

EU GMP Annex 1 und Schiebetüren im Reinraum

Malte Lamster 08.10.2024

PHARMA|PLAN

Agenda

- | | |
|--------|--|
| 5 min | Vorstellung TTP Group und Pharmaplan |
| 5 min | Anforderung an Türen in Reinräumen:
Blick in den EU GMP Annex 1 |
| 10 min | Diskussion wichtiger Anforderungen an Schiebetüren |
| 3 min | Herausforderungen und Vorteile von Schiebetüren |
| 3 min | Herausforderungen und Vorteile von Schnellauftoren |
| 3 min | Herausforderungen und Vorteile von Drehflügeltüren |
| 5 min | Schlussfolgerung |

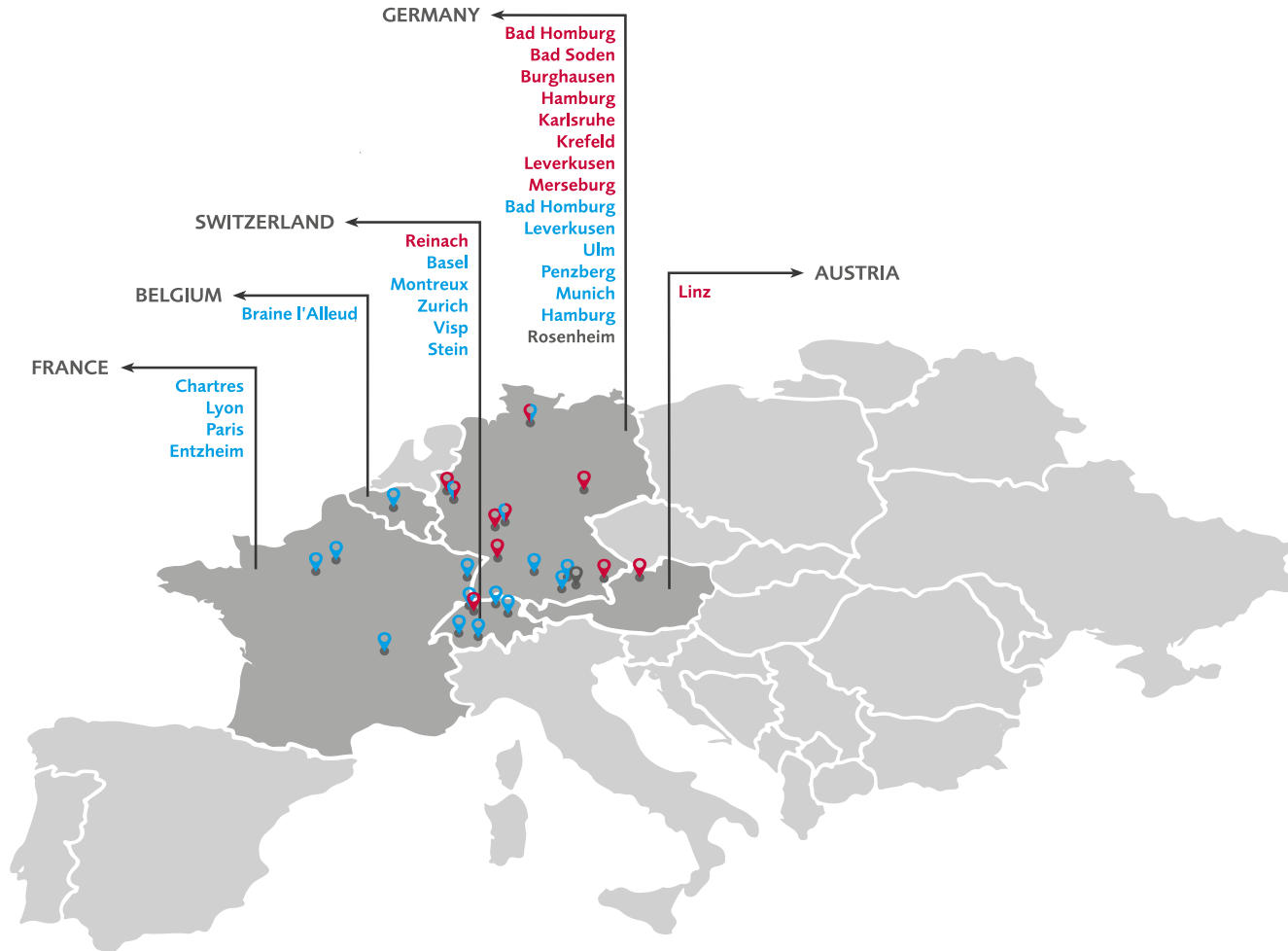


**We design and
realize world-class
research and
production facilities.**

Pharmaplan

Kunde: F. Hoffmann-La Roche
Photo: Beat Ernst ©

TTP Group



Engineering services for process industries

- > Two strong engineering brands

PHARMA|PLAN Est. 1974

TRI|PLAN Est. 1967

- > Approx. 1'000 professionals in total
Architects, engineers, scientists
- > 27 Offices
1 TTP headquarter in Rosenheim
16 PharmaPlan offices in Europe
10 Triplan offices in Europe

