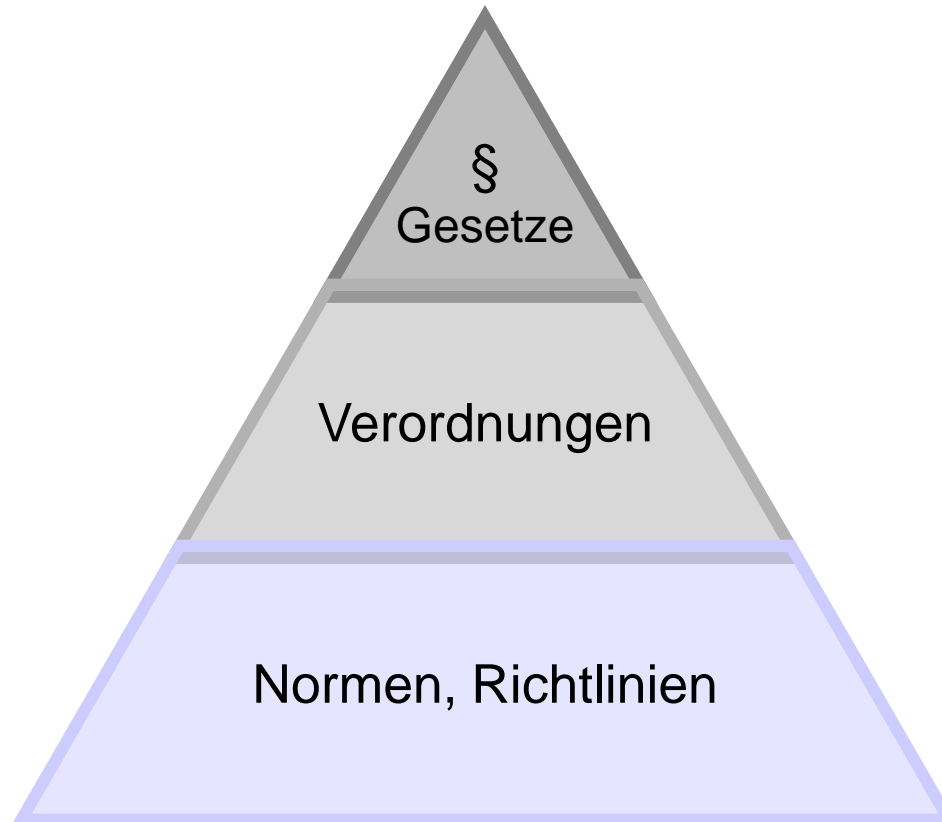




Inhaltsverzeichnis Normen und Richtlinien

- Verbindlichkeiten (3)
- Normenübersicht (4 und 5)
- VDI 2083 (6 bis 16)
- DIN EN ISO 14644 (17 und 18)
- Vergleich Themen ISO 14644 und VDI 2083 (19)
- DIN EN 1822 (20)
- EU-GMP Richtlinien (21 bis 31)
- FDA (32)
- SEMI (33 bis 37)

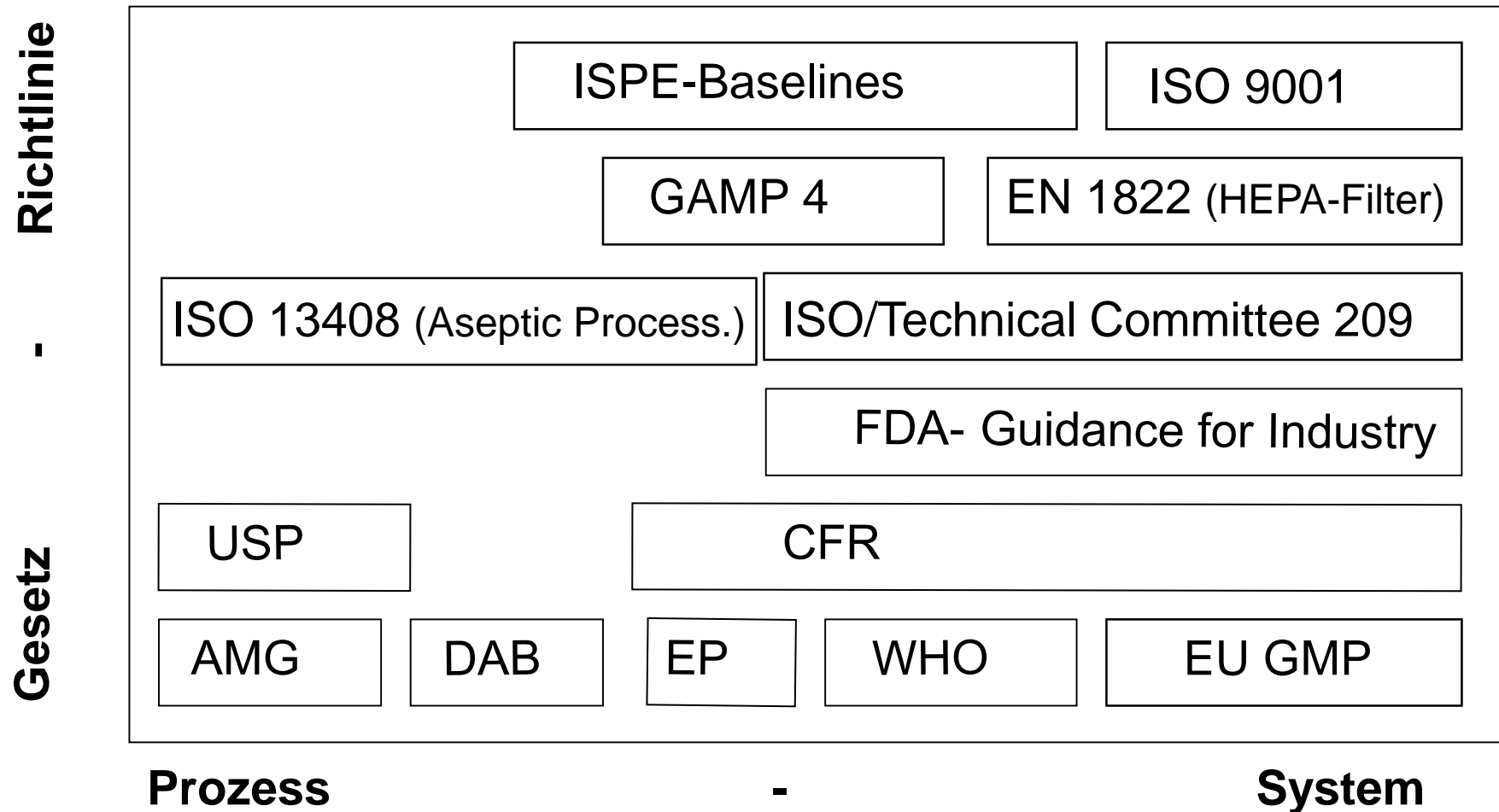
Verbindlichkeiten



Die wichtigsten Normen in der Reinraumtechnik

- **DIN ISO EN 14644**
Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche
- **VDI 2083**
Reinraumtechnik
- **Richtlinie 2003/94 EG**
mit
 - EG-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis
Teil 1 Arzneimittel
Teil 2 Wirkstoffe
und Anhängen insbesondere Annex 1 und 15
- **Guidance for Industry**
Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing
Current Good Manufacturing Practice (cGMP)
U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
September 2004
- **SEMI Standards**

