (Quelle: CardioBridge GmbH).

24 Stunden bestimmt. Dies schließt mit ein:

- Kreislaufunterstützung in Patienten mit linksventrikulärem Herzversagen (akutes Ereignis),
- Kreislaufunterstützung in Patienten, bei denen eine Hochrisiko-PCI durchgeführt wird (radialer Zugangsweg erforderlich, bis maximal 6 Stunden).

Zur Kreislaufunterstützung wird die 10F-RCP über eine Einführschleuse in der Femoralarterie in die proximale Aorta descendens vorgeschoben. Der Propeller selbst ist zum Schutz der Aorta von einem Käfig aus Nitinol umgeben, der nach erfolgter Positionierung der 10F-RCP aufgeklappt wird. Durch die Rotation des Propellers erzeugt die 10F-RCP im Aortenbogen eine Nachlastreduktion und einen erhöhten Perfusionsdruck in Richtung der viszerale Organe, insbesondere der Nieren.

Die 10F-RCP wird über eine Konsole (und die daran angeschlossene Drive Unit) betrieben und gesteuert (Abb. 1). Im therapeutischen Anwendungsbereich dreht sich der Propeller der 10F-RCP mit 8 000–13 000 rpm. Zur Schmierung der Lager und der Antriebswelle wird Glucose-Lösung 20 % verwendet. Das 10F-RCP-System ist nicht lebenserhaltend und als Medizinprodukt der Klasse III eingestuft [4].

3. ABLEITUNG VON AKZEPTANZKRITERIEN FÜR PARTIKULÄRE VERUNREINIGUNGEN

Da aufgrund der bestehenden Anforderung an Sterilprodukte die Bewertung partikulärer Verunreinigungen explizit verlangt wird sowie das kardiovaskuläre Medizinprodukt in direkten Kontakt mit dem Blutkreislauf kommt, wo Partikel zu ungewollten physiologischen Reaktionen führen können, sind Partikel als kritische Verunreinigung einzustufen [2, 3]. Eine medizinische Notwendigkeit ist für die Ableitung eines Akzeptanzkriteriums, die das Produkt zu erfüllen hat, somit für Partikel gegeben.

Im Gegensatz zu einer technischen Notwendigkeit, bei der die kritische Menge an Verunreinigungen prinzipiell empirisch ermittelt und damit ein Akzeptanzkriterium abgeleitet werden kann, gestalten sich die Ableitung und die Festlegung von Akzeptanzkriterien aus medizinischer Sicht schwieriger. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass i. d. R. keine

umfassenden klinischen Daten zur Kritikalität von Verunreinigungen in Art und Menge existieren. Dies ist zum einen ethischen Gesichtspunkten sowie einer mangelnden Übertragbarkeit der Daten aus Tierstudien geschuldet [3].

In Ermangelung konkreter Daten für kardiovaskuläre Produkte in Kombination mit der Forderung aus DIN EN ISO 12417-1 für kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme zur Festlegung einer Spezifikation für partikuläre Verunreinigungen, ohne konkrete Vorgaben zu enthalten, ergibt eine weitergehende Recherche nach möglicherweise anwendbaren produktspezifischen Regelwerken Sinn [5].

Diese weiter gefasste Recherche für Produkte, die in Kontakt mit dem Blutkreislauf kommen, liefert u. a. folgende Ergebnisse:

- Sichtprüfung auf partikuläre Verunreinigungen (DIN EN ISO 7864 für sterile Injektionskanülen)
- konkrete Akzeptanzkriterien für partikuläre Verunreinigungen für die Größenbereiche 25–50 µm, 51–100 µm und >100 µm (DIN EN ISO 8536-4 für Infusionsgeräte zur Schwerkraftinfusion [6])
- etc.

Da das betrachtete Produkt unter Einsatz einer pharmazeutischen Flüssigkeit betrieben wird, werden auch sich aus dem pharmazeutischen Umfeld ergebende Anforderungen analysiert. Diese sind in den Pharmakopöen (wie die USP oder EP) geregelt [7, 8]. In der USP 788 bzw. Kapitel 2.9.19 der EP werden hier Akzeptanzkriterien für Injektionslösungen festgelegt sowie deren Überprüfung beschrieben. Es werden Akzeptanzkriterien zum einen nach der verwendeten Methode (Flüssigkeitspartikelzähler oder manuelle, lichtmikroskopische Auswertung) und zum anderen nach vorliegender Flüssigkeitsmenge unterschieden (Tab. 1).

Alternativ bietet eine Istzustandsanalyse die Möglichkeit zur Ableitung von Akzeptanzkriterien. Dies kann erfolgen, wenn z. B. klinische Erfahrungen oder Marktbeobachtungen vorliegen, die eine Unbedenklichkeit aus Reinheitssicht nahelegen. Um dabei den Istzustand realitätsnah abzubilden, sollte vorzugsweise das betroffene Produkt selbst

	Partikelgröße	container > 100 mL	container < 100 mL
METHOD 1 ¹	≥ 10 µm	25/mL	6 000/container
	≥ 25 µm	3/mL	600/container
METHOD 2 ²	≥ 10 µm	12/mL	3 000/container
	≥ 25 µm	2/mL	300/container

¹LIGHT OBSCURATION PARTICLE COUNT TEST

²MICROSCOPIC PARTICLE COUNT TEST

Tabelle 1: Akzeptanzkriterien aus USP 788 [7].

berücksichtigt werden. Wenn dies nicht möglich ist, z. B. wenn noch keine Produkte aus Serienprozessen vorhanden sind, oder auch ergänzend, ist auch eine Betrachtung ähnlicher oder vergleichbarer Produkte denkbar [3].

4. BESTIMMUNG VON PARTIKULÄREN VERUNREINIGUNGEN

Im Zusammenhang mit der Definition eines Akzeptanzkriteriums ist die Festlegung eines Prüfverfahrens erforderlich, welches zum Nachweis des Akzeptanzkriteriums genutzt werden soll. Diese gemeinsame Nennung von Akzeptanzkriterium und Prüfverfahren ist auch in Normen üblich und lässt sich damit begründen, dass ein geeignetes Prüfverfahren benötigt wird, um die festgelegten Akzeptanzkriterien auch zuverlässig erfassen zu können.

