

DuPont Personal Protection



Leitfaden für HSE-Manager zu Reinraumkleidung für die HPAPI- Herstellung



Schutz von Mitarbeitern und Vermeidung von
Kontaminationen gemäß GMP Anhang 1

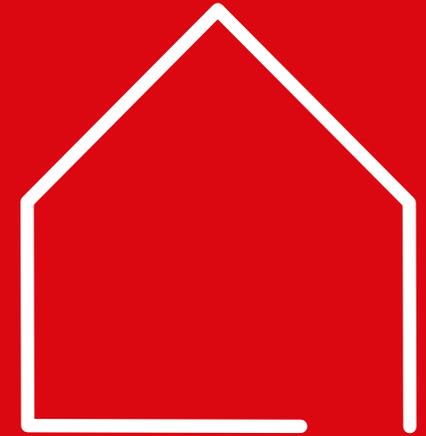
The background image shows two individuals in a cleanroom environment, wearing full-body white protective suits (coveralls) and large, clear blue face shields. They are looking towards the camera. The lighting is soft and even, highlighting the texture of the suits and the clarity of the face shields.

Einleitung

Hochwirksame pharmazeutische Wirkstoffe (HPAPI) ermöglichen beispiellose Fortschritte in der Medizin. Die Herstellung dieser Stoffe birgt jedoch erhebliche Risiken für die beteiligten Mitarbeiter. Persönliche Schutzausrüstung (PSA) wie Schutzanzüge ist entscheidend für die Sicherheit und verhindert zudem Kontaminationen, die die Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln auf Basis solcher HPAPIs beeinträchtigen könnten. Dieser E-Guide stellt die Schlüsselfaktoren vor, die HSE-Manager sowie Qualitätskontrollmanager in der HPAPI-Herstellung bei der Wahl der geeigneten Schutzkleidung für ihre Mitarbeiter berücksichtigen sollten.

Es werden die wichtigsten Risiken für die Sicherheit der Arbeitnehmer sowie für eine Kontamination analysiert. Zudem stellen wir die spezifischen Anforderungen gemäß der Guten Herstellungspraxis (GMP) Anhang 1 vor. Der Schutz von Arbeitnehmern wird ebenso untersucht wie die Vermeidung von Kontaminationen. Der Schwerpunkt liegt auf der Bedeutung von Schutzkleidung bei der Erfüllung verschiedener Reinraumanforderungen. Den Abschluss bilden weitere Faktoren, die bei der Auswahl von Schutzanzügen zu berücksichtigen sind, darunter die Materialstruktur und das Kleidungsdesign.

Inhaltsübersicht





HPAPI: Definition und Markttrends

HPAPI sind die Basis vieler Innovationen im Bereich der Medikamentenforschung. Schon kleinste Dosen sind hochwirksam, da diese Stoffe selektiv auf Zellen wirken. Dieses Merkmal ermöglicht Forschern die Entwicklung einer auf den Patienten zugeschnittenen Behandlung, die ein Maximum an Wirksamkeit mit einem Minimum an Nebenwirkungen vereint. Daher ist die Onkologie derzeit einer der wichtigsten Einsatzbereiche für HPAPI. Untersuchungen zeigen, dass der HPAPI-Markt eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate (CAGR) von mehr als 10 % aufweist und Prognosen zufolge bis 2027 eine Marktgröße von knapp 40 Mrd. US\$ erreichen wird.





Risiken beim Umgang mit HPAPI

Die Herstellung von HPAPI geht mit zwei zentralen Risiken einher. Da ist zum einen die potenzielle Gefährdung von Arbeitnehmern und zum anderen die Möglichkeit der Verunreinigung von Arzneimitteln. In beiden Fällen drohen schwerwiegende Folgen. Die Hersteller sind also in der Pflicht, diese möglichst einzudämmen.