Regelwerke für Prozesse und Anlagen der Pharmazie

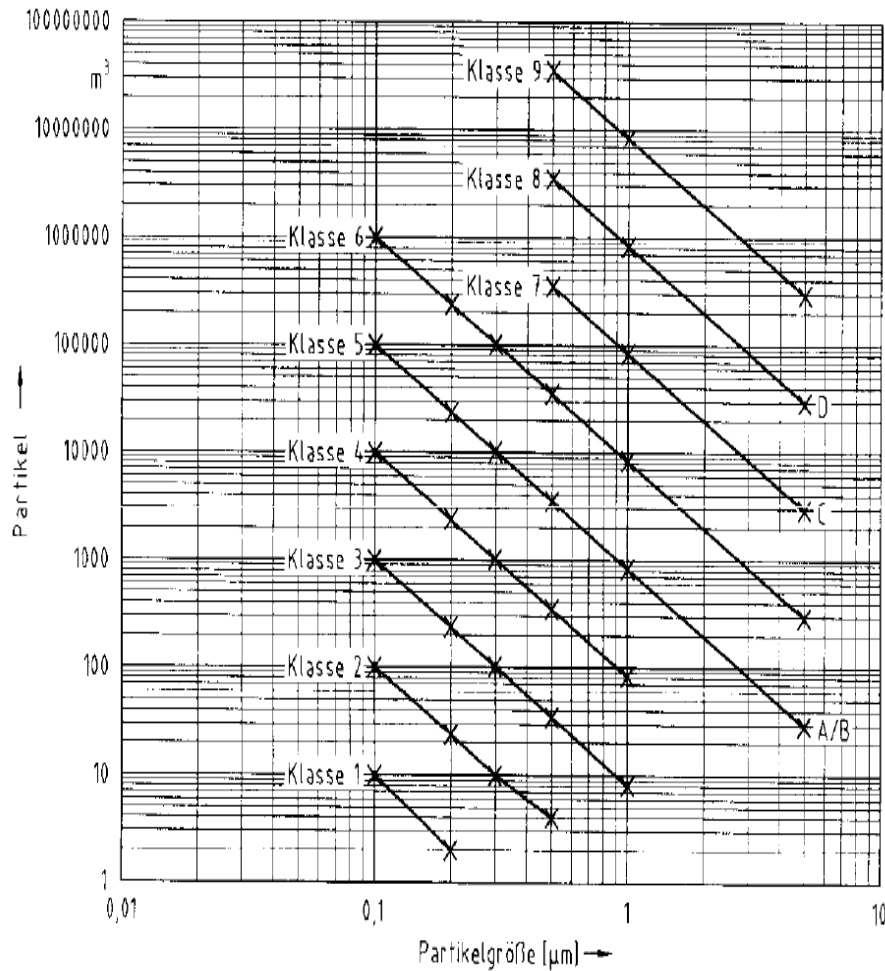


VDI 2083 Reinraumtechnik

Status der VDI 2083 Reinraumtechnik

Blatt	Untertitel	Status	Jahr
Blatt 1	Partikelreinheitsklassen der Luft	Richtlinie	Jan 2013
Blatt 3	Messtechnik in der Reinraumluf	Richtlinie	Juli 2005
Blatt 3.1	Messtechnik in der Reinraumluf - Monitoring	Richtlinie	Juni 2012
Blatt 4.1	Planung, Bau und Erstinbetriebnahme von Reinräumen	Richtlinie	Okt. 2006
Blatt 4.2	Energieeffizienz	Richtlinie	Apr. 2011
Blatt 5.1	Betrieb von Reinräumen	Richtlinie	Sep. 2007
Blatt 5.2	Betrieb von Reinräumen, Dekontamination von Mehrweg-Reinraumkleidung	Richtlinie	Okt. 2008
Blatt 7	Reinstmedien- Qualität, Bereitstellung, Verteilung	Entwurf	Okt 2013
Blatt 8.1	Molekulare Verunreinigung der Reinraumluf (AMC)	Richtlinie	Juli. 2009
Blatt 9.1	Reinheitstauglichkeit und Oberflächenreinheit	Richtlinie	Dez. 2006
Blatt 11	Qualitätssicherung	Richtlinie	Jan. 2008
Blatt 12	Sicherheits- und Umweltschutzaspekte	Richtlinie	Jan. 2000
Blatt 13.1	Qualität, Erzeugung und Verteilung von Reinstwasser - Grundlagen	Richtlinie	Jan. 2009
Blatt 13.2	– Mikroelektronik und andere technische Anwendungen	Richtlinie	Jan. 2009
Blatt 13.3	– Pharmazie und anderer Life-Science-Anwendungen	Richtlinie	Okt. 2010
Blatt 15	Personal am reinen Arbeitsplatz	Richtlinie	April 2007
Blatt 16.1	Barriersysteme (Isolatoren, Mini-Environments, Reinraummodule) –Wirksamkeit und Zertifizierung	Richtlinie	Aug. 2010
Blatt 17	Reinraumtechnik - Reinheitstauglichkeit von Werkstoffen		Juni 2013
Blatt 18	Biokontaminationskontrolle	Richtlinie	Jan. 2012

VDI 2083 Blatt 1 Partikelreinheitsklassen der Luft



Quelle: VDI 2083 Blatt 1

- Blatt 1 der VDI 2083 legt die Klassifizierungsgrade für die Partikelreinheit der Luft in Reineräumen und in Reinen Bereichen fest.
- Es werden Prüfverfahren sowie Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Luftgetragenen Partikeln festgelegt.