📍 TTP|GROUP 📍 PHARMA|PLAN 📍 TRI|PLAN

TTP global leadership team



TTP Group

Dr. Andreas Bonhoff
CEO

TTP|GROUP



CH

Stefan Berg
General Manager + country leadership

PHARMA|PLAN

TRI|PLAN



DE/AT

Stefan Filz
General Manager + country leadership

PHARMA|PLAN

TRI|PLAN



FR/BE

Arnaud Eber
General Manager + country leadership

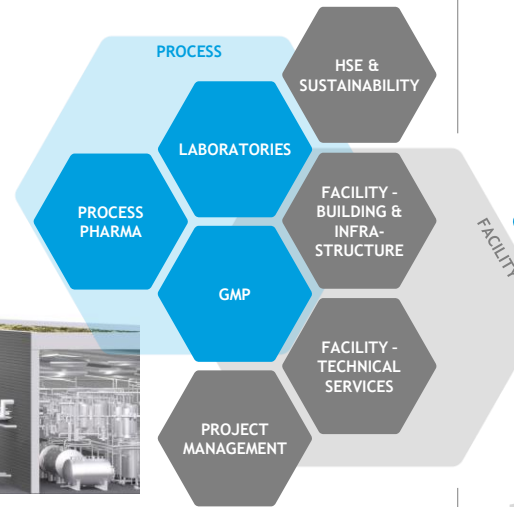
PHARMA|PLAN

Pharmaplan at a glance

› We design and realize state of the art **research and production facilities for the GMP regulated industry**

› We enable collaboration between all stakeholders **through seamless integration of all disciplines in agile, divers, and digital environments**

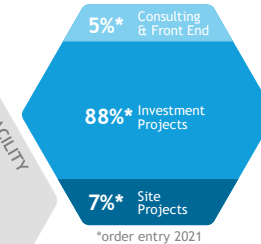
› We are a leading consulting and engineering partner for the pharmaceutical industry
By enabling our customers to deliver on demand, we contribute to a healthier world



1.000
PROJECTS / YEAR

27
OFFICE LOCATIONS

1.100
PROFESSIONALS



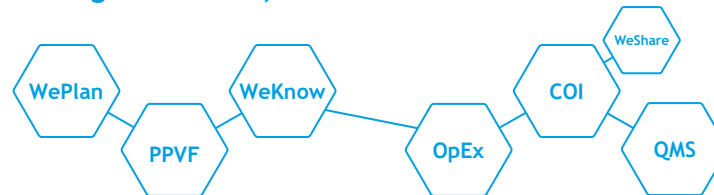
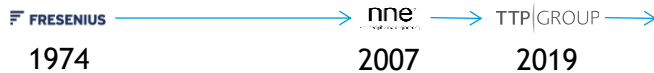
› **720** PHARMA|PLAN
› **400** TRI|PLAN



Offices
 PHARMA|PLAN TRI|PLAN TTP|GROUP

› We provide GMP excellence
With roots from Fresenius and Novo Nordisk, Pharma Engineering is part of our DNA

› We provide best practice to our customers
gathered from executed projects, knowledge sharing excellence, our standards and tools



Pharmaplan in Germany

VISION & PURPOSE

We aim to be the leading consulting and engineering partner for the Pharmaceutical Industry

By enabling our customers to deliver on demand, we contribute to a healthier world

MISSION

We design and realize state of the art research and production facilities for the GMP regulated industry

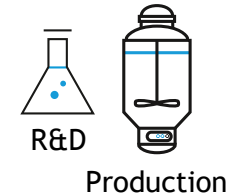
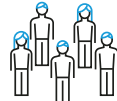
We enable collaboration between all stakeholders through seamless integration of all disciplines in agile, divers, and digital environments

We provide best practice to our customers gathered from executed projects, knowledge sharing excellence, our standards and tools