Die USP 788 z. B. sieht zum Nachweis von Akzeptanzkriterien entweder die Methode 1 (Flüssigkeitspartikelzähler) oder die Methode 2 (manuelle mikroskopische Auswertung nach vorheriger Filtration der Flüssigkeit) vor. Eine Anwendung dieser Prüfverfahren ohne Anpassung ist allerdings nicht möglich, da die Partikel in der pharmazeutischen Injektionslösung bereits zur Analyse in einer Flüssigkeit vorliegen, im Fall des Medizinprodukts aber noch der Analyse zugänglich gemacht werden müssen.

Um die Partikel einer der beiden Analyseverfahren zuführen zu können, müssen die Partikel also erst noch vom Medizinprodukt extrahiert werden. Diesem Schritt kommt in der Praxis eine sehr hohe Bedeutung zu, da Einflüsse wie Umgebung, Operator und

verwendetes Equipment Einfluss auf die Ergebnisse nehmen können („Blindwert“), ebenso wie die Eignung des Extraktionsverfahrens, das im Wesentlichen einer Reinigungsaufgabe entspricht und entsprechend geeignet eingestellt werden muss („Abklingmessung“).

Die Richtlinie VDI 2083 Blatt 21 beschreibt hierzu eine Vorgehensweise zur Methodenentwicklung und -validierung, welche diese Aspekte berücksichtigt [3].

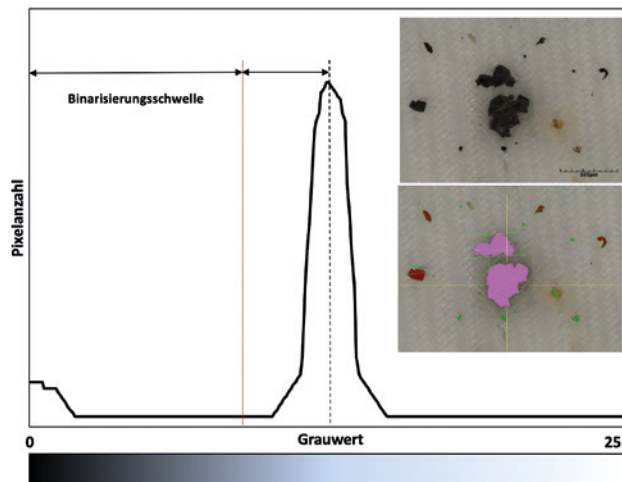


Abbildung 2: Schwellwertsetzung zur Segmentierung von Partikeln (Beispiel Lichtmikroskop) (Quelle: Fraunhofer IPA).

5. METHODENENTWICKLUNG UND -VALIDIERUNG ZUM NACHWEIS VON PARTIKULÄREN VERUNREINIGUNGEN

Die Methodenentwicklung und -validierung nach VDI 2083 Blatt 21 lässt sich in 2 Teilbereiche gliedern, die zum einen die Analyse und zum anderen die Extraktion betreffen.

5.1 Anforderungen an das Messsystem

Im Fall des kardiovaskulären Produkts sollen Partikel ab 10 µm (Akzeptanzkriterium der Pharmakopöe) in Anzahl und Größe erfasst werden. Als Hilfestellung enthält die Richtlinie VDI 2083 Blatt 21 im Anhang B eine Übersicht an zur Verfügung stehenden Prüfverfahren zur Analyse von partikulären Ver-

unreinigungen [3]. Prinzipiell sind hierfür folgende Verfahren denkbar:

- Extinktions-Flüssigkeitspartikelzähler
- Lichtmikroskop (manuell oder mit Bildverarbeitung)
- Rasterelektronenmikroskop (manuell oder mit Bildverarbeitung)

5.2 Auswahl eines Messsystems

Wegen des hohen Operatoreinflusses und des hohen Zeitaufwands zur Auswertung der gesamten Filterfläche werden die manuellen Auswertevarianten von vornerein ausgeschlossen. Im nächsten Schritt werden die sich für die jeweiligen Verfahren ergebenden Einschränkungen betrachtet. Zum Verständnis sollte hierzu zunächst die Funktionsweise automatisierter Systeme mit Bildverarbeitung berücksichtigt werden: Hier werden

Partikel über einen Schwellwert vom Filteruntergrund segmentiert. Eine Erfassung von Partikeln ist also nur möglich, wenn ein ausreichender Kontrast zum Filteruntergrund gegeben ist (Abb. 2).

Da beim betrachteten Produkt auch transparente Partikel zu erwarten sind, sind die für die automatisierte lichtmikroskopische Erfassung von Partikeln benötigten Rahmenbedingungen nicht gegeben. Aus diesem Grund wird

für die Analyse das Messsystem „Extinktions-Flüssigkeitspartikelzähler“ ausgewählt.

Ein Extinktions-Flüssigkeitspartikelzähler besteht im Wesentlichen aus

- einer Lichtquelle,
- einer Messzelle, durch die die Flüssigkeit mit den darin enthaltenen Partikeln geführt wird, sowie
- einem Detektor.

Befindet sich ein Partikel in der Messzelle, so wird ein Teil des Lichts von der Quelle abgeschattet und das Signal wird je nach Größe des Partikels abgeschwächt.

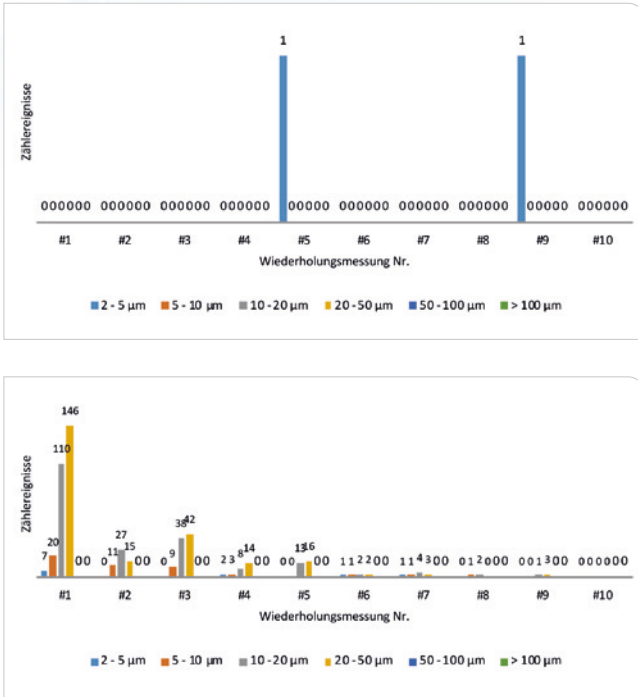


Abbildung 3: Risiko der Messung von Luftbläschen (Quelle: Fraunhofer IPA).