VDI 2083 Blatt 3 – Messtechnik in der Reinraumlufte

Tabelle 1. Empfohlene Prüfungen für die Anlage

Prüfungen	Bereitstellung (as built)	Leerlauf (at rest)	Fertigung (In operation)	Routinekontrolle	Laufende Überwachung
Sichtprüfung	X	X	X	X	
Luftgeschwindigkeit/Luftvolumenstrom	X			X	(X)
Leckprüfung am eingebauten Filtersystem	X			X	
Dichtigkeit Reinraumbereich	X				
Druckverlust am Luftfilter	(X) ¹⁾			X	
Druckdifferenz zwischen Räumen	X		X	X	X
Luftströmungsrichtung	X		X		(X)
Klassifizierung der Luftreinheit	X	X	X ³⁾	X	(X)
Ultrafeine Partikel und Makropartikel			X ⁴⁾		
Partikelablagerung			X ⁴⁾		
Erholzeit ²⁾⁴⁾	X	(X)			
Temperatur und relative Feuchte	X		X	X	
Beleuchtungsstärke	X		X		
Schalldruckpegel	X		X		
Ionisationssystem		X	X ³⁾		

ANMERKUNG Die empfohlenen Prüfungen werden nicht in der Reihenfolge ihrer Wichtigkeit, sondern der Reihenfolge der Ausführung aufgeführt. Die Prüfungsabfolge kann auf den Anforderungen eines speziellen Schriftstücks oder einer Vereinbarung zwischen Anwendern und Lieferanten basieren.

¹⁾ Messung kann durch Übernahme der Herstellerangabe ersetzt werden.

²⁾ Messungen können Kontamination verursachen. Jedoch wird durch Einbauten und Equipment die Strömungssituation teilweise erheblich verändert.

³⁾ Messung zur Klassifizierung und Überwachung

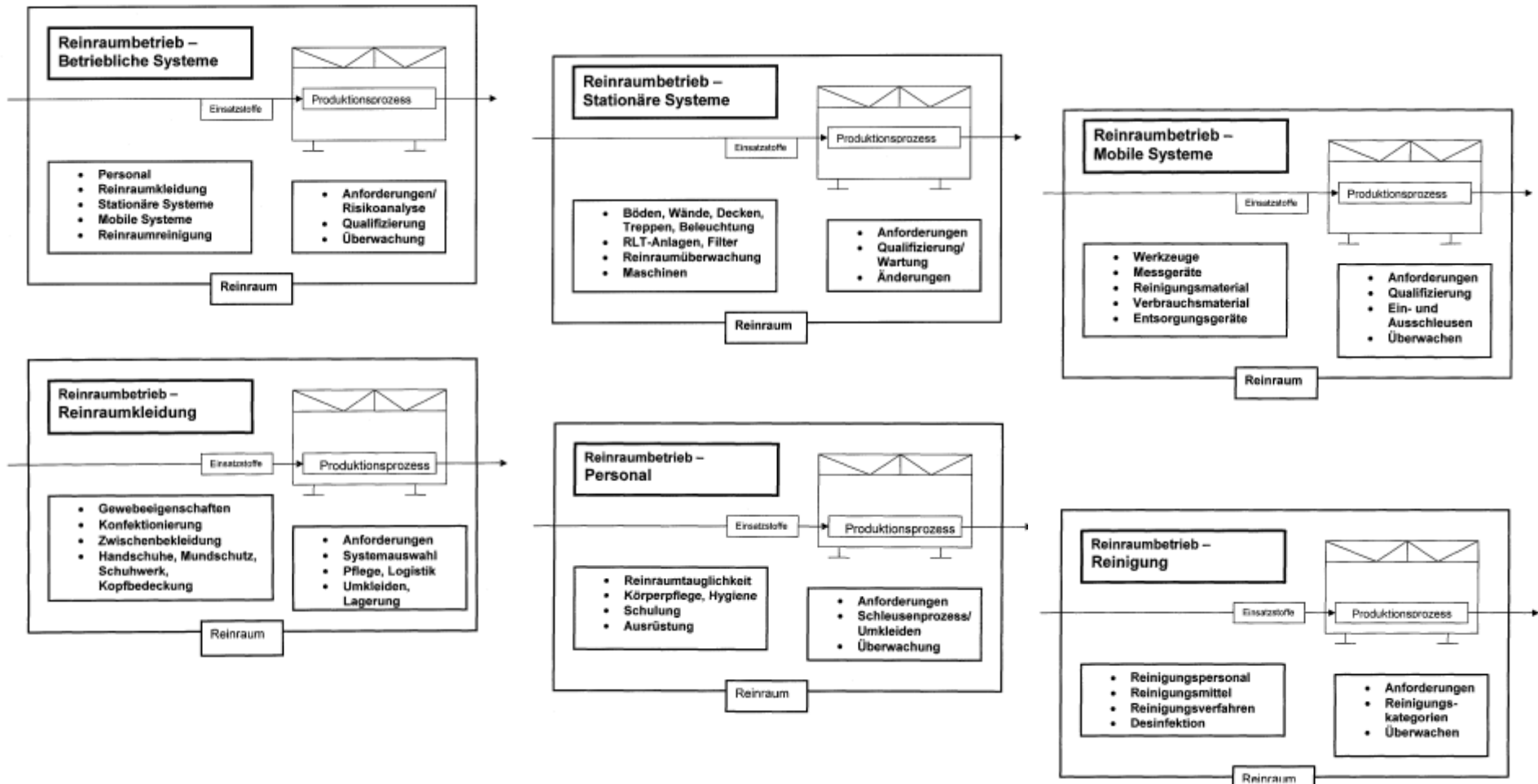
⁴⁾ in Räumen mit turbulenter Mischströmung

- visuelle Inspektion der Räume /Einbauteile
- Dichtsitz- u. Integritätstest von Schwebstoff-filterdurchlässe
- Nachweis der Zuluft- Raumluftwechsels
- Nachweis von Differenzdrücken und Strömungsrichtung zwischen Reinheitszonen
- Strömungsvisualisierung an kritischen Raumpositionen
- Nachweis der Reinheitsklasse bezgl. Partikel und Mikroorganismen
- Nachweis der Lufttemperatur und relativen Luftfeuchte
- Bestimmung der Erholzeit
- Schalldruckpegel
- Beleuchtungsstärke

VDI 2083 Blatt 4.1 – Planung, Bau und Erstinbetriebnahme von Reinräumen

Planungsschritt	Internationale Begriffe	Beschreibung möglicher Leistungen	Abschnitt
Anforderungen Grundlagen-Ermittlung	URS (User Requirements Specification)	Zielsetzungen und Anforderungskatalog	4.1, 4.2
Vorplanung	Pre-basic engineering Preliminary planning Preliminary design	Studien zum Standort, Wirtschaftlichkeit, Verfahren, Risikobetrachtung	5.1
Konzeptplanung (Entwurfsplanung)	Basic engineering Basic design	Konzept mit erster Grob-Kostenschätzung, Risikoanalyse (DQ)	5.2
Feinplanung	Planning local authority Documentation Detail engineering	Ausarbeiten der benötigten behördlichen Antragsunterlagen und Kostenermittlung (z. B. $\pm 10\%$) sowie Wirtschaftlichkeitsrech- nung, vertiefte Risikoanalyse (DQ)	5.3
Ausführungsplanung	Final engineering Final design	Detaillierte Unterlagen, die für die Realisie- rung aller Gewerke erforderlich sind. Spezifi- zierung, Terminierung und Kostenkontrolle, Leistungsverzeichnis (DQ)	5.4
Ausführung Bau und Montage	Construction	Montageplanung und Montage nach freige- gebenen Zeichnungen und Spezifikationen. Parallel Durchführung der Ausführungsquali- fizierung (IQ)	6.1
Erst-Inbetriebnahme (Abnahme)	Start-up Commissioning	Prüfung aller Komponenten auf Funktions- tüchtigkeit (protokollierter Funktionstest). Durchführung der Funktionsqualifizierung (QQ, FQ) und Abnahme	6.2

