

Kunststoffe im Reinraum verarbeiten

# Im Dickicht der Regularien



Reinraum von Wilden zur Produktion medizinischer Kunststoffsysteme in Pfreimd. (Bild: Wilden)

Die Produzenten von medizinischen Teilen aus Kunststoff in Reinräumen müssen sich in einem Dickicht von Normen, Regeln und Richtlinien zurechtfinden und eng mit Auftraggebern und Behörden abstimmen. Oft wirken auch noch Berater und Dienstleister mit.

Bevor ein Beschäftigter einen Reinraum betritt, muss er „vor einem Spiegel in voller Körpergröße überprüfen, ob alle Kleidungsstücke ordnungsgemäß angelegt wurden“ – so ist es in der internationalen Norm ISO 14644 festgelegt. Allein bei der Ausstattung der Umkleidebereiche und dem Anlegen der Kleidung ist eine Fülle von Regeln zu beachten. Sie alle gelten dem größten Risikofaktor, der Partikelschleuder schlechthin – dem Menschen. Er kann mehrere Millionen Partikel und mehrere 100 Mikroorganismen pro Minute über die Haut und den Atem freisetzen und ist für rund 40% der Verunreinigung in Reinräumen verantwortlich. Die Kleidung ist deshalb als Barrierefilter konzipiert. Sie soll in erster Linie Produkte und Prozesse vor dem Menschen schützen.

Von ISO 14644 führen zahlreiche Verweise in ein Netzwerk von internationalen und nationalen Normen, Regeln, Richtlinien und Leitfäden für die Planung, die Einrichtung und den Betrieb von Reinräumen, das von den Pro-

duzenten nur schwer zu durchschauen und auch von Fachleuten nicht leicht zu entwirren ist. Außerdem wird die Norm – wie alle anderen – ständig weiterentwickelt. Federführend ist ein gemeinsamer Ausschuss des Deutschen Instituts für Normung (DIN) und des Verbands Deutscher Ingenieure (VDI), der in VDI 2083 eigene Richtlinien für die Reinraumtechnik niedergelegt hat. Die Abfolge der Teile ist – historisch bedingt – anders als in der ISO-Norm; sie soll aber in den nächsten Jahren in Übereinstimmung gebracht werden. Dennoch bleiben die beiden Regelwerke unabhängig voneinander bestehen.

Trotz vieler Details sind die Normen und Richtlinien in ISO 14644 und VDI 2083 nur wenig spezifiziert. ISO bezieht sich zum Beispiel ausschließlich auf luftgetragene Partikel zwischen 0,1 und 5 µm und gilt für Reinräume und reine Bereiche von der Raumfahrt über die Mikroelektronik bis zur Pharmazie, Lebensmittelindustrie und Medizintechnik. Diese Anwendungsbereiche werden nicht explizit unterschieden und nur vage den neun Reinheitsklassen zugeordnet: die Mikroelektronik-Produktion etwa den Klassen 1 bis 4 mit den niedrigsten Partikelkonzentrationen und die Produktion von medizinischen Teilen den Reinheitsklassen 5 bis 8.

Die ISO-Reinheitsklassen legen nur die Größe und Anzahl der zugelassenen luftgetragenen Partikel fest. Die Art der Partikel bleibt unbestimmt, obwohl es etwa in der Medizintechnik weniger auf technische Reinheit – Sauberkeit – als auf mikrobiologische Reinheit – Keimfreiheit – ankommt. Die Produktionsumgebung muss in diesem Fall steril, aseptisch sein – also weitgehend frei von Viren, Bakterien oder Pilzsporen – und wird in ISO 14698 geregelt. Diese Norm nennt Grenzen für die Keimbelastung und führt auch spezielle Messgeräte für Mikroorganismen auf: so-



Helmut Klemm, Freier Journalist, Würzburg

nannte Keimsammler. Partikelzähler reichen in diesem Fall nicht aus.