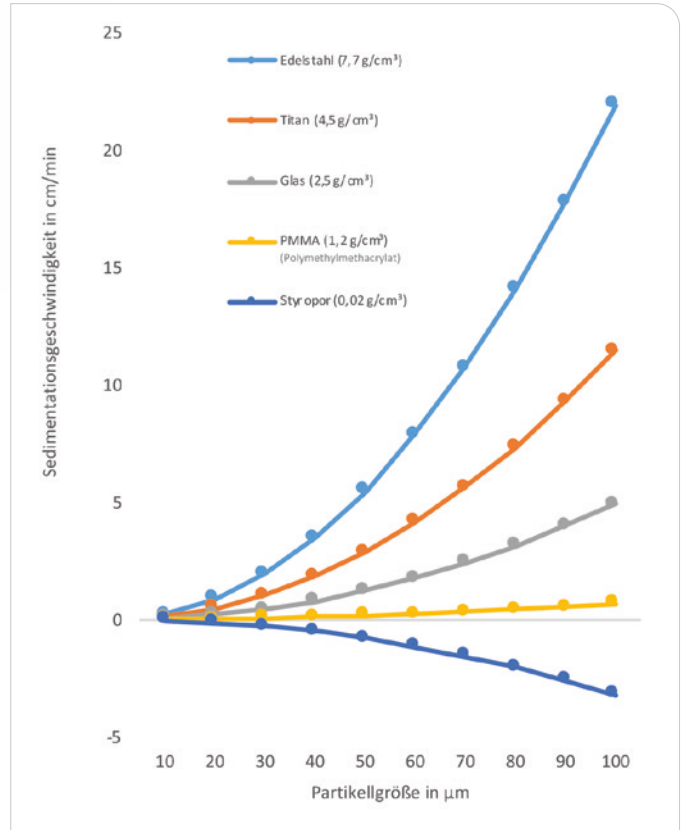


Abbildung 4: Sedimentationsverhalten in Abhängigkeit von Dichte und Partikelgröße (Quelle: Fraunhofer IPA).

Das Messprinzip des Flüssigkeitspartikelzählers birgt die Gefahr, dass Luftbläschen als Partikel erfasst werden. In Abb. 3 ist als Beispiel die Analyse einer Reinstwasserprobe gezeigt, die sich nur darin unterscheidet, mit welchem Düsendurchmesser das Reinstwasser in das Becherglas abgefüllt wurde: Bei gleichem Volumenstrom war die Austrittsgeschwindigkeit der Flüssigkeit beim größeren Durchmesser geringer und die Tendenz zur Bläschenbildung gering (Abb. 3, oben). Beim geringeren Düsendurchmesser war die Austrittsgeschwindigkeit höher, was sich in der Zählung von Luftbläschen widerspiegelte (Abb. 3, unten).

Die Bildung von Luftbläschen bei der Extraktion zu vermeiden, ist je nach verwendetem Extraktionsverfahren und -medium schwierig. Bei einer möglichen Entgasung der Extraktionsflüssigkeit ist wiederum zu beachten, dass in dieser Zeit größere (v. a. metallische) Partikel sedimentieren können: Ein Titan-Partikel der Größe 100 µm etwa sedimentiert in 1 Minute mehr als 10 cm und

entginge daher mit großer Wahrscheinlichkeit einer Erfassung, da die Messzeit beim Flüssigkeitspartikelzähler in der Regel mehrere Minuten beträgt (Abb. 4). Dieser Effekt wird zusätzlich verstärkt durch den Sachverhalt, dass nicht die gesamte Flüssigkeit analysiert werden kann.

Der Verlust von größeren Partikeln kann in einem Realversuch mit Polymethylmethacrylat-Partikeln gezeigt werden: Von einer anfänglichen Konzentration von 129 Partikeln im Bereich 50–100 µm werden am Ende einer Messreihe nach mehreren Minuten nur noch weniger als 10 Partikel detektiert (Abb. 5, unten), wohingegen die Konzentration in der Zählung von Luftbläschen widergespiegelt (Abb. 3, unten).

Die Anwendung eines Flüssigkeitspartikelzählers ergibt demnach eher Sinn, wenn kleinere Partikel mit einer homogenen Verteilung in der Flüssigkeit erwartet werden.

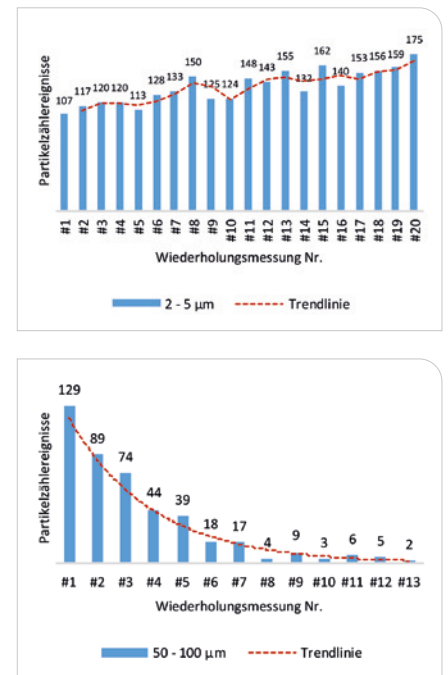


Abbildung 5: Messung von Polymethylmethacrylat-Partikeln unterschiedlicher Größe in mehreren aufeinanderfolgenden Wiederholungsmessungen (Quelle: Fraunhofer IPA).