VDI 2083 Blatt 5.1 – Betrieb von Reinräumen



VDI 2083 Blatt 7 – Reinheit von Prozessmedien

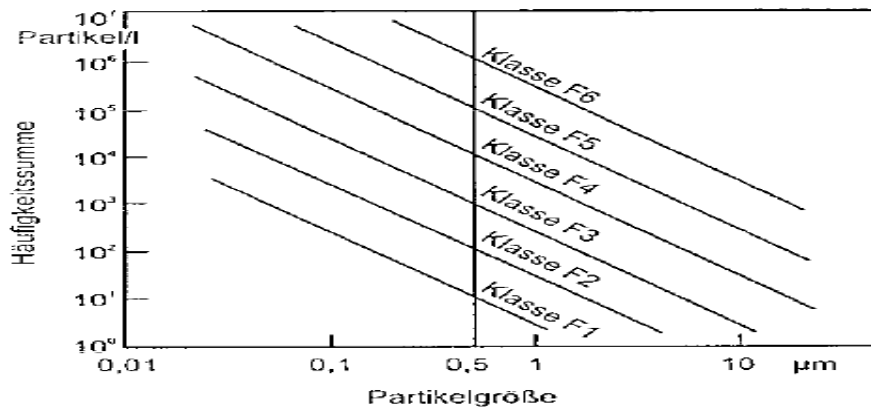


Bild 1: Grenzkurven für die Klassifizierung von Flüssigkeiten

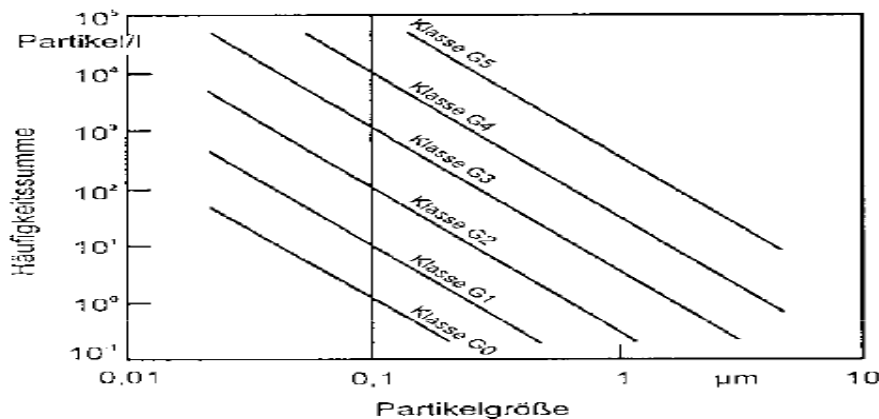


Bild 2: Grenzkurven für die Klassifizierung von Gasen

- Bewertung des Einfluß der partikulärer Kontamination auf Prozessmedien.
- Ausgangsstoffe, Behälter, Anlagen und Stoffe werden hinsichtlich vorgeschriebener Grenzwerte qualifiziert.
- Über die Reinheit flüssiger und gasförmiger Ausgangsstoffe hinaus, ist diese Klassifizierung auch auf das gesamte System, d.h. unter Einbeziehung der Partikelfreisetzung von Anlagen anzuwenden.