Sicherheitsrisiken bei der Herstellung von HPAPI

Pharmahersteller gewährleisten die Sicherheit ihrer Mitarbeiter, indem sie deren Exposition gegenüber gefährlichen Stoffen begrenzen. Die Regulierungsbehörden legen Grenzwerte für die berufsbedingte Expositione (OEL) fest. Diese stellen sichere (gesundheitsbezogene) Expositionsniveaus für eine chemische Substanz in der Luft eines Arbeitsplatzes dar. Bei der Herstellung von Arzneimitteln besteht das Hauptexpositionsrisiko im Einatmen, gefolgt vom Hautkontakt. Per Definition erfüllen, HPAPI-Verbindungen das Kriterium eines OEL von $\leq 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ oder einer therapeutischen Dosis von $<10 \text{ mg}$. Die OELs können je nach Region variieren und Regulierungsbehörden können verschiedene Stoffe in diese Kategorie aufnehmen.

Beschäftigte in der Pharmazie führen verschiedene Tätigkeiten aus, die mit einer Exposition gegenüber HPAPI verbunden sein können. Darunter fallen etwa die Vorbereitung der Inhaltsstoffe, Rezeptierung, Abfüllung und Fertigstellung sowie Reinigung und Desinfektion. Reinigungs- und Desinfektionsarbeiten gehören zu den gefährlichsten Aufgaben und erfordern daher ein Höchstmaß an PSA-Schutz. Die aseptische Abfüllung birgt ein geringeres Risiko. Die Verpackung schließlich stellt in puncto PSA die niedrigsten Anforderungen.





Kontaminationsrisiken bei der Herstellung von HPAPI

Die jüngste Überarbeitung des EU-GMP-Anhangs 1, die [erstmals im Jahr 2022 veröffentlicht](#) wurde, trat am 25. August 2023 in Kraft. Laut den neuen Richtlinien trägt der Arzneimittelhersteller die Verantwortung für ein proaktives Qualitätsmanagement. Im Anhang werden Reinräume in vier Klassen eingeteilt, die durch die maximal zulässige Anzahl luftgetragener Partikel pro Kubikmeter Luft (m³) sowie durch Höchstwerte für die mikrobielle Belastung während der Qualifizierung definiert sind (siehe nachstehende Tabellen).

Klasse	Höchstwerte für Gesamtpartikelgehalt $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Höchstwerte für Gesamtpartikelgehalt $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	Im Ruhezustand	Im Betrieb	Im Ruhezustand	Im Betrieb
A	3 520	3 520	Keine Angaben ^(a)	Keine Angaben ^(a)
B	3 520	352 000	Keine Angaben ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Nicht vorgegeben ^(b)	29 300	Nicht vorgegeben ^(b)

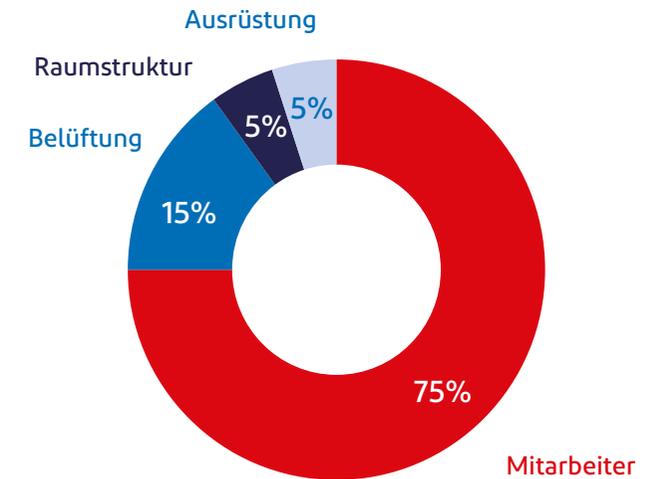
(a) Eine Einstufung, die 5- μm -Partikel einschließt, kann in Betracht gezogen werden, wenn die Kontaminationskontrollstrategie (CCS) oder historische Trends dies nahelegen.

(b) Für die Klasse D sind keine Grenzwerte für den Betrieb festgelegt. Der Hersteller sollte auf der Grundlage einer Risikobewertung und ggf. von Routinedaten Betriebsgrenzwerte festlegen.