Partikelgröße	Akzeptanzkriterium	Blindwertkriterium
≥ 10 µm	6 000	600
≥ 25 µm	600	60

Tabelle 2: Vom Akzeptanzkriterium abgeleitetes Blindwertkriterium (10 %-Kriterium).

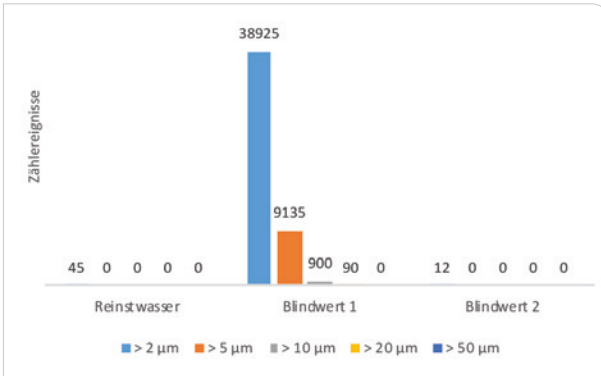
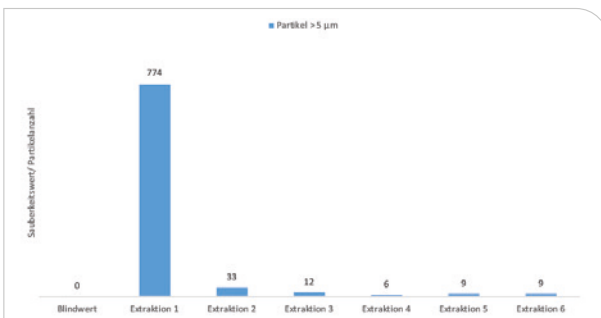


Abbildung 6: Unterschiedlich ermittelte Blindwerte (Quelle: Fraunhofer IPA).



Extraktionsschritt	Sauberkeitswert	Berechnung Abklingwert	Abklingwert
1	774	-	-
2	33	33/774+33	4,1 %
3	12	12/(774+33+12)	1,5 %
4	6	6/(774+33+12+6)	0,7 %
5	9	9/(774+33+12+6+9)	1,1 %
6	9	9/(774+33+12+6+9+9)	1,1 %

Abbildung 7: Abklingmessung (Quelle: Fraunhofer IPA).

5.3 Eignung des Messsystems

Die Überprüfung von Flüssigkeitspartikelzählern erfolgt üblicherweise im Rahmen der Kalibrierung, kann aber auch benutzerseitig mit unterschiedlichen Standards zur Überprüfung von Anzahl und/oder Größe erfolgen.

5.4 Extraktion

Auch bzgl. der Auswahl geeigneter Extraktionsverfahren finden sich in der VDI 2083 Blatt 21 Informationen [3]: Spritzen, Ultraschall, Schwenken, Schütteln und Spülen werden als Verfahren genannt und können je nach Produktgeometrie bzw. zu prüfender Oberfläche zum Einsatz kommen.

Im Fall des kardiovaskulären Produkts eignet sich Spülen als Extraktionsverfahren, da Partikel in der Innengeometrie eines Schlauchsystems erfasst werden sollen.

5.5 Überprüfung des Blindwerts

Um Aufschluss darüber zu erhalten, ob sich die Einhaltung der festgelegten Akzeptanzkriterien mit der verwendeten Extraktion nachweisen lässt, muss zunächst der Blindwert bestimmt werden.

Dazu wird eine Reinheitsbestimmung ohne Produkt mit der gleichen Prozedur durchgeführt, die später für das Produkt verwendet werden soll. Für den Blindwert sollte das 10 %-Kriterium eingehalten werden, um später eine Aussage zur Einhaltung des Akzeptanzkriteriums treffen zu können (Tab. 2).

Wird beispielsweise für das Durchspülen eines Schlauchs zur Extraktion von Verunreinigungen eine Spritze verwendet, so sollte die Spritze auch bei der Bestimmung des Blindwerts verwendet werden. Im Beispiel der Abb. 6 wird einmal das Extraktionsmedium Reinstwasser direkt in ein Becherglas abgefüllt (links), danach wird

das Extraktionsmedium über eine Spritze in ein Becherglas abgefüllt (Mitte) und abschließend über ein reinheitstechnisch optimiertes Extraktionsequipment (rechts). Bei Nichtberücksichtigung der Spritze beim Blindwert bliebe unbemerkt, dass das Blindwertkriterium für Partikel >10 µm aus Tab. 2 nicht eingehalten wird (Ist: 900, erlaubt: 600). Zählereignisse würden so fälschlicherweise dem Produkt zugeschrieben.

5.6 Überprüfung der Effektivität der Extraktion

Um die Eignung der gewählten Extraktionsparameter zu überprüfen, wird die Extraktion in identischer Weise mehrmals am selben Prüfobjekt wiederholt. Innerhalb von 6 Extraktionsschritten muss dabei das Verhältnis der extrahierten Partikel des aktuellen Extraktionsschrittes zu der Summe der bisher in allen Schritten extrahierten Partikel ≤10 % sein (Abb. 7).

5.7 Ableitung der endgültigen Extraktionsparameter

Im Beispiel von Abb. 7 wird das Abklingkriterium nach dem ersten Extraktionsschritt erfüllt und bleibt auch bei den nachfolgenden Extraktionsschritten unterschritten. Demnach ist keine Anpassung der Extraktionsparameter nötig und die vorläufig verwendeten Extraktionsparameter können als endgültige Extraktionsparameter festgeschrieben werden. Wird das Abklingkriterium erst nach einem bestimmten Extraktionsschritt erfüllt (und bleibt auch bei allen nachfolgenden Extraktionsschritten erfüllt), so wird eine Anpassung der Extraktionsparameter vorgenommen (z. B. Verdoppelung der Extraktionsdauer, wenn das Abklingkriterium beim dritten Extraktionsschritt erfüllt wird).