VDI 2083 Blatt 9.1 – Reinheitstauglichkeit und Oberflächenreinheit

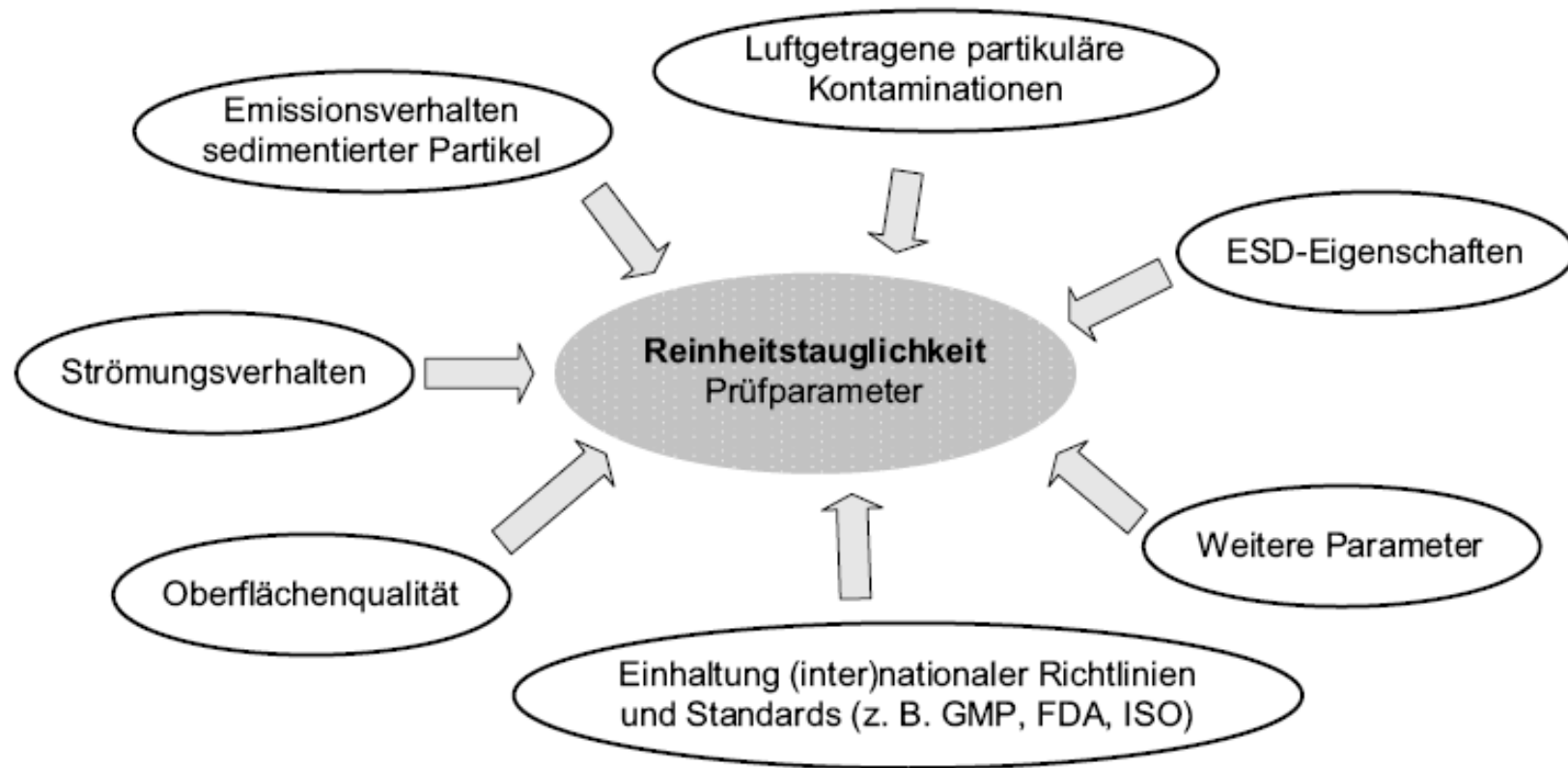
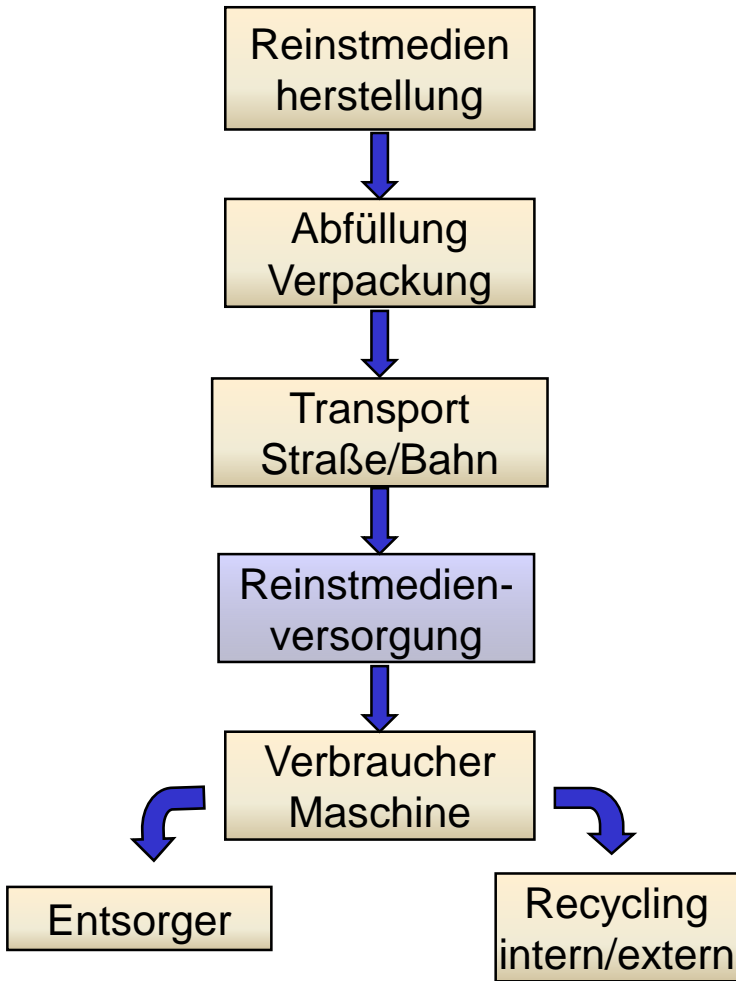


Bild 2. Parameter der Reinheitstauglichkeitsprüfung

Ziel der Reinraumtauglichkeitsuntersuchungen:

Die Eignung von Betriebsmitteln und raumluftechnischen Komponenten für den Einsatz in Räumen, deren Luftreinheit und andere Parameter anhand von technischen Regeln beurteilt werden, festzustellen.

VDI 2083 Blatt 10 – Reinstmedien- Versorgungssysteme



Beschränkt auf
Gase

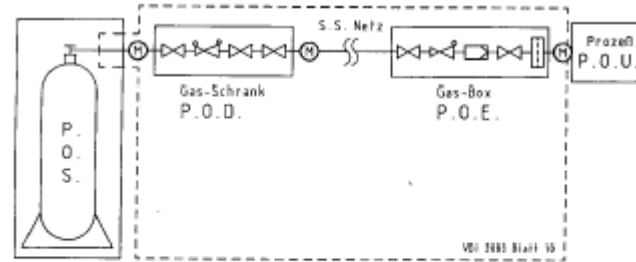


Bild 3: Schema eines Reinstgas-Versorgungssystems mit Angabe des Anwendungsbereiches der VDI 2083 Blatt 10

