

Neubau Zytostatikaaufbereitung Planung und Umsetzung

Mag. Dr. Falko Schüllner aHPh

Apotheke LKI Innsbruck

Ausgewählte Aspekte

- Gesetzliche Grundlagen
- Variantenvergleich (Machbarkeitsstudie)
- Risikoanalysen als Planungsgrundlage
- Nutzeranforderungen als Basis zur Umsetzung

Anforderungen nach Zytostatika-Erlass

https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/03_amtlicheNachrichten/Arzneimittel/2011/Standards.pdf



Standards für das Gebrauchsfertigmachen, die Applikation und die Entsorgung von Zytostatika

Umfang inkludiert Zytostatika und andere CMR Substanzen

Gebrauchsfertigmachen und Applikation – Personen- und Produktschutz

Räumlichkeiten nach Zytostatika-Erlass

Das nach dem Entfernen der Transportverpackung erfolgende Entfernen der Außenverpackung hat in einem abgetrennten Bereich – tunlichst mit Absaugung – zu erfolgen. Dieser kann sich innerhalb oder außerhalb des Aufbereitungsraums befinden. Es ist darauf zu achten, dass die Reinraumklassen eingehalten werden. Der Aufbereitungsraum darf nur von autorisierten Personen betreten werden. Der Aufbereitungsraum ist entsprechend zu kennzeichnen.

Der Aufbereitungsraum ist so auszustatten, dass Produktschutz und Personenschutz gewährleistet sind.

Der Aufbereitungsraum muss so beschaffen sein, dass eine gründliche Reinigung problemlos möglich ist.

Bei Verwendung von Sicherheitswerkbänken ist der Aufbereitungsraum zumindest auf Reinraumklasse C auszulegen, bei Verwendung von Isolatoren zumindest auf Reinraumklasse D.

Der Aufbereitungsraum ist von umgebenden Räumlichkeiten durch eine Schleuse so abzutrennen, dass einerseits ein Austreten potentiell gesundheitsschädlicher Stoffe in umgebende Räumlichkeiten vermieden wird und andererseits die Reinraumklasse aufrechterhalten werden kann.

Das An- und Ablegen der Schutzkleidung hat im Schleusenraum zu erfolgen.

Ausrüstung nach Zytostatika-Erlass

Das **Gebrauchsfertigmachen** von Zytostatika hat in dafür geeigneten **Sicherheitswerkbänken (nach DIN 12980) mit 3-Filter-System** (vorgeschaltete Hauptfilterstufe direkt unter der Arbeitsplatte mit kontaminationsarmem Filterwechsel) beziehungsweise **in Isolatoren** (nach ÖNORM EN 12469) zu erfolgen. Bei der Auswahl sind ergonomische Aspekte zu berücksichtigen. Die **Abluft** von Sicherheitswerkbänken beziehungsweise Isolatoren ist über eine **Fortluftanlage** zu führen. Die Anbindung der Fortluftanlage an die Sicherheitswerkbank/an den Isolator hat über einen indirekten Anschluss zu erfolgen (wie etwa Zugunterbrecher, Esse, lose Ankoppelung). Zum Sicherheitswerkbänke beziehungsweise Isolatoren sind in regelmäßigen Intervallen hinsichtlich ihrer einwandfreien **Funktionstauglichkeit** (wie etwa Integrität der Filter, Rückhaltevermögen, **Dichtheit**) zu **überprüfen**. Die Prüfungen sind so zu dokumentieren, dass Umfang und Ergebnisse der Prüfungen eindeutig und nachvollziehbar sind. Die Prüfungen müssen von geeigneten, fachkundigen und hiezu berechtigten Personen nach den **Regeln der Technik** durchgeführt werden.

Ausrüstung nach Zytostatika-Erlass

Es ist durch geeignete Maßnahmen sicherzustellen, dass Verwechslungen und Dosierungsfehler zuverlässig vermieden werden können (wie etwa Vier-Augen-Prinzip, gravimetrische Bereitung, Einsatz von Barcode- bzw. Data-Matrix-Technologie).

Das Gebrauchsfertigmachen von Zytostatika ist – vorzugsweise unter Einsatz entsprechender Softwareprogramme – zu dokumentieren.