Die auf Grundlage dieser Vorgehensweise validierte Methode kann nun festgeschrieben werden und zur Routineprüfung des betrachteten Produkts z. B. im Rahmen eines Monitorings oder zum Vergleich unterschiedlicher Reinigungsverfahren angewendet werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die neue VDI-Richtlinie 2083 Blatt 21 unterstützt in der Praxis beim Umgang mit Reinheitsspezifikationen für Medizinprodukte, indem sie Hilfestellungen bei der Identifikation von kritischen Verunreinigungen sowie

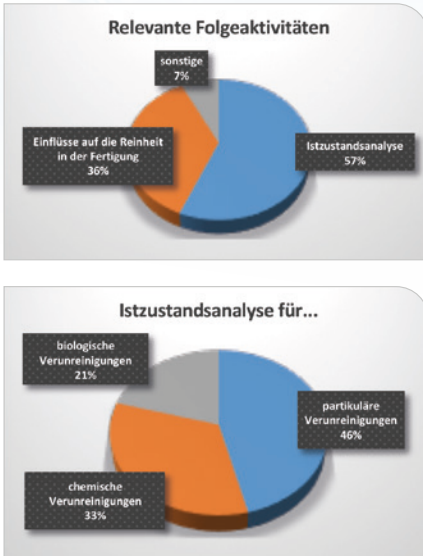


Abbildung 8: Relevante Folgeaktivitäten (oben) und Priorisierung der Verunreinigungen für eine Istzustandsanalyse (unten) (Quelle: Ergebnis der Veranstaltung »Die neue VDI 2083 Blatt 21: Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess«, 24. Jan, 2019, Fraunhofer IPA, Stuttgart).

der Ableitung von Akzeptanzkriterien liefert. Speziell für partikuläre Verunreinigungen wird ein Weg zur Methodenentwicklung und -validierung beschrieben.

Die Resonanz auf die VDI-Richtlinie im Rahmen einer Veranstaltung am 24. Jan. 2019 am Fraunhofer IPA in Stuttgart war sehr positiv. Ein Großteil der Teilnehmer sieht jedoch die Notwendigkeit einer weiteren Vertiefung des Themenfelds. Hierzu zählen Themenkomplexe wie eine Istzustandsanalyse aus Reinheitssicht und die Bestimmung der Einflüsse auf die Reinheit in der Fertigung. Bei der Istzustandsanalyse wird der größte Bedarf wiederum bei partikulären Verunreinigungen gesehen (Abb. 8).

Wie zur Erstellung der VDI 2083 Blatt 21 hat sich die Bearbeitung derartiger Fragestellungen im Rahmen eines offenen Industrieverbands bewährt, in dem sich die betroffenen Medizintechnikunternehmen sowie deren Zulieferer unter Leitung einer neutralen und unabhängigen Institution zusammenschließen. Der Start dieser Folgeaktivitäten ist für die Mitte des Jahres 2020 geplant.

HILFESTELLUNGEN AUS VDI 2083 BLATT 21 ZUR „REINHEIT VON MEDIZINPRODUKTEN IM HERSTELLUNGSPROZESS“

Die neue VDI 2083 Blatt 21 unterstützt prinzipiell bei folgenden Fragestellungen (Abb. 9):

1. Bestehen Reinheitsanforderungen für mein Medizinprodukt (normativer Teil)?
2. Wie kann der Reinheitszustand des Medizinprodukts in geeigneter Weise überprüft werden (informativer Anhang)?

Die Verdeutlichung beider Themen wird unterstützt durch eine Checkliste sowie deren Umsetzung in Form von Fallbeispielen (Abb. 10).

1. FESTLEGUNG VON AKZEPTANZKRITERIEN

Die Richtlinie beschreibt die Vorgehensweise zur Entscheidung der Notwendigkeit von Akzeptanzkriterien für kritische Verunreinigungen auf Basis eines risikobasierten Ansatzes. Dabei wird eine Strategie zur

Festlegung von Akzeptanzkriterien beschrieben, die aus unterschiedlichen Notwendigkeiten (z. B. medizinischen sowie technischen) resultieren können.

2. ABLEITUNG EINER PRÜFSTRATEGIE

Die Richtlinie gibt Informationen zur Auswahl von geeigneten Prüfverfahren, wobei zwischen unterschiedlichen Einsatzzwecken (z. B. Reinigungsvalidierung und Ursachenforschung) unterschieden wird, da hier unterschiedliche Anforderungen an das Prüfverfahren bestehen. Dabei werden biologische, chemische und partikuläre Verunreinigungen unterschieden.

Für partikuläre Verunreinigungen wird erstmalig eine allgemein anwendbare Vorgehensweise zur Extraktion und deren Überprüfung sowie die Konvention zu einer automatisierten Auswertmöglichkeit mit einem Mikroskopsystem beschrieben.

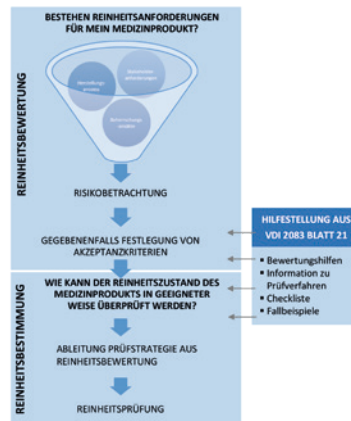


Abbildung 9: Vorgehensweise zur Reinheitsbewertung und -bestimmung nach VDI 2083 Blatt 21 (Quelle: Fraunhofer IPA).

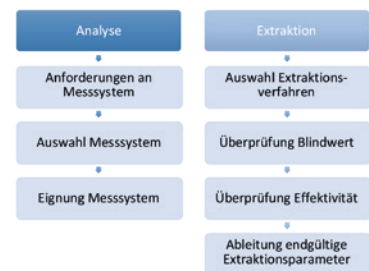


Abbildung 10: Vereinfachter Ablauf zur Methodenentwicklung und -validierung zur Bestimmung partikulärer Verunreinigungen (Quelle: Fraunhofer IPA).