und Chemikalien

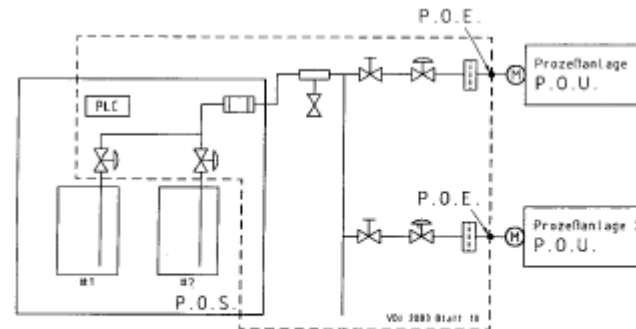
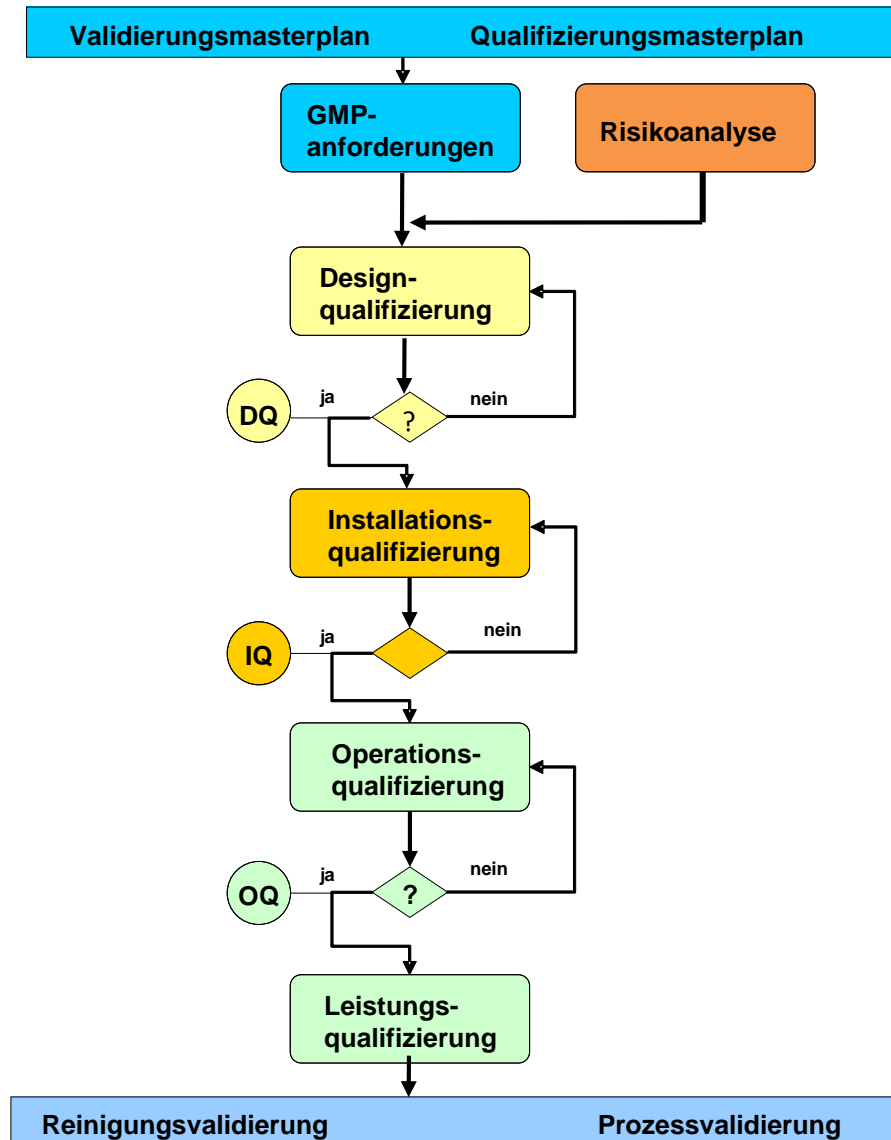
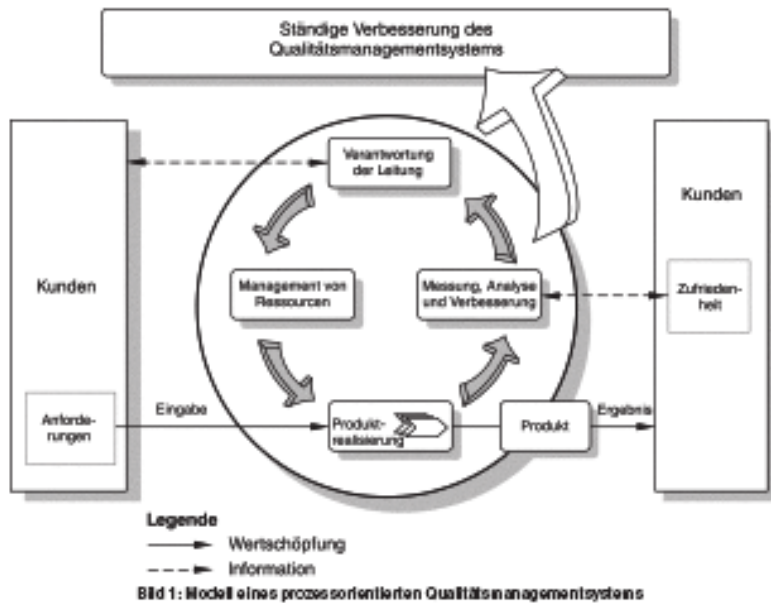


Bild 2: Schema eines Reinstchemikalien-Versorgungssystems mit Angabe des Anwendungsbereiches der VDI 2083 Blatt 10

Behandelt:
Planungskriterien
Materialien
Komponenten
Montage
Abnahme
Betrieb

VDI 2083 Blatt 11 – Qualitätssicherung

ausgerichtet an
ISO 9001-2000



VDI 2083 Blatt 15 – Personal am reinen Arbeitsplatz

Bekleidung

Auswahlkriterien für Reinraumpersonal

Schulung

- Ziele:
 - Qualitätsverbesserung bei Reinraum-Personalschulungen
 - Ausrichtung der Reinraumschulung nach nationalen (VDI) u. internationalen (ISO) Regelwerk
- Merkmale:
 - Wiederholung der Reinraumschulung alle 1-2 Jahre
 - Erteilung und Verwaltung aller Zertifikate
 - Erfolgskontrollen
 - Abstufung nach Anforderungsprofil (Basis- und Fachkompetenz)



Verhalten am reinen Arbeitsplatz

DIN EN ISO 14644

Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche

Status der ISO 14644 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche
(Cleanrooms and associated controlled environments)

Blatt / Teil	Untertitel	Status	Jahr
ISO 14644-1	Klassifizierung der Luftreinheit	ISO-Norm	1999
ISO 14644-2	Festlegungen zur Prüfung und Überwachung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung mit ISO 14644-1	ISO-Norm	2000
ISO 14644-3	Messtechnik und Prüfverfahren	ISO-Norm	2005
ISO 14644-4	Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme	ISO-Norm	2001
ISO 14644-5	Betrieb	ISO-Norm	2004
ISO 14644-6	Begriffe	ISO-Norm	2007
ISO 14644-7	SD-Module (Reinlufthauben, Handschuhboxen, Isolatoren und Mini-Environments)	ISO-Norm	2004
ISO 14644-8	Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Chemikalienkonzentration	ISO-Norm	2013
ISO 14644-10	Klassifizierung der chemischen Oberflächenreinheit	ISO-Norm	2013
ISO 14644-10	Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Nanopartikelkonzentration	Entwurf	2013

Vergleich der Themen EN ISO 14644 – VDI 2083

ISO 14644-1 Klassifizierung der Luftreinheit
Detaillierte Angaben zu Probenahmevolumen,
Verkürzung der Messzeit

-

VDI 2083 Blatt 1 Partikelreinheitsklassen der Luft

ISO 14644-3 Messtechnik und Prüfverfahren

-

VDI 2083 Blatt 3 Messtechnik in der Reinraumluft

ISO 14644-4 Planung, Ausführung und Erstinbetriebnahme

-

VDI 2083 Blatt 4.1 Planung, Bau und Erstinbetriebnahme

ISO 14644-5 Betrieb

-

VDI 2083 Blatt 5.1 Betrieb von Reinräumen

DIN EN 1822: Schwebstofffilter (Januar 2011)

- Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung
- Teil 2: Aerosolerzeugung, Messgeräte, Partikelzählstatistik
- Teil 3: Prüfung des planen Filtermediums
- Teil 4: Leckprüfung des Filterelementes (Scan-Verfahren)
- Teil 5: Abscheidegradprüfung des Filterelementes