An zahlreichen Stellen verweist ISO 14644 auch darauf, dass genauere Regelungen zwischen Kunden oder Auftraggebern und Lieferanten festzulegen sind. Kunde ist derjenige, der Anforderungen vorgibt; Lieferant derjenige, der sie erfüllen muss. Diese Beziehung kann schon sehr komplex sein, wenn etwa Spritzgießteile für einen Automobilhersteller unter Reinraum-Bedingungen produziert werden sollen und die Anforderungen des Kunden mit Reinraum-Ausrüstern oder Maschinenherstellern abgestimmt werden müssen. Bei der Herstellung medizinischer Teile hat der Kunde darüber hinaus noch gesetzliche Vorgaben zu beachten, aus denen sich spezielle Anforderungen an die gesamte Lieferantenkette ergeben.

Die medizinischen Erzeugnisse fallen entweder unter das Arzneimittelgesetz oder das Medizinproduktegesetz mit den jeweiligen Verordnungen. Als Medizinprodukte gelten Instrumente, Apparate und Vorrichtungen, die der Erkennung, Verhütung, Überwachung und Behandlung von Krankheiten dienen oder Behinderungen kompensieren. Gemeint sind damit etwa Verpackungs- und Dosiereinheiten für Wirkstoffe, Spritzen, Schläuche und auch Körperprothesen wie künstliche Herzen. Sie sind oft aus Kunststoff und werden meist von Produzenten im Auftrag von Pharma- oder Medizintechnik-Unternehmen hergestellt.

Bei der Anwendung müssen Gefährdungen ausgeschlossen sein. Deshalb werden alle Medizinprodukte in Risikoklassen eingeteilt und –

bei höherem Risiko – im behördlichen Auftrag von benannten Zertifizierern einer Prüfung unterzogen. Wenn alles in Ordnung ist, erteilen sie ein CE-Kennzeichen. Außerdem greift die Produkthaftung, die den Hersteller – laut ISO den Kunden – so weit ausdifferenziert, dass auch Produzenten, Ausrüster, Lieferanten und Händler haftbar werden können; und schließlich müssen sich die Produzenten auch an den Regeln für die Herstellung von Medizinprodukten orientieren, die von der World Health Organization (WHO) in den 70er-Jahren festgelegt wurden: an den sogenannten „Good Practices“.

Als besonders wichtig gelten die Good Manufacturing Practices (GMP); weitere gibt es für die automatisierte Fertigung (GAMP), für Informationstechnik (GITP) und mehr. Sie werden ergänzt von Bestimmungen der Food and Drug Administration (FDA), der obersten Behörde für Arzneimittelzulassung und -überwachung in den USA, und haben sich zum internationalen Standard entwickelt. Auch die europäischen Leitfäden für gute Herstellungspraxis aus den 90er-Jahren – EU-GMP – sind eng daran angelehnt. Insgesamt gesehen, formulieren die „Good Practices“ Maßstäbe für die Qualitätssicherung und legen – wie ISO 14698 – Grenzen für die Keimbelastung fest. Die Reinheitsklassen A bis D entsprechen in etwa den ISO-Klassen 5 bis 8.

Um dieses Dickicht von Regularien zu durchdringen, bieten zahlreiche Berater Hilfe an. Mit einem davon hat Dipl.-Ing. Jens Hutzenlaub, Geschäftsführer der Mecora Medizintechnik GmbH in Aachen, keine gu-

ten Erfahrungen gemacht. Er baute Anfang der 90er-Jahre noch in der Endphase seines Studiums der Kunststofftechnik an der RWTH Aachen eine Produktion medizinischer Teile auf und zog bei der Konzeption eines neuen Reinraums einen Berater heran, nahm aber bald wieder von seinen Diensten Abstand. Seitdem ist er ein bisschen skeptisch: „Manche Berater leben gut von der Unübersichtlichkeit und verkaufen für viel Geld Trivialitäten.“ Hutzenlaub produziert inzwischen unter anderem ein anspruchsvolles Herz-Unterstützungssystem aus Kunststoff. Mit seiner kleinen Mannschaft und seinen Kunden hat er verschiedene Modelle der Zusammenarbeit bei der Produktentwicklung erprobt, die oft paral-

lel zur CE-Kennzeichnung abläuft. „Das ist der Normalfall“, sagt er, „bei dem viel Arbeit für den Produzenten anfällt, denn jedes Produkt wird erst in der Praxis ganz zu Ende gedacht.“ Für besonders wichtig bei jedem Projekt hält er einen Qualitätsmanagement-Plan und einen Schnittstellenvertrag, der die Verantwortungsbereiche klar festlegt.

weisen, etwa nach ISO 9000 zertifiziert sein; sonst kommt es als Produzent kaum in Frage.