Autoren: Yvonne Holzapfel und Guido Kreck, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart
Tobias Giering, CardioBridge GmbH, Hechingen

Literatur:

- [1] Verordnung (EU) 2017/745 des europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates
- [2] ISO 13485:2016-03 (2016-03): Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke, Berlin: Beuth Verlag
- [3] VDI 2083 Blatt 21 (2019-10): Reinraumtechnik – Reinheit von Medizinprodukten im Herstellungsprozess, Berlin: Beuth Verlag
- [4] Das RCP-System, 10F-REITAN CATHETER PUMP (10F-RCP) MIT CONSOLE, Gebrauchsanweisung & klinische Referenz, Dokumentennummer 100078-

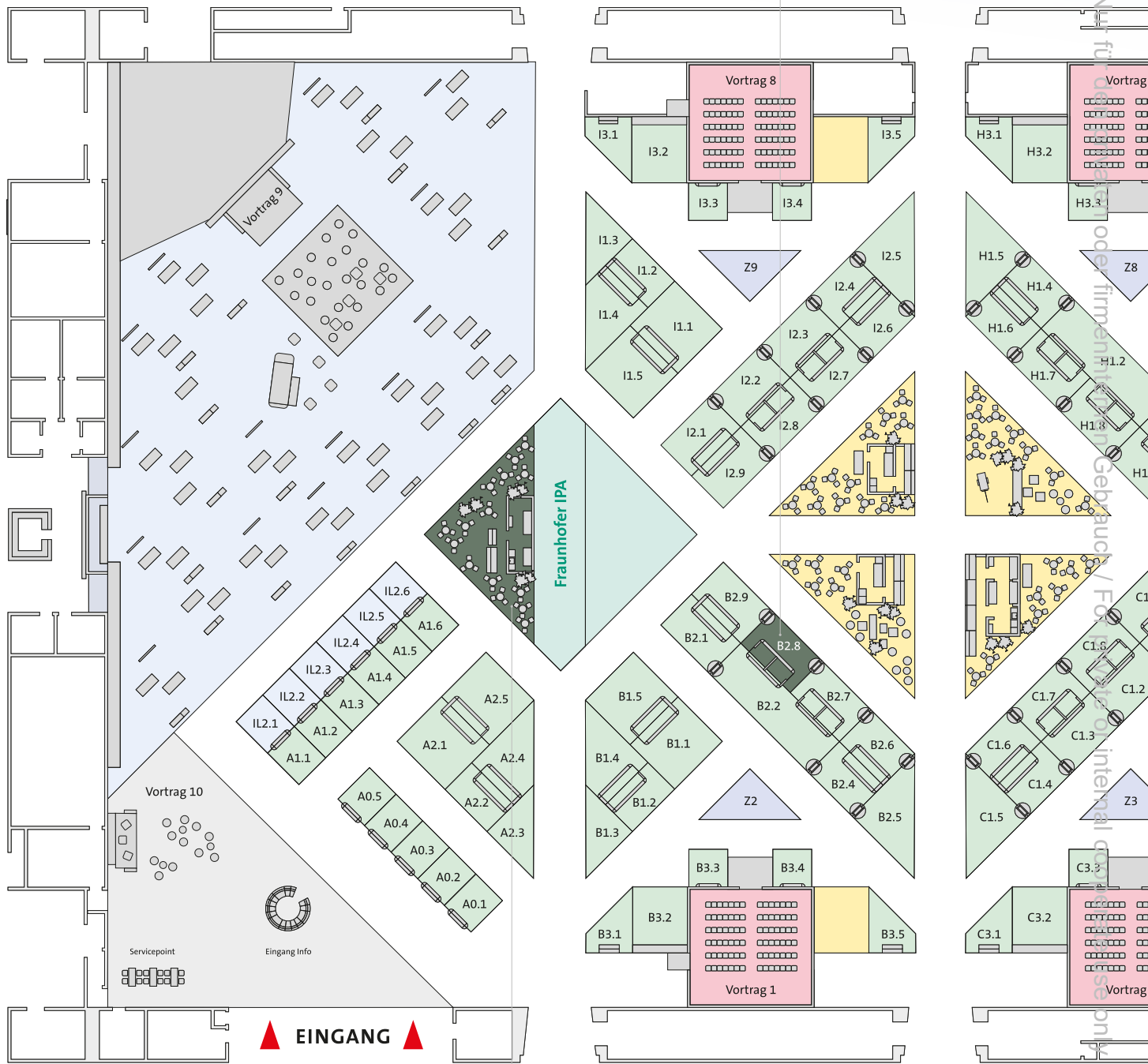
- [5] DIN EN ISO 12417-1 (2016-02): Kardiovaskuläre Implantate und extrakorporale Systeme – Vaskuläre Medizinprodukt-Arzneimittel-Kombinationsprodukte – Teil 1: Allgemeine Anforderungen, Berlin: Beuth Verlag
- [6] ISO 8536-4 (2010-10): Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung – Teil 4: Infusionsgeräte für Schwerkraftinfusionen zur einmaligen Verwendung, Berlin: Beuth Verlag
- [7] USP 41–NF 35 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018. Rockville: United States Pharmacopeial Convention
- [8] Ph. Eur. 9.0:2017 Europäisches Arzneibuch, 9. Ausgabe, Grundwerk 2017. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag

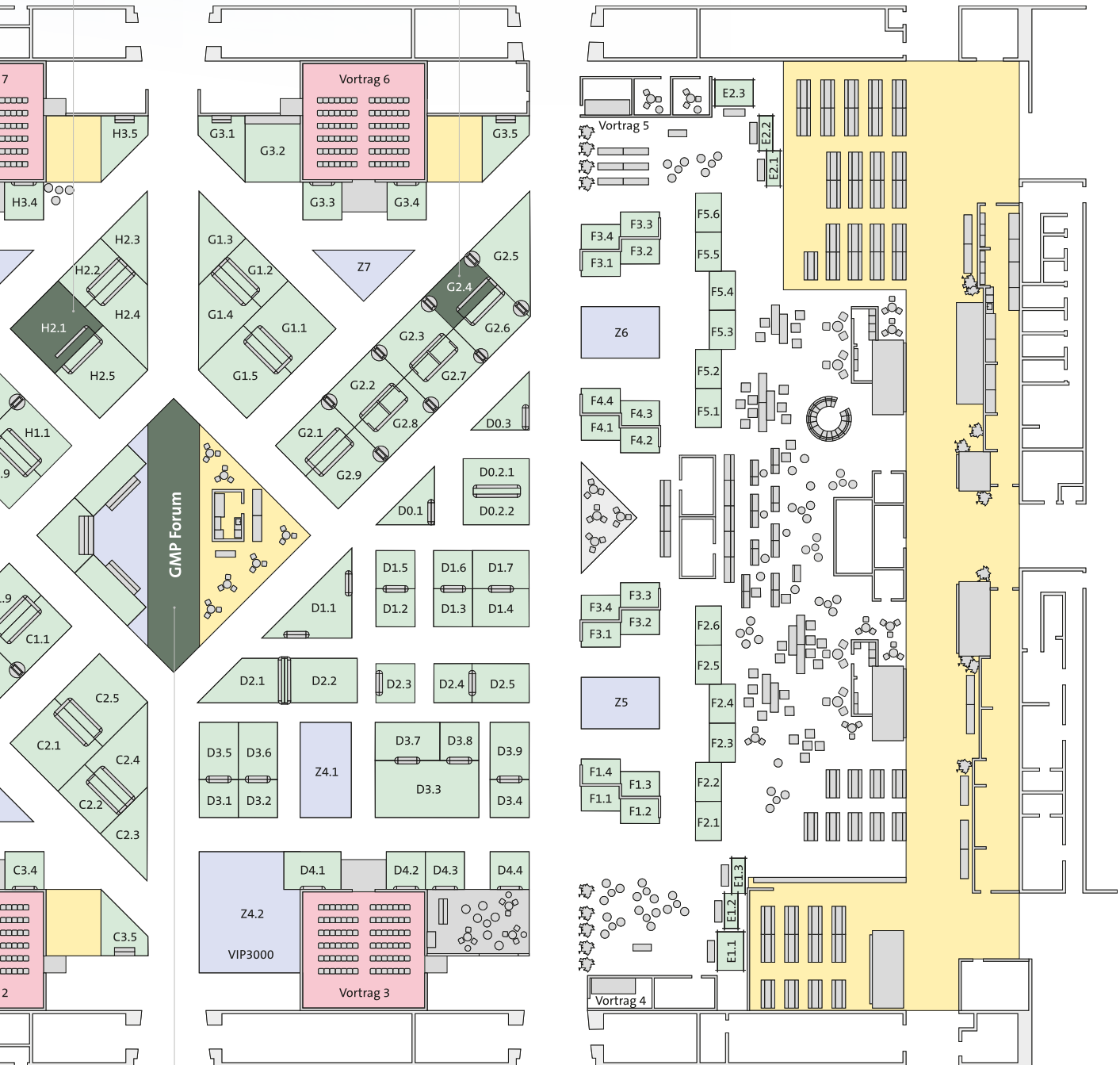
AUSSTELLER*

D2.5	ads-tec Industrial IT GmbH	D3.1	Lindner Reinraumtechnik GmbH
E1.1	AFC Air Filtration & Containment GmbH	D4.4	Lorenz Consult ZT GmbH
H1.4	AlSCO Berufskleidungs-Service GmbH		GMP-Verlag Peither AG
G1.2	Alsico High Tech N.V.	H3.2	MCRT GmbH
G1.3	Alsico High Tech N.V.	G2.6	Metall + Plastic GmbH
H2.3	bardusch GmbH & Co. KG	A1.6	Mettler-Toledo GmbH
C1.3	Becker Reinraumtechnik GmbH	B2.4	Michell Instruments GmbH
A0.2	Beckman Coulter GmbH	B2.9	Micronclean Ltd.
I1.3	Beratherm AG	C2.3	MIKROCLEAN GmbH
D1.4	BLOCK Technical AG	E1.4	MMM Münchener Medizin Mechanik GmbH
C2.2	Briem Steuerungstechnik GmbH	I2.4	Mühlberger GmbH
Z3	Briem Steuerungstechnik GmbH	I3.3	Negele Messtechnik GmbH
C1.7	BSR Ingenieur-Büro	B2.5	Neuberger Gebäudeautomation GmbH
I1.5	Bürkert Fluid Control Systems	D2.4	Niotronic Hard- & Software GmbH
B2.7	CAD Computer GmbH & Co. KG	C1.1	nora systems GmbH
D3.6	Camfil GmbH	A1.3	Novasina GmbH
H3.1	CCI - von Kahlden GmbH	D0.2.1	Nymi Inc.
B3.2	CCT Clean Control Tech Corp.	G2.6	OPTIMA pharma GmbH
D4.4	CeeVoy Solution GmbH	F5.3	Ortner Reinraumtechnik GmbH
G2.4	Chemengineering Group	F5.4	Ortner Reinraumtechnik GmbH
E2.4	Chemische Fabrik Dr. Weigert GmbH & Co. KG	H2.1	Pfennig Reinigungstechnik GmbH
F4.3	Cleangrad d.o.o.	G2.8	PFLITSCH GmbH & Co. KG
	CLEANROOM TECHNOLOGY	F2.3	Pharmatron AG
	CleanRoomNet	H3.4	Piepenbrock Dienstleistungen GmbH + Co.KG
D4.4	CLS Ingenieur GmbH	B3.3	PINK GmbH
D4.2	COMPREI Reinraum-Handel- und Schulungs GesmbH	G2.5	Pitzek GMP Consulting
H1.6	Condair GmbH	A1.2	PMT Partikel-Messtechnik GmbH
A0.1	Connectors Verbindungstechnik AG	G2.3	profi-con GmbH
B2.1	Contec		Provisis - Partner für Bildung und Beratung GmbH
A3.2	CRT Cleanroom-Technology GmbH		PTS Training Service
G1.5	CWS-boco Deutschland GmbH	D1.3	Puracore Cleanrooms
H1.2	Dastex Reinraumzubehör GmbH & Co. KG	G1.4	pure11 GmbH
D0.3	Dec Deutschland GmbH		reinraum online
H2.5	decontam GmbH	C1.8	Robert Bosch Packaging Technology GmbH
F4.1	DEHA Haan & Wittmer GmbH	B2.4	rotronic messgeräte gmbh
B2.6	DITTEL Engineering	D1.5	Rud. Otto Meyer Technik GmbH & Co. KG
C3.1	Dorfner GmbH & Co. KG	D4.3	Sauter Cumulus GmbH
D2.3	Drees & Sommer SE	A0.5	SCHMIDT Technology GmbH
	DRRI - Deutsches Reinrauminstitut e.V.	H1.8	Schülke & Mayr GmbH
I3.4	Dycem Ltd	F1.4	SCHÜRR Schuhvertrieb GmbH
H1.1	Ecolab	H2.2	SHIELD Scientific B.V.
	ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH	D3.3	Siemens AG
B3.4	Edelstahlbau Tannroda GmbH	F3.2	SIKA Dr. Siebert & Kühn GmbH & Co. KG
K3.1	Ellab GmbH	C1.6	SILITEX ESD INC
C1.5	ELPRO Messtechnik GmbH	G2.9	SKAN AG
D3.8	elva-tec Radeberger Reinraumsysteme GmbH	C1.3	SLKB GmbH
C1.9	Endress+Hauser Messtechnik GmbH+Co. KG	C1.4	Strubl GmbH & Co. KG
D1.7	ENICOS e.K engineering	F3.4	SUEZ
	EUROKEY Software GmbH	I1.2	SWAN Analytische Instrumente AG
C3.4	europascal GmbH	D0.2.1	Systec & Solutions GmbH
D2.2	Exyte Technology GmbH	I2.4	TECNO PLAST Industrietechnik GmbH
G2.1	F. & M. Lautenschläger GmbH & Co. KG	I2.6	Testo Industrial Services GmbH
D2.1	FISCHER Mess- und Regeltechnik GmbH	I2.6	Testo SE & Co. KGaA
	Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA	D4.1	Trespa International BV
D3.2	Friedrich Sailer GmbH	C1.4	TUV SÜD Industrie Service GmbH