EU-GMP - Good Manufacturing Practice

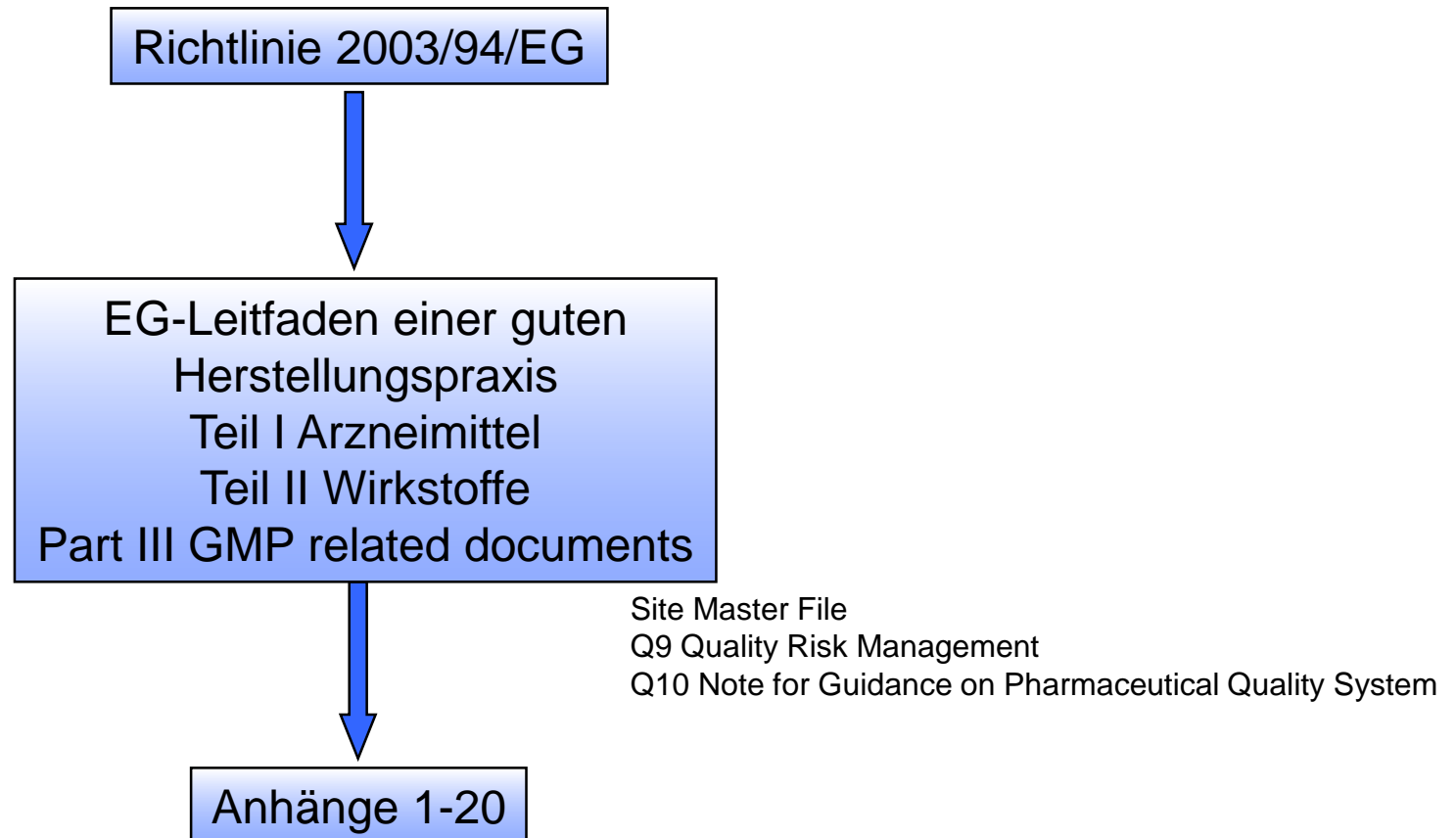
GMP-Richtlinie

RICHTLINIE 2003/94/EG DER KOMMISSION

vom 8. Oktober 2003

**zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten
Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur
Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate**

Struktur des EU GMP



Richtlinie 2003/94/EG

Die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis befassen sich hauptsächlich mit

- dem Personal,
- den Räumlichkeiten und der Ausrüstung,
- der Dokumentation,
- der Produktion,
- der Qualitätskontrolle,
- der Auftragsherstellung,
- den Beanstandungen
- dem Produktrückruf
- den Selbstinspektionen

Personal

- sachkundiges und qualifiziertes Personal
- Organisationsschema
- Arbeitsplatzbeschreibungen
- ausreichende Befugnisse des Personals
- Schulung der Mitarbeiter zu Anfang und fortlaufend
- Hygieneprogramme mit Vorschriften
 - hygienisches Verhalten
 - Bekleidung
 - Ärztliche Untersuchung
 - Essen, Trinken, Rauchen, Aufbewahrung von Speisen im Produktionsbereich und im Lagerbereich verboten

Räumlichkeiten und Ausrüstung

Spezielle Anforderungen

- Produktionsfluss berücksichtigen
- Zugangskontrolle
- Ausreichende Arbeits- und Lagerflächen
- Gute Belüftung
- Sorgfältige Instandhaltung
- Eindringen von Insekten und Tieren verhindern
- Flächen glatt, frei von Rissen und Fugen, keine Abgabe von Partikel, leicht zu reinigen und zu desinfizieren
- Aufenthaltsräume getrennt von anderen Bereichen
- Toiletten nicht in direkter Verbindung mit Produktion und Lagerung
- Separate Wägeräume, Staubabsaugung

Liste der Anhänge zum Leitfaden

1. Herstellung steriler Arzneimittel
2. Herstellung von biologischen Arzneimitteln zur Anwendung beim Menschen
3. Herstellung von Radiopharmaka
4. Herstellung von Tierarzneimitteln außer immunologischer Tierarzneimitteln
5. Herstellung immunologischer Tierarzneimitteln
6. Herstellung medizinischer Gase
7. Herstellung pflanzlicher Arzneimittel
8. Probennahme von Ausgangstoffen und Verpackungsmaterialien
9. Herstellung von Liquida, Cremes und Salben
10. Herstellung von Aerosolpräparaten in Sprühflaschen mit vorgegebener Dosierungsrichtung zur Inhalation
11. Computergestützte Systeme
12. Herstellung von Arzneimittel unter Verwendung ionisierter Strahlen

Liste der Anhänge zum Leitfaden

13. Herstellung von klinischen Prüfpräparaten
14. Herstellung von Erzeugnissen aus menschlichem Blut oder Blutplasma
15. Qualifizierung und Validierung
16. Zertifizierung durch eine sachkundige Person und Chargenfreigabe
17. parametrische Freigabe
18. GMP für Wirkstoffe, **inzwischen Leitfaden der guten Herstellungspraxis Teil II**
19. Rückstellmuster von Ausgangsstoffen, Packmitteln und Fertigarzneimitteln
20. Qualitäts-Risikomanagement (Juli 2008)