**Anlagen** - Bevor eine Reinraumanlage in Betrieb geht, muss sie den GMP und ISO 14644 zufolge mehrere Qualifizierungsprüfungen bestehen. Dabei ermittelt ein Zertifizierer, ob die Anlage vom Design über die Installation bis zur



*Ein hohes Risiko im Reinraum ist der Mensch. Schutzkleidung ist daher besonders wichtig. (Bild: Mecora)*

## Reinraum-Regularien

### US-Federal-Standard 209

Die amerikanischen Reinraum-Regularien wurden 1963 festgelegt und 2001 zugunsten von ISO 14644 zurückgezogen.

### VDI 2083

Die Richtlinien haben seit 1976 die Reinraum-Regelung in Europa geprägt und ISO 14644 maßgeblich bestimmt.

### ISO 14644

Die Norm ist seit den 90er-Jahren international das zentrale allgemeine Regelwerk für die Produktion in Reinräumen.

### ISO 14698

Die Norm ergänzt ISO 14644 und legt Grenzen für die Keimbelastung in aseptischen oder sterilen Produktionsumgebungen fest.

### GMP-Leitfäden

Sie wurden in den 70er-Jahren von der WHO festgelegt und formulieren – etwa wie ISO 9000 – Qualitätsmaßstäbe für die Produktion von medizinischen Wirkstoffen und Medizinprodukten.

### FDA-Guideline

Diese Richtlinien der amerikanischen Arzneimittelbehörde entsprechen in etwa den deutschen Gesetzen über den Verkehr mit Arzneimitteln und Medizinprodukten.

Es gibt freilich auch andere Wege der Kooperation. Die Wilden AG in Regensburg, die auf 9 000 m<sup>2</sup> Reinraumfläche auch medizinische Teile produziert, übernimmt – wenn ein Kunde will – sogar die CE-Kennzeichnung, die üblicherweise dem Kunden oder Auftraggeber obliegt und bei der oft weitreichende Festlegungen über Reinraum-Standards getroffen werden. Noch mehr Vorentscheidungen waren bei dem Projekt gefallen, von dem Dipl.-Ing. Christian Meusinger, Leiter Qualitätsmanagement bei der Risdon Pharma GmbH in Neuenburg am Rhein, berichtet. Das Unternehmen übernahm dabei die Produktion eines Asthma-Inhaliergeräts und brachte nur die Fertigungstechnik auf den neuesten Stand. Dennoch hatte Meusinger noch allerhand Orientierungsarbeit zu leisten: „Auch GMP muss für jeden Fall erst interpretiert werden.“

Die folgenden Aspekte stehen bei jedem Projekt im Mittelpunkt:

**Produkt** - Auch wenn es bei der CE-Kennzeichnung schon genau spezifiziert ist, werfen Herstellung, Montage, Befüllung und Verpackung oft noch unerwartete Probleme auf.

**Unternehmen** - Es muss in der Regel ein Qualitätsmanagement-System vor-

Funktion den vorgesehenen Zwecken entspricht. Diese Qualifizierung wird regelmäßig wiederholt. Bei Unterbrechungen des Betriebs oder Änderungen der Anlage ist eine Requalifizierung erforderlich. Die rund 20 benannten Zertifizierer in Deutschland – darunter der TÜV – sind wiederum von einer Zentralstelle der Länder akkreditiert worden.

**Prozesse** - Sie müssen ständig überwacht – laut FDA validiert – und lückenlos dokumentiert werden. Messgeräte werden zum Teil wöchentlich von Dienstleistern kalibriert. Die Kunden überprüfen in periodischen Audits, ob alle Regularien eingehalten werden.

Als besonders schwierig erweist sich die Überprüfung des Personals. Das liegt vor allem daran, dass Verhalten nicht so leicht dokumentierbar ist wie technische Prozesse. Deshalb wisse man nie genau, sagt Hutzenlaub, wann Schulungen aufzufrischen seien. Klarheit verschafft da nur die Videoüberwachung. Da kann man sehen, ob das Personal tatsächlich in den großen Spiegel schaut.