B2.7	G. Luft Mess- und Regeltechnik GmbH	E2.1	Ul. Lapp GmbH
G2.5	gat Gesellschaft für Automatisierungstechnik mbH	H1.9	Vaisala Oyj
D1.2	gempex GmbH	D1.6	vali.sys gmbH
A1.7	GEMÜ Gebr. Müller Apparatebau GmbH & Co. KG	D4.4	VALTEC GmbH
D3.5	Gerflor Mipolam GmbH	C2.4	Viessmann Technologies GmbH
D1.1	Getinge Deutschland GmbH	C2.5	Viessmann Technologies GmbH
B1.3	gmp-experts GmbH	D4.4	VIP 3000 e.V.
D1.7	Hermann WALDNER GmbH & Co. KG	B2.2	VWR International GmbH
G2.7	HET Filter GmbH	Z2	VWR International GmbH
	Human.technology Styria GmbH	D3.7	Weiss Klimatechnik GmbH
Z9	Hydroflex Group GmbH	I2.8	Wellmann Anlagentechnik GmbH
I2.3	Hydroflex Group GmbH	D0.1	WKA Alexander Wiegand SE & Co. KG
	Hygienic Design Weihenstephan		Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA
Z7	IAB Reinraum-Produkte GmbH	H1.7	Wilhelm Werner GmbH - Reinstwassertechnik
G3.3	IAB Reinraum-Produkte GmbH	C3.3	WZB gGmbH
D0.2.2	Infraserv GmbH & Co. Höchst KG	D3.4	ZAUNER Anlagentechnik GmbH
A2.3	Ingenieurbüro & Reinraumservice Egon Buchta GmbH	F6.1	ZETA GmbH
I2.7	Intertechnik Elze GmbH & Co. KG	F2.5	Particle Measuring Systems
	ISPE - International Society for Pharmaceutical Engineering D/A/CH e.V.	G3.1	Labor- und Reinraumtechnik Arnsdorf GmbH
H3.3	JUNG GUMMITTECHNIK GmbH	F2.2	Pharmaplan GmbH
D4.1	KEMMLIT-Bauelemente GmbH	F5.5	USF Water Purification GmbH
A1.1	Kingspan Cleanroom Systems	F5.6	USF Water Purification GmbH
	KIT Innovation HUB	I2.1	Angst+Pfister AG
C1.3	Klima Becker Full Service GmbH	F4.4	VTU Engineering GmbH
B3.1	Krahn GmbH	D3.8	TROX GmbH
I2.9	KWP Kunststoff-Werk-Plur GmbH & Co. KG		Gründer-Institut der Hochschule Heidelberg
B2.8	Letzner Pharmawasseraufbereitung GmbH		

*Stand: 15.11.2019

HALLENPLAN*





CLEAN
ROOM
AND
PROCESSES

LOUNGES **CLEANROOM** PROCESSES

28.- 30. Januar 2020 · Messe Karlsruhe

Mit dem Code
CRPRO2020 kostenlos
als Besucher dabei!

Reine Räume
Reine Prozesse
Digitalisierung
Künstliche Intelligenz
Nachhaltigkeit im Bau
Industrie 4.0
Kritische Infrastruktur
www.expo-lounges.de

Mit freundlicher Unterstützung von



CRPRO2020

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

CLEAN
ROOM
AND
PROCESSES



LOUNGES CLEANROOM PROCESSES

28.- 30. Januar 2020 · Messe Karlsruhe

Sichern Sie sich Ihre kostenlose Teilnahme als Besucher der Lounges 2020 in Karlsruhe

Ihre Registrierung mit dem Code **CRPRO2020** ermöglicht Ihnen die kostenlose Teilnahme an den Vorträgen und Aktionen sowie den Besuch der Ausstellung an allen drei Tagen.

Eine vorherige Online-Registrierung als Besucher auf www.expo-lounges.de ist Voraussetzung für die Teilnahme und die Nutzung aller Kommunikationsmittel.



CRPRO2020

EINLADUNG

LOUNGES CLEANROOM PROCESSES
28.- 30. Januar 2020 · M

EINLADUNG

LOUNGES CLEANROOM PROCESSES
28.- 30. Januar 2020 · Messe Karlsruhe

Registrieren Sie sich mit
nebenstehendem Code für
Ihren kostenlosen Besuch!

Diese Einladungskarte berechtigt
nicht zum direkten Zutritt.
Bitte registrieren Sie sich online,
um Ihr Besucherticket zu erhalten.

www.expo-lounges.de

News Update

CRPRO2020

Registrierungscode

CRPRO2020

Registrierungscode

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal cooperative use only

www.expo-lounges.de