Klasse	Luftprobe KBE/m ³	Sedimentationsplatten (Durchm. 90 mm) KBE/4 Stunden ^(a)	Kontaktplatten (Durchm. 55 mm), KBE/Platte ^(b)	Handschuhabklatsch, mit allen 5 Fingern beider Hände KBE/Handschuh
A	Kein Wachstum ^(c)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

- (a) Sedimentationsplatten sollten für die Dauer der Arbeiten (einschließlich des Einrichtens der Geräte) in A- und B-Bereichen exponiert und bei Bedarf nach maximal 4 Stunden ausgetauscht werden (die Expositionszeit sollte auf Grundlage von Validierungs- und Wiederfindungsstudien festgelegt werden und sollte keine negativen Auswirkungen auf die Eignung der verwendeten Medien haben).
- Für Bereiche der Klassen C und D sollten Expositionszeit (maximal 4 Stunden) und Häufigkeit auf QRM basieren.
 - Einzelne Sedimentationsplatten können auch weniger als 4 Stunden exponiert sein.
- (b) Die Grenzwerte für Kontaktplatten gelten für Geräte-, Raum- und Kleidungsoberflächen innerhalb von Bereichen der Klassen A und B. Eine routinemäßige Überwachung von Schutzkleidung ist in der Regel für Bereiche der Klassen C und D, je nach Funktion, nicht erforderlich.
- (c) Für die Klasse A ist zu beachten, dass jegliches Wachstum zu weiteren Untersuchungen führen sollte.

Für Pharmaunternehmen steht eine gesicherte Produktqualität im Mittelpunkt. Daher ist eine Verunreinigung durch Fremdpartikel unbedingt zu verhindern. Hauptverursacher einer solchen Verunreinigung ist der Mensch. Von ihm gehen 75 % des Risikos aus. Der zweithöchste Risikofaktor ist die Belüftung mit 15 %.



Quelle: Ramstorp M., „Introduction to contamination Control and Cleanroom Technology“, Wiley VCH, 2000, Weinheim.

Menschen tragen auf zweierlei Weise zur Kontamination bei. Erstens verliert der menschliche Körper unablässig Hautschuppen und Bakterien. Verhindert werden soll dies durch das Tragen von Schutzkleidung, die aber wiederum eigene Risiken birgt. Materialfasern oder -partikel, die sich von deren Oberfläche lösen, können in das Produkt gelangen und es so verunreinigen.



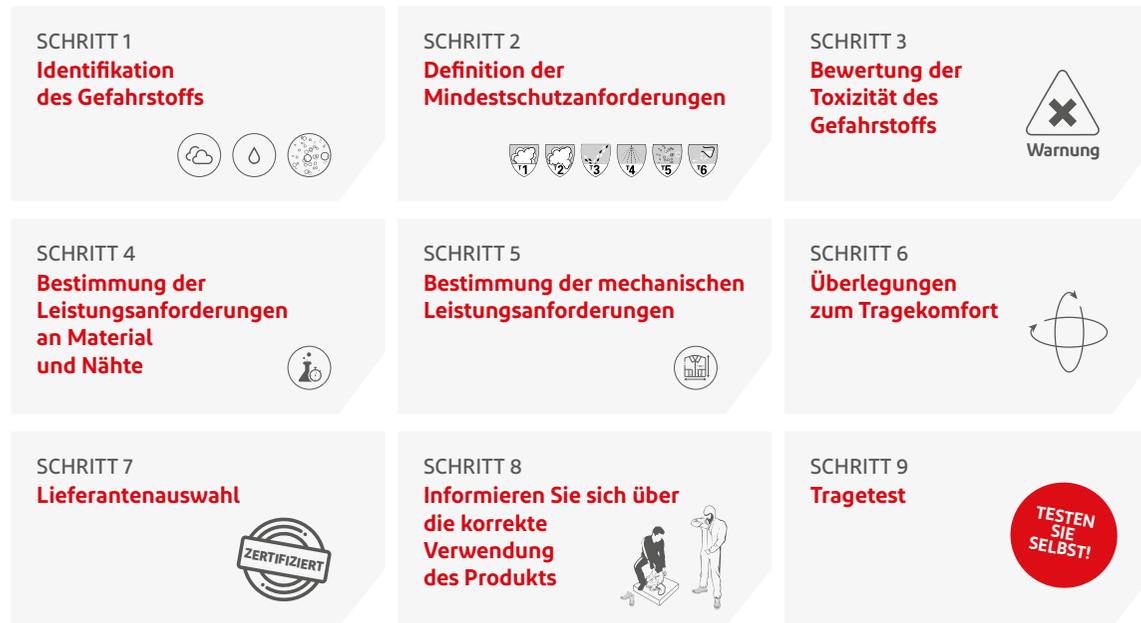
Wichtige Schritte zum Kontaminationsschutz der Mitarbeiter in der HPAPI-Herstellung