Beim Umgang mit Zytostatika sind prioritär risiko- und expositionsmindernde Maßnahmen zu ergreifen. Dies lässt sich insbesondere durch die Verwendung „geschlossener Systeme“ realisieren, welche eingesetzt werden sollen (wie etwa

Entsorgung/Verpackung - Zytostatika-Erlass

Hilfsmittel für die sichere Entsorgung zytostatikahältiger Abfälle, die beim Gebrauchsfertigmachen, bei der Applikation etc. anfallen, müssen verfügbar sein (portionsweises aerosoldichtes Verschließen).

Die Transportverpackung der gebrauchsfertigen Zytostatika besteht aus einer flüssigkeitsdichten Umhüllung der Primärverpackung (wie etwa abgeschweißter Folienschlauch, Beutel mit Micro-Snap Verschluss beziehungsweise verklebbarer Beutel wie für den Transport von Blutprodukten) und einem äußeren, bruchsicheren Transportbehältnis. Thermolabile beziehungsweise lichtempfindliche Produkte sind entsprechend geschützt zu transportieren.

Anforderungen nach Zytostatika-Erlass

Limitierung auf Gebrauchsfertigmachen!

Gebrauchsfertigmachen ist das, den Angaben in der Fachinformation entsprechende Vorbereiten einer Arzneispezialität zur unmittelbaren Applikation am Patienten/an einer Patientin.

Über die Angaben in der Fachinformation hinausgehende Tätigkeiten (wie etwa Mischen, Verlängerung der Laufzeit) sind ausschließlich dazu berechtigten Betrieben mit entsprechend qualifiziertem Personal vorbehalten.

Magistrale Rezeptur bzw. Herstellung mit GMP Zertifikat (AMBO)

Herstellung gemäß AMBO (GMP Zertifikat)

- Herstellung von Prüfpräparaten
 - Gewinnen, Anfertigen, Zubereiten, Be- und Verarbeiten
 - Abgabe an andere Krankenanstalten
- Dose banding

Planungsgrundlagen GMP

- Richtlinie 2001/83/EG wird durch AMBO umgesetzt
- Richtlinie 2001/83/EG definiert Einhaltung der guten Herstellungspraxis (Artikel 46/47), diese ist auch damit Bezugspunkt der AMBO
- Gute Herstellungspraxis:

EU Legislation – EudraLex Vol. 4 Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use

- https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

Eudralex Vol. 4 GMP Leitfaden - Part I

Part I - Basic Requirements for Medicinal Products

- Chapter 1 - Pharmaceutical Quality System   (into operation since 31 January 2013)
- Chapter 2 - Personnel  (into operation since 16 February 2014)
- Chapter 3 - Premise and Equipment  (into operation since 1 March 2015)
 - See transitional arrangement for toxicological evaluation on page 1 of Chapter 3
 - Previous version  
- Chapter 4 - Documentation   (January 2011)
- Chapter 5 - Production  (into operation since 1 March 2015)
 - See transitional arrangement for toxicological evaluation on pages 1-2 of Chapter 5
 - Previous version 
- Chapter 6 - Quality Control  (into operation since 1 October 2014)
- Chapter 7 - Outsourced activities   (into operation since 31 January 2013)
- Chapter 8 - Complaints and Product Recall  (into operation since 1 March 2015)
- Chapter 9 - Self Inspection  








Eudralex Vol. 4 GMP Leitfaden – Part IV

Part IV - GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products

- [Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products](#) 

Eudralex Vol. 4 GMP Leitfaden – Part III

Part III - GMP related documents

- Site Master File  
- Q9 Quality Risk Management 
- Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System 
- MRA Batch Certificate 
- Template for the "written confirmation" for active substances exported to the European Union for medicinal products for human use  (Version 2, January 2013)
- Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities 

Strukturierung GMP-Kerndokumente

- Site Master file - Explanatory Notes on the preparation of a site master file
 - Eudralex Vol.4-III https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
 - PIC/S PE 008-4 <https://picscheme.org/docview/3463>
- Qualifizierungs-/Validierungsmasterplan
- Qualitätsmanagementsystem mit etablierten SOP bzw. Formatvorlagen zu Risikomanagement, Änderungsmanagement, Abweichungs- und CAPA-Management (Validierung nach Annex 11!)