Ergänzende Leitlinien Anhang 1

für die Herstellung steriler Arzneimittel

Maximal zulässige Partikelzahl pro m³ Luft

Reinraumklasse	Ruhezustand / at rest		Fertigung / in operation	
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A (ISO 5 at rest)	3520 (100)	20	3520 (100)	20
B (ISO 5 at rest)	3520 (100)	29	352.000 (10.000)	2.900
C (ISO 7 at rest)	352.000 (10.000)	2.900	3.520.000 (100.000)	29.000
D (ISO 8 at rest)	3.520.000 (100.000)	29.000	nicht festgelegt	nicht festgelegt

Empfohlene Grenzwerte KBE (KolonieBildende Einheiten)

Reinraumklasse	Luftkeime KBE/m ³	Sedimentationsplatte Ø 90 mm KBE/4h	Kontaktplatte Ø 55 mm KBE	Handhuh- abklatsch 5 Finger KBE
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Vergleich der Reinheitsklassen ISO 14644 und EU-GMP

Partikelreinheitsklassen nach VDI 2083 bzw. DIN-ISO 14644-1

Klasse	Partikelgröße					
	≥ 0,1	≥ 0,2	≥ 0,3	≥ 0,5	≥ 1,0	≥ 5,0
1	10	2	k. F.	k. F.	k. F.	k. F.
2	100	24	10	4	k. F.	k. F.
3	1.000	237	102	35	8	k. F.
4	10.000	2.370	1.020	352	83	k. F.
5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
7	k. F.	k. F.	k. F.	352.000	83.200	2.930
8	k. F.	k. F.	k. F.	3.520.000	832.000	29.300
9	k. F.	k. F.	k. F.	35.200.000	8.320.000	293.000

A/B	ISO 4.8/5
C	ISO 7
D	ISO 8

Partikelreinheitsklassen nach EU-GMP Annex 1

GMP	at rest		in operation	
	≥ 0,5	≥ 5,0	≥ 0,5	≥ 5,0
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	k. F.	k. F.

Ergänzende Leitlinien Anhang 1

für die Herstellung steriler Arzneimittel

Welche Reinheitsklassen für welche Tätigkeiten (Beispiel)

Klassifizierung	EU-GMP	FDA	Aktivitäten
Reinheitsklasse	Zone A	Critical	Abfüllung von aseptischen Produkten, Abfüllung offener Ampullen und Flaschen
Reinheitsklasse	Zone B	-	Umgebung von A, Transfer von aseptischen Produkten in geschlossenen Systemen
Reinheitsklasse	Zone C	Controlled	Zubereitung und Abfüllung von finalsterilisierbaren Produkten, Zubereitung von sterilfiltrierbaren Produkten, Isolatoren-Umgebung
Reinheitsklasse	Zone D	-	Herstellbereich ohne offenes Produkt, Primärverpackungsbereich für Arzneimittel im geschlossenen Behälter, Komponenten nach dem Waschen
Betriebsbereich	Zone -	-	Nicht-Herstellbereich (Labors, Administration, Technik, Werkstätten, Lager, etc.)

EG-GMP Anhang 15: Qualifizierung und Validierung

- **Planung einer Validierung:**
 - Erstellung eines Validierungsmasterplan (VMP)
- **Dokumentation:**
 - schriftliche Anweisung, aus der die Durchführung der Qualifizierung und Validierung hervorgeht
- **Qualifizierung:**
 - Designqualifizierung (DQ), Installationsqualifizierung (IQ), Funktionsqualifizierung (OQ), und Leistungsqualifizierung (PQ)
- **Prozessvalidierung**
- **Reinigungsvalidierung**
- **Änderungskontrolle**
- **Revalidierung**

FDA – U.S. Food and Drug Administration

- Behörde, deren Aufgabe es ist, die US-Gesetzgebung für Lebensmittel, Medikamente und Kosmetika durchzusetzen und dadurch den amerikanischen Verbraucher zu schützen.
- Die FDA überwacht Herstellung, Import, Transport, Lagerung und Verkauf dieser Produkte bei etwa 98.000 unter FDA-Aufsicht stehenden Unternehmen allein in den Vereinigten Staaten und mehreren tausend internationalen Unternehmen, die in den USA geschäftlich aktiv sind.

SEMI – Semiconductor Equipment and Materials International

SEMI ist ein internationaler Branchenverband führender Halbleiterhersteller, Equipmenthersteller und Zulieferer der auch eine große Anzahl von Richtlinien herausgegeben hat.

Spezifische Richtlinien für die Halbleiterindustrie.

Inzwischen auch ausgedehnt auf Flachbildschirmherstellung und Solarmodule.

SEMI – Items

- 300 mm Carriers and Physical Interfaces
- Automated Material Handling Systems
- Automated Test Equipment
- Ball Grid Arrays
- Chemical and Gas Distribution Systems
- Chemical and Gas General Specifications
- Chemical and Gas Testing
- Chemical Hazards
- Chip Carriers
- CIM Framework
- Cluster Tools
- Device Tracking
- Documentation/Training
- Electromagnetic Compatibility
- Electronic Data Interchange
- Equipment Communications
- Equipment Metrics
- Equipment Models

SEMI – Items

- Equipment Process Control
- Facilities Electrical
- Fire Safety
- Fluorocarbon Components
- FPD Color Filters
- FPD Masks
- FPD Polarizing Films
- FPD Substrates
- Gallium Arsenide
- Gas Particle Specifications
- Gas Source Equipment
- Gases - Atmospheric
- Gases - Noble
- Gases - Process
- Gases - Specialty
- High Purity Piping Systems
- Human-Machine Interfaces
- Indium Phosphide

SEMI – Items

- Jig ID
- LCD Backfight Unit
- Lead Finishes
- Leadframes
- Mask and Mask Equipment
- Mass Flow Controllers
- Molding Compounds
- Package and Chip Carrier Tooling
- Package Specifications
- Photolithography Metrology
- Photoresist
- Physical Interfaces
- Process Chemicals - Acids
- Process Chemicals - Bases
- Process Chemicals - Miscellaneous
- Process Chemicals - Solvents
- Radio Frequency Identification (RFID)
- Reticle Data Management

SEMI – Items

- Safety Guidelines
- Scanning Surface Inspection Systems
- Sensor Actuator Network
- Silicon
- Silicon an Insulator
- Stainless Steel Components
- Statistical Control
- Substrate Carriers and Pods
- Surface Mount Gas Distribution Systems
- Terminology
- Tubing, Fittings and Valves
- Ultrapure Water
- Wafer Edge Profile
- Wafer Marking
- Unclassified
- Wafer Probers
- Wafer Shipping System
- XML (Extensible Markup Language)