Die Minderung der Risiken bei der Herstellung von HPAPI beginnt mit einer Eindämmungsstrategie, die eine vollständige Isolierung der gefährlichen Substanz durch geschlossene Glasgeräte und Reaktoren beinhaltet. Die PSA bildet dann die letzte Barriere, die verhindert, dass Arbeitnehmer mit gefährlichen Stoffen in Kontakt kommen.



DuPont empfiehlt einen umfassenden Bewertungsprozess, um die Risiken zu ermitteln und anhand dieser die am besten geeignete Schutzkleidung auszuwählen. Das Verfahren wird durch das nachstehende Flussdiagramm veranschaulicht.

Der 9-Schritte-Leitfaden von DuPont zur Auswahl von Schutzkleidung



Tyvek® IsoClean® CS ist mit einem PFE-Wert von 67 % im Vergleich zu wiederverwendbaren Polyester-Reinraummaterialien mit einem PFE-Wert von nur 12 % besonders leistungsfähig.

Um das Ausmaß der Gefährdung genau bestimmen zu können, müssen die HPAPIs sowie das Risiko für die Mitarbeiter beurteilt werden. Dazu sind verschiedene Fragen zu beantworten:

- In welchem Aggregatzustand liegen die HPAPI vor (fest, flüssig, wachsig, gasförmig)?
- Wie können sie in den Körper gelangen (Einatmen, versehentliche Injektion, Aufnahme über die Haut usw.)?
- Wie können sie die PSA durchdringen?

Die PSA soll verhindern, dass der Gefahrstoff durch die Schutzkleidung hindurch auf den Mitarbeiter einwirkt. Je nach Aggregatzustand des Gefahrstoffs kann die Leistungsfähigkeit des Materials anhand verschiedener Tests überprüft werden. Das Eindringen von Flüssigkeit kann mit dem Rinnentest (EN ISO 6530) oder dem Kabinentest Typ 6 zur Prüfung der Dichtigkeit von Chemikalienschutzkleidung (EN ISO 17491-4) getestet werden. Das Eindringen fester Partikel kann mit dem Kabinentest Typ 5 (EN ISO 13982-2) geprüft werden. Für die Prüfung der Permeation von Flüssigkeiten und Gasen können EN ISO 6529 oder ASTM F739 verwendet werden.

Einerseits besteht die Gefahr, dass die hergestellten Arzneimittel durch vom Bediener stammende Partikel, Tröpfchen oder Hautschuppen kontaminiert werden. Diese können durch die Poren des Anzugmaterials nach außen gelangen. Andererseits können flüssige, gasförmige oder feste Stoffe oder Hautschuppen vom Träger die Poren des Materials durchdringen. Dieses Risiko kann durch Messung der Partikelfiltrationseffizienz (EN 143) und der bakteriellen Filtrationseffizienz (ASTM F2101) bewertet werden.

Der Anhang 1 zur GMP legt die Anforderungen an die Kleidung für jede Reinraumklasse auf Grundlage der jeweiligen Tätigkeitsart und des Kontaminationsrisikos fest, während die europäische Verordnung 425/2016 die Anforderungen an die persönliche Schutzausrüstung (PSA) regelt. Reinräume der Klassen A und B befinden sich oft nebeneinander. Das Personal muss vor Betreten eines Reinraums der Klasse A/B für Tätigkeiten wie die aseptische Abfüllung stets zunächst Schutzanzüge anziehen. Reinräume der Klasse C werden in der Regel für die Reinigung und Desinfektion oder die Synthese von HPAPI verwendet, während in Reinräumen der Klasse D etwa das Abpacken erfolgt.