Eudralex Vol. 4 GMP Leitfaden - Annexes

Annex
1 [Manufacture of Sterile Medicinal Products](#)  

Annex
11 [Computerised Systems](#)   (revision January 2011)

Annex
15 [Qualification and validation](#)  (into operation since 1 October 2015)

Annex
16 [Certification by a Qualified Person and Batch Release](#)   (into operation since 15 April 2016)

Annex
17 **New** - [Parametric release](#)   (Deadline for coming into operation: 26 December 2018)
Further information on the consultation can be found [here](#).

EN ISO Normen

- Reinräume (Zytostatikaerlass!) definiert über EN ISO 14644
- Annex 1 nimmt ISO 14644-1/2 in Bezug – Rechtsverbindlichkeit

Clean room and clean air device classification

4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-

1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table.

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
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	Not defined	Not defined

7. “In operation” classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.

EN ISO 14644

- Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bezüglich Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- Teil 3: Testmethoden
- Teil 4: Planung, Ausführung, Erst-Inbetriebnahme
- Teil 5: Betrieb
- Teil 7: SD-Module (Isolator)

Weitere EN/DIN Normen

- EN ISO 14698 Biokontaminationskontrolle
- EN ISO 10648-2 Klassifizierung nach Leckdichte und damit verbundene Prüfmethoden
- DIN EN 12469: Leistungskriterien für mikrobiologische Sicherheitswerkbänke
- DIN 12980: Sicherheitswerkbänke und Isolatoren für Zytostatika und sonstige CMR-Arzneimittel
- Ö-Norm EN ISO 7396-1: Rohrleitungssysteme für medizinische Druckgase und Vakuum bzw. ISO 8573 compressed air

VDI Richtlinien

VDI Richtlinien werden in ISO 14644 referenziert (Stand der Technik)

- Blatt 2: Festlegungen zur Prüfung und Überwachung der fortlaufenden Übereinstimmung mit den Anforderungen
- Blatt 3.1: Messtechnik in der Reinraumlufte - Monitoring
- **Blatt 4.1: Planung, Bau und Erst-Inbetriebnahme von Reinräumen**
- Blatt 4.2: Energieeffizienz
- Blatt 5.1: **Betrieb von Reinräumen**
- Blatt 7: Reinstmedien - Qualität, Bereitstellung, Verteilung

VDI Richtlinien

- Blatt 9.1: Reinheitstauglichkeit und Oberflächenreinheit
- Blatt 9.2: Verbrauchsmaterialien im Reinraum
- Blatt 15: Personal am Reinen Arbeitsplatz
- Blatt 16: **Barriersysteme (Isolatoren, Mini-Environments, Reinraummodule) - Wirksamkeit und Zertifizierung**
- Blatt 18: Biokontaminationskontrolle
- Blatt 19: **Dichtheit von Containments - Klassifizierung, Planung und Prüfung**

VDI Richtlinien

- VDI 6022 Hygieneanforderungen an raumluftechnische Anlagen
- VDI 6305 Technische GMP – Anwendungsleitfaden für GMP regulierte Projekte

Variantenvergleich als Entscheidungsgrundlage

- Machbarkeitsstudie für die Geschäftsführung
- Personalumfang beachten (Umfang! fortlaufende Qualitätssicherung!)
- Kalkulation Verbrauchsmaterial (z.B. Folienschlauch, Müllbehälter)
- Erfassung Folgekosten (Requalifizierung)

Zahl der Produktionslinien

Mögliche Faktoren

- Anzahl der PatientInnen verbunden mit Versorgungsumfang
 - intern vs. Belieferung externe Häuser
- Anzahl der Routine- bzw. Studienzubereitungen
 - Anstieg in % (Epidemiologie, Studiendichte)
- Zeitaufwand/Zubereitung
- Produktklassen (ATMP?)

Flächenbedarf bzw. Zubereitungen/Tag und Linie als Planungsgrundlage
Produktionslinie als Puffer (Einbringöffnung!)