Anforderungen an Schutzkleidung für die Reinraumklassen A und B

In Reinräumen der Klassen A und B muss die Schutzkleidung steril sein und zusammen mit den Handschuhen, der Reinraummaske und der Schutzbrille dafür sorgen, dass keine Haut des Bedienpersonals sichtbar ist.

Reinraumpersonal der Klassen A und B benötigt Schutzanzüge mit eingefasstem Halsausschnitt oder angearbeiteter Kapuze. Nähte müssen innen liegen, eingefasst und mit dem Material der Schutzkleidung abgedeckt sein, um wirksam vor dem Eindringen von Flüssigkeiten und Partikeln schützen zu können. Der vordere Reißverschluss muss eine Blende aufweisen. Schutzanzüge der Klassen A und B müssen mit abgedeckten elastischen Daumenschlaufen und Gummizügen an Hand- und Fußgelenken versehen sein. Während das Kontaminationsrisiko für die Bediener hier viel geringer ist als bei den Klassen C und D, ist die Reinheit der Produkte wesentlich kritischer. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die fertigen Produkte vor einer Verunreinigung

durch die Bediener* zu schützen. Doch auch der Bediener selbst muss vor dem Restrisiko einer Exposition gegenüber der fertigen HPAPI-Dosis geschützt werden. Schutzkleidung für Reinräume der Klassen A und B sollte daher sowohl die Anforderungen des GMP-Anhangs 1 als auch die PSA-Klassifizierung als chemische und biologische Schutzkleidung erfüllen.

*Schutzkleidung für Reinraumklasse A/B muss unter Reinraumbedingungen verarbeitet (in einer Reinraumwäscherei gewaschen und in einem Reinraum der ISO-Klasse 4 gefaltet und verpackt), nach einem validierten Sterilisationsverfahren sterilisiert und für ein aseptisches Anziehen speziell gefaltet sein. Sie muss ein validiertes Doppelbarriere-Verpackungssystem für Kontaminationskontrolle und Sterilitätsrisikomanagement aufweisen. Schutzkleidung dieser Art muss die Kriterien der Helmke-Drum-Kategorie 1 für Reinheit und ein Sterilitätssicherungs niveau (SAL) von 10^{-6} (ISO 11137) erfüllen.

Anforderungen an Schutzkleidung für die Reinraumklassen C und D



Die Anforderungen an die Schutzkleidung für Reinräume der Klassen C/D sind sehr unterschiedlich, wobei verschiedene Kategorien von Schutzkleidung unterschiedliche Schutzniveaus bieten. Der Anhang 1 zur GMP lässt eine Reihe von Optionen zu. Zwar sind die Anforderungen an die Reinheit weniger streng als in Reinräumen der Klasse A/B, doch ist das Kontaminationsrisiko für die Bediener deutlich höher, da die gehandhabten HPAPI-Mengen größer sind und die Stoffe sehr viel konzentrierter sind. Der Schutz des Bedienpersonals hat daher Vorrang vor den Reinheitsanforderungen. Diese Mitarbeiter müssen eine CE-zertifizierte chemische und biologische Schutzkleidung (Kat. III) tragen, die auch die Reinheitsanforderungen eines Reinraums der Klasse C/D erfüllen sollte (weitere Einzelheiten siehe GMP-Anhang 1). In der nachstehenden Tabelle sind die wichtigsten Merkmale der verschiedenen Schutzniveaus (als „Typen“ bezeichnet) innerhalb der Kategorie III für Chemikalienschutzkleidung sowie die gängigen Praktiken in der HPAPI-Herstellung aufgeführt:

Typ	Chemische Gefahr	Definition	Empfohlene PSA
3	Unter Druck stehende Flüssigkeiten	HPAPI in flüssiger Form	Chemikalienschutzanzug des Typs 3 mit flüssigkeitsdichten Nähten, in Kombination mit Vollgesichtsmaske, Druckluftkapuze, Druckluftleitung oder einem PAPR-Gerät (Powered Air Purifying Respirator), Chemikalienschutzhandschuhen und Augenschutz.
4	Spray mit hoher Intensität	HPAPI in Aerosolform	Chemikalienschutzanzug des Typs 4 mit partikeldichten Nähten, in Kombination mit Vollgesichtsmaske oder einem PAPR-Gerät (Powered Air Purifying Respirator), Chemikalienschutzhandschuhen und Augenschutz.
5	Aerolsolgetragene Partikel und Typ	HPAPI in fester Form oder fertige Dosis	Chemikalienschutzanzug des Typs 5 & 6 mit gesteppten (Klasse C/D) oder eingefassten (Klasse A/B) Nähten in Kombination mit einer FFP2/3-Maske (Klasse C/D) oder einer sterilen Reinraummaske (Klasse A/B), Chemikalienschutzhandschuhen (unsteril für Klasse C/D und steril für Klasse A/B) und geeignetem Augenschutz (je nach Reinraumklasse).
6	Spray mit geringer Intensität		



Sonstige Überlegungen zur Wahl der Schutzkleidung

Neben der Typenzertifizierung sollten beim Vergleich von Schutzkleidung für die HPAPI-Herstellung mehrere andere Faktoren berücksichtigt werden.





Materialstruktur

Ein nicht gewebtes Material wie DuPont™ Tyvek®, das aus Endlosfilamenten aus Polyethylen hoher Dichte hergestellt wird, ist atmungsaktiv und bietet eine ausgezeichnete Schutzwirkung des Typs 5 und 6 gegenüber festen oder fertigen Dosierungsformen flüssiger HPAPI. Es ist fusselfrei und in den Varianten rein und steril, nur steril und nicht steril erhältlich.

Beschichtetes oder laminiertes Chemikalienschutzmaterial, wie z. B. DuPont™ Tychem® Material, bietet dagegen eine höhere chemische Barrierewirkung (Typ 3 und Typ 1), die speziell für den Schutz von Arbeitnehmern vor hochkonzentrierten Gefahrstoffen wie HPAPI entwickelt wurde. Dieses Material ist jedoch nicht atmungsaktiv.

Design der Schutzkleidung

Das Design kann eine wichtige Rolle für Schutzwirkung und Komfort spielen. Verschiedene Schutzanzüge können jeder für sich die gesetzlichen Anforderungen für eine bestimmte Anwendung erfüllen, aber durchdachte Designmerkmale machen den Unterschied. So bieten beispielsweise Reißverschlüsse an den Schutzanzügen aus DuPont™ Tyvek® mit ihren selbstklebenden Blenden und integrierte Kinnabdeckungen mehr Schutz vor Flüssigkeiten.

Der DuPont™ Tychem® 6000 AL ist ein Druckluft-Schutzanzug, der für den Umgang mit HPAPI entwickelt wurde. Er weist verschiedene einzigartige Designmerkmale auf: Die Kapuze ermöglicht Bewegungsfreiheit und Rundumsicht. Das Panoramadach im Anzug ermöglicht die Sicht auch nach oben und sorgt für deutlich mehr Tragekomfort. Hinzu kommen die elastischen Daumenschlaufen, Ärmel- und Knöchelbündchen sowie der Taillengummi. Vereinfachte Verschlüsse erleichtern das Anziehen, während Arbeitnehmer ihre Anzüge im Notfall dank der Ausstiegsstreifen schnell ausziehen können.



Luftdruck und Belüftung



Der Luftdruck ist ein wichtiger Faktor bei der Auswahl von Druckluft-Schutzanzügen für HPAPI-Produktionsumgebungen, die einen hohen Schutz vor gefährlichen Chemikalien in Form von Flüssigkeiten, Aerosolen oder Sprühnebeln erfordern ([Kategorie III – Typ 3-B, 4-B und 6-B](#)). Der Luftdruck im Inneren eines Schutzanzugs muss deutlich über dem Umgebungsluftdruck liegen. So können keine gefährlichen Partikel und Tröpfchen eindringen.

Das Belüftungssystem eines Anzugs kann dazu beitragen, den Komfort des Trägers zu verbessern. Der Druckluft-Schutzanzug Tychem® 6000 AL etwa verfügt über drei Abluftklappen, zwei an der Hüfte und eine an der Rückseite der Kapuze, und ein Spinnvlies-Luftplenum verteilt Kühl- und Atemluft effektiv, reduziert die Wärmeentwicklung und trägt zu einer sicheren Luftzufuhr bei.