Ausführungsvarianten

Variante A: Zubereitung in einem Isolator (geschlossenes System) – RR D

Variante A.1 Isolator mit vorgeschalteter Sicherheitswerkbank ohne H₂O₂

Variante A.2 Isolator mit H₂O₂-Begasung

- jeweils Einbring- und Ausbringschleuse Isolator
- eine Personalschleuse, zwei Materialschleusen (in/out)
- Desinfektionsschritte bei Materialien ohne Mehrfachverpackung (2xA.1, 1xA.2)

Variante B: Zubereitung in einer Sicherheitswerkbank (offenes System)

Variante B.1: Aufstellung Reinraumklasse C (Zyto-Erlass, nicht GMP konform)

Variante B.2: Aufstellung Reinraumklasse B (GMP konform lt. Annex 1)

- keine Einbring-/ Ausbringschleuse, Sicherheitswerkbanken
- 2-3 Personalschleusen, vier Materialschleusen (2x in/out)
- Desinfektionsschritte bei Materialien ohne Mehrfachverpackung (2xB.1, 3xB.2)

Qualitative Aspekte der Varianten

Risikoabschätzung folgender Aspekte

- Kontaminationsrisiko (Produkt bzw. Patientenversorgung)
 - Unterschied Desinfektion - Sterilisation
- Sicherheit Personal und Umwelt
 - Differenzierung offene - geschlossene Zubereitungssysteme
 - Unter-/ Überdruck Gerät/Umgebung
- Ergonomie
 - Barrierefunktion Isolator; Lärmbelastung Geräte
- Marktsituation

Abschätzung Investitionskosten

Investitionskosten:

- Raum
 - Einrichtung, Technik, Medien (Druckluft - Isolator), Monitoring
- Geräte inkl. Qualifizierung/Validierung
 - Isolator: H₂O₂ Generator, Mock-up, Schleusen (Endlosliner), Zyklusentwicklung, Handschuh-/ Dichtigkeitsprüfung
 - Monitoring
- Produktionssystem (gravimetrisch, volumetrisch)
- Personal (Berater!)

Evaluierung Folgekosten

- Wartung und Requalifizierung (Orientierung an Erstqualifizierung)
- Validierung (Media fill), Hygienemonitoring
- Energiekosten (RLT)
- Reinraumkleidung (Einmalprodukte versus Mehrwegkleidung)
- Personalaufwand
 - Einschleusen, Herrichten, Zureichen/Entnahme (Unterschied Variante A.1/A.2)
 - Produktion, Kontrolle, Dokumentation, Versand
 - Reinigung/Desinfektion Geräte/Raum, Wartung
 - Qualitätssicherung
- Materialaufwand
 - Begasung, Desinfektionsmittel
 - Abfall
 - Transfersysteme bzw. Verpackung (Folierung)

Schnittstellen im Projektumfang

- Einbindung aller Schnittstellen (siehe auch VDI 6305)
 - Betriebsorganisation
 - Bauabteilung
 - Technisches Servicezentrum
 - Sicherheitstechnik
 - Betriebsarzt (punktuell)
 - Medizintechnik
 - Nutzer
 - Geschäftsführung
 - GMP Berater
- Jour fixe zur Projektsteuerung

Auswahl - GMP-Berater

Mögliche Selektionskriterien:

- Kompetenz: Ausbildung, Erfahrung
- größere Firmen mit Team aus Fachspezialisten bzw. Senior Consultant mit Fachkompetenz und Erfahrung (technische Expertise!)
- Referenzprojekte Reinraumproduktion
- Finanzierung:
 - Pauschalangebot versus
 - Arbeit auf Stundenbasis (Spanne!)

Festlegung Qualifizierungspflicht - QNA

AMG §63		Qualification Need Assessment	
ABO 2005		Einordnung des Systems	
		KRITISCH (direct impact system) Sobald in diesem Bereich ein Kreuz gesetzt wird, ist das System qualifizierungsrelevant	NICHT KRITISCH GEP, keine Qualifizierung
		Erforderliche Dokumente und Massnahmen GEP und Qualifizierung	Erforderliche VAs/IAAs (vom Nutzer vorzubereiten)
◀	◀	direkter Einfluss auf Produkt/Produktion	URS für Systeme
◀	◀	direkter Einfluss auf Produktionsumgebung	Technische Spezifikation / Leistungsverzeichnis
◀	◀	direkter Produktkontakt	Definition GMP kritische Elemente / Risikoanalyse
◀	◀	direkter Einfluss auf Reinheit/Sterilität	Commissioning (FAT/SAT)
◀	◀	direkter Einfluss auf Lagerungsbedingungen	Qualifizierungsplan / -bericht
◀	◀	direkter Einfluss auf Verpackung	Design Qualification (DQ)
◀	◀	direkter Einfluss auf Etikettierung	Installation Qualification (IQ)
◀	◀	Teil der IPK, Qualitätsmonitoring	Operational Qualification (OQ)
◀	◀	System für qualitätsrelevante Entscheidungen	Performance Qualification (PQ)
◀	◀	direkter Einfluss auf Qualitätsstatus	GEP Checkliste
◀	◀	System generiert, speichert oder verwaltet qualitätsrelevante elektronische Daten	Wartung
◀	◀	Individuelles PCS, Produktion Dokum.	Servicevertrag
◀	◀	No impact	Kalibrierung
◀	◀	Indirect Impact (z.B. Medien, Rohstoffe..)	Bedienung
◀	◀		Reinigung
◀	◀		Backup /Archivierung (CSV)
◀	◀		Qualification Need Assessment