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist die Position des Luftgürtels. Er liegt in diesem Fall im Inneren des Schutzanzugs und ist so vor Verunreinigungen geschützt. Auch können so keine schädlichen Stoffe eingeatmet werden. Darüber hinaus sind diese Luftgürtel wiederverwendbar und damit sinken wiederum die Kosten.

Fazit

Der immense Produktionszuwachs bei den HPAPI zur Deckung der Nachfrage nach gezielten therapeutischen Maßnahmen bedeutet, dass immer mehr Beschäftigte in der Pharmaindustrie den Risiken dieser gefährlichen Stoffe ausgesetzt sein können. Vorschriften wie GMP Anhang 1 enthalten strenge Anforderungen an die Schutzkleidung, die in jeder Reinraumklasse verwendet wird. Schutzkleidung erfüllt dabei gleich zwei Aufgaben. Sie schützt die Mitarbeiter und verhindert gleichzeitig Kontaminationen, die die Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln beeinträchtigen können. Weltweit tätige Anbieter wie DuPont Personal Protection verfügen über das Fachwissen und die Technologie, die es HPAPI-Herstellern ermöglichen, den Schutz von Arbeitern bedeutend zu verbessern, ohne zwischen Produkt- und Anwenderschutz wählen zu müssen.

Weitere Informationen über DuPont™ Tyvek® Lösungen für die pharmazeutische Industrie finden Sie hier:

<https://www.dupont.de/personal-protection/pharmaceutical-industries-ppe.html>





Kontaktieren Sie uns

DuPont Personal Protection

DuPont de Nemours (Luxembourg) S.à r.l.
Contern - L-2984 Luxembourg

Kundendienst

T. +352 3666 5111
mycustomerservice.emea@dupont.com

dpp.dupont.com



Diese Informationen beruhen auf technischen Daten, die DuPont für zuverlässig hält. Diese Informationen können jederzeit geändert werden, wenn neue Erkenntnisse und Erfahrungen vorliegen. Es liegt in der Verantwortlichkeit des Anwenders, den Grad an Toxizität und die geeignete persönliche Schutzausrüstung zu ermitteln. Diese Informationen sind für Personen mit entsprechendem Fachwissen vorgesehen, die damit eine Bewertung gemäß ihren eigenen spezifischen Einsatzbedingungen nach eigenem Ermessen und auf eigenes Risiko vornehmen können. Jeder, der diese Informationen nutzen möchte, sollte zunächst prüfen, ob die ausgewählte Schutzkleidung für den beabsichtigten Einsatz geeignet ist. Um eine potenzielle chemische Belastung zu vermeiden, darf die Schutzkleidung nicht mehr benutzt werden, wenn das Material Risse, Abrieb oder Löcher aufweist. Da die Anwendungsbedingungen außerhalb unseres Einflussbereichs liegen, KANN DUPONT KEINE GEWÄHRLEISTUNG ODER HAFTUNG – SEI ES AUSDRÜCKLICH ODER STILLSCHWEIGEND – IN BEZUG AUF DIE MARKTGÄNGIGKEIT ODER EIGNUNG FÜR EINEN BESTIMMTEN ZWECK ODER EINE HAFTUNG IM ZUSAMMENHANG MIT DER VERWENDUNG DIESER INFORMATIONEN ÜBERNEHMEN. Diese Informationen dürfen nicht als Lizenzierung zur Verwendung oder Empfehlung zur Verletzung von Patentrechten oder technischen Informationen von DuPont oder Dritten in Bezug auf die hier erwähnten Materialien oder deren Verwendung betrachtet werden.

DuPont™, das DuPont-Oval-Logo sowie alle Produkte, sofern nicht anders angegeben, die mit ™, SM oder ® gekennzeichnet sind, sind Marken, Dienstleistungsmarken oder eingetragene Marken von Konzerngesellschaften der DuPont de Nemours, Inc. Darf nicht ohne Genehmigung von DuPont verwendet werden. © 2024 DuPont. Alle Rechte vorbehalten.