Risikoanalysen als Planungsgrundlage

- Methodik (ICH Q9,
 - Einbindung aller Prozesse (Orientierung an AMBO, EU GMP, ISO, VDI)
 - Erfassung aller relevanten Prozessschritte
 - Ermittlung von Fehlerursachen/Risiken, Folgen und Ursachen
 - Einzelbewertungen in Teamansatz (alle Schnittstellen miteinbinden)
 - Erstbewertung (FMEA: Ermittlung RPZ)
 - Definition erforderlicher Maßnahmen in Qualifizierungsstufen/Validierung
 - Folgebewertung
 - Nachverfolgung der Maßnahmen
- VDI 2083 Blatt 4.1

Risikoanalyse - Raumluftechnik

- Differenzdruck – Referenzpunkt
- Raumtemperatur (Abstimmung mit Innentemperatur Isolator!)
- Feuchtigkeit: Vorgabewerte Lagerung; Befeuchterstrecken beachten (Filter feucht), Qualität Wasser zur Luftbefeuchtung
- Partikel- und Keimbelastung (offene Systeme)
- Kreuzkontamination (angrenzende Bereiche – Fenster nicht öffnen)
- Zutrittssicherung Technikbereiche
- MSR (Sensordrift, Soll-/Grenzwertabstimmung)
- Filter (Differenzdrucksensor, Erkennen Filterriss)
- Ersatzteilmanagement
- Abstimmung Brandmeldekonzept auf GMP Erfordernisse
- Materialschleusen (Luftwechselraten für Barrierefunktion)
- Absenkbetrieb, Redundanzbetrieb (bei Raumteilung z.B. infolge Kontamination/Spill)

Risikoanalyse - Medien

- Wasser
 - Wasserqualität Reinigung bzw. Abstimmung auf RR-Klasse
 - Vermeidung von Toträumen
- Druckluft
 - Qualität Luft (medizinisch versus technisch)
 - Rohrleitungssystem (ISO 7396-1 bzw. VDI 2083 Blatt 7)
 - Druckluftauslass (RR-Klasse, produktberührend)
 - Filterung bei Abzweig aus größerem Netz prüfen
 - Prüfung/Prüfauslass (siehe ISO 8573)

Risikoanalyse - Raumumschließungsflächen

- Evaluierung Technikgang, begehbare Decke, Einbringöffnung
 - Position wartungspflichtiger Komponenten
- Boden
 - Ableitfähigkeit (Reinigungsmittel!), Belastbarkeit
- Wände:
 - Reinraumwände versus Wandhochzug mit Silikonfugen (mikrobielle Anfälligkeit, mangelhafte Ausführung)
- Fenster:
 - Reinigung - auch außenseitig (Stockwerk?)
 - Verschattung - innenliegende Lamellen oder Außenjalousien
 - Kondenswasserbildung (Isothermenberechnung)
- Lampen:
 - Verkapselung, Wechsel Leuchtmittel ohne Öffnung Zwischendecke
- Personalschleusen:
 - Zutrittssicherung, gegenseitige Verriegelbarkeit
 - Absenkdichtung Türen, Blower Door Test

Risikoanalysen – Hygiene

ISO 14644-5 gute Basis

- Reinraumkleidung (Ein- versus Mehrwegkleidung, Sicherheitsaspekt)

Nutzeranforderungen (URS)

- Nutzeranforderungen (URS gemäß EU GMP Annex 15) und Leistungsverzeichnis (technische Vorgaben) möglichst ein Dokument
 - Widersprüche
- je nach Projektumfang/-höhe Ausschreibungskriterien nach Vergabegesetz beachten
 - Integration Rechtsabteilung
 - Definition Muss-/ Sollkriterien
 - Referenzprojekte
- Formulierung klarer Vorgaben (auch zur Auspreisung) – Traceability!
- Ausschluss von Prototypen

Nutzeranforderungen (URS) - Isolator

- Materialqualität
 - Schweißnahtqualität
 - Edelstahl: Rauhtiefe, Elektropolation, keine Fugen
 - Folien: Lichtschutz, Materialstärke, Schweißnahtvalidierung
 - Materialbeständigkeit Reinigungs- und Desinfektionsmittel (auch Dichtungen, Glas)
- Einbringschleuse
 - Dimensionierung u. Zahl Transferkörbe
 - Entnehmbar, optimiert für Begasung
 - Durchsatz für Produktion während Begasung
 - Gegenseitige Verriegelbarkeit
 - Freischalten sobald H_2O_2 unter MAK Wert (<30min)
 - Begasungssensor (innen und außen)



Nutzeranforderungen (URS) - Isolator

Arbeitskammer

- Arbeitstemperatur Innenraum vorgeben (max. 25°C – cave Umgebungs-T!)
- schwingungsfreie Arbeitsfläche (Vibrationen behindern Waageneinstellung)
- Arbeitsplatte (ein- oder mehrteilig)
- Einbauten, Anschlüsse in Mock up ermitteln (Strömungsverhältnisse!)
- Kabeldurchführungen reinraumkonform und nachweislich dicht
- PC Prozessleitsystem rückseitig (blendfrei!)
- Monitoring (Temperatur, Luftfeuchte, Partikel, Druck – Qualifizierung!)
- Strömungsverhältnisse
- H14- Filterung
- Validierung der Steuersoftware nach EU GMP Annex 11 (Softwarevalidierung) mit Benutzerrechten, Speicherung/Archivierung, Audittrail

Nutzeranforderungen (URS) - Isolator

- Zugangsvorrichtungen - Handschuheingriffe (2 oder 4 Hand, Leckprüfung)
- Containmentgrenze und Dichtigkeitsprüfung (ISO 14644-7/ ISO 10648-2)
ISO 14644-7 – Isolatorintegrität, automatischer Druckhaltetest
Transfervorrichtungen dürfen Wirksamkeit von SD Modulen nicht beeinträchtigen
stündliche Leckrate Transfervorrichtung darf jene des SD Moduls nicht überschreiten
- Tim Coles (2012) – leak rate measurement – Überdruck/Unterdruck

Standards, guidelines and units

There are no rules on leak rate.

However, we do have some guidelines.

Both ISO 14644-7:2004 and ISO 10648-2:1994 specify four classes of leaktightness as follows:

Class 1: 0.05% volume loss per hour

Class 2: 0.25% volume loss per hour

Class 3: 1.0% volume loss per hour

Class 4: 10.0% volume loss per hour

Class 1. Class III microbiological safety cabinets and very high containment isolators.

Class 2. Negative pressure aseptic isolators.

Class 3. Positive pressure aseptic isolators.

Class 4. Not appropriate for pharmaceutical isolators.

Nutzeranforderungen (URS) - Isolator

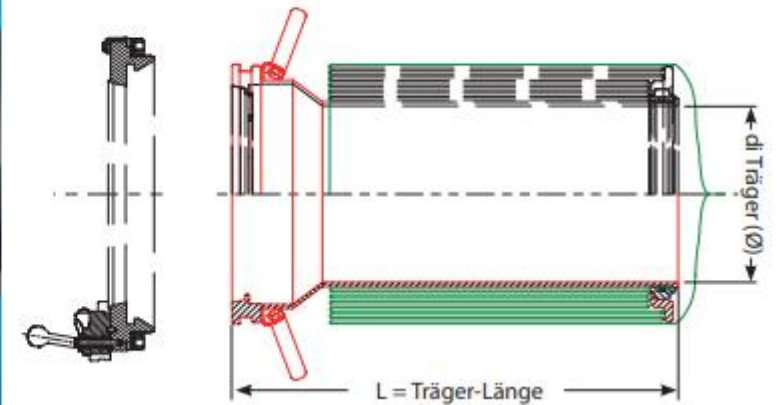
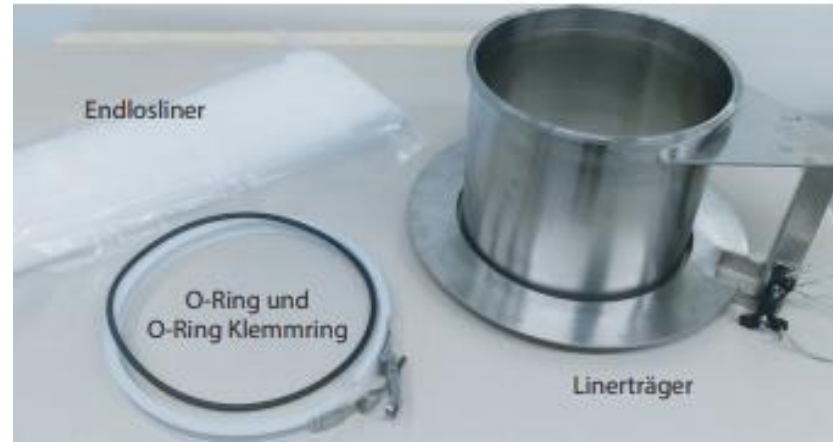
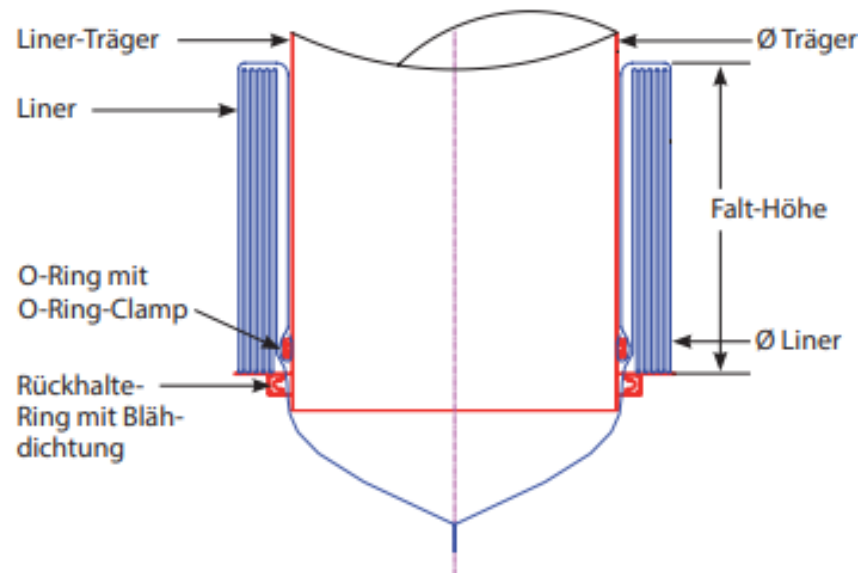
Ausbringschleuse:

- Starre Schleuse versus CLS-System mit manueller/automatischer Verschweißung
- CLS: Dichtigkeitstest (Containmentgrenze!), Produktionsbedingungen
- Folienmaterial – Anforderungen der Reinraumklasse A (Unterdruck), Produktion quality by design
- validiertes Verfahren zum Nachweis der Dichtigkeit des Verschweissprozesses
- Transfersystem mit Abstimmung des Neigungswinkels auf Produkte (Mock up)

Nutzeranforderungen (URS) - Isolator

Transfersysteme Ausschleusung –
z.B. CLS Fa. Lugaia

Die Standardgrößen der CLS-Typen



Nutzeranforderungen (URS) - Isolator

Transfersysteme (Ausschleusen) z.B. CLS Fa. Lugaia
Kontaminationsfreier Wechsel



Zusammenfassung

- Festlegung der gesetzlichen Rahmenbedingungen
 - Zytostatikaerlass
 - ABO/AMBO
- Variantenvergleich als Entscheidungsgrundlage für die GF
- umfassende Risikoanalysen unter Integration der Nutzer
- Detaillierte Nutzeranforderungen zur Ausführungsplanung