We provide GMP excellence
With roots from Fresenius and Novo Nordisk, Pharma Engineering is part of our DNA



250
8'200 h/week



Front-end
EPCMV
Site support

Architects, engineers, and scientists

- > Close to you
- > Fluent in regional languages
- > Permanent contracts
- > long-term partners
- > Culture of agile, divers and digital collaboration

Process expertise

- > Laboratories, pilot plant production, ATMP
- > Drug substance: API small molecules, API biotech
- > Drug product: OSD, fill & finish
- > Secondary packaging: Assembly & pack, warehousing

All services in-house

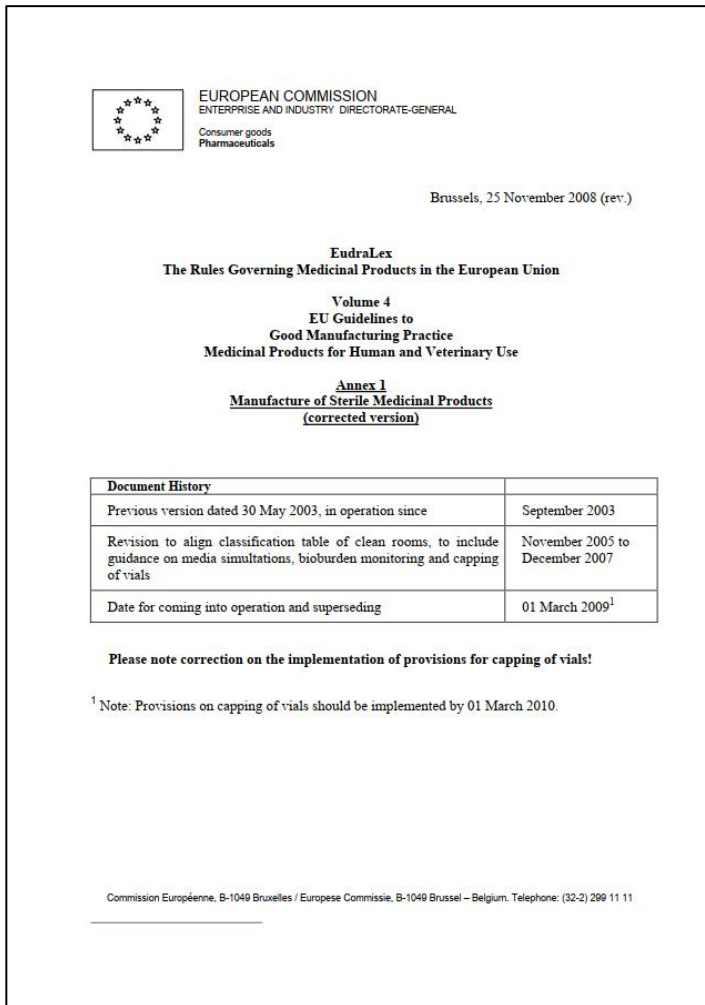
- > Project Management
- > Construction & HSE Management
- > Commissioning & Qualification Management
- > Process
- > Automation
- > Laboratoires & Logistics
- > Process & Construction Architecture
- > Utility (clean & black), HVAC, Electrical

EU GMP Annex 1 und Schiebetüren im Reinraum

Pharmaplan

Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Anforderungen an Türen in Reinräumen Blick in den EU GMP Annex 1 (2008 rev.)



The image shows the cover page of the EU GMP Annex 1 document. It features the European Commission logo and the text: 'EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL Consumer goods Pharmaceuticals'. The document is dated 'Brussels, 25 November 2008 (rev.)'. The title is 'EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version)'. A 'Document History' table is present, and a note at the bottom states: 'Please note correction on the implementation of provisions for capping of vials!'. A footnote at the bottom left reads: '1 Note: Provisions on capping of vials should be implemented by 01 March 2010.' The footer contains the contact information for the Commission Européenne.

Document History	
Previous version dated 30 May 2003, in operation since	September 2003
Revision to align classification table of clean rooms, to include guidance on media simulations, bioburden monitoring and capping of vials	November 2005 to December 2007
Date for coming into operation and superseding	01 March 2009 ¹

“47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.”

https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2008_11_25_gmp-an1_en_0.pdf

“47. Um die Ansammlung von Staub zu vermindern und das Reinigen zu erleichtern, sollten keine unzugänglichen Nischen und möglichst wenig vorstehende Leisten, Regale, Schränke und Ausrüstungsgegenstände vorhanden sein. Türen sollten so konstruiert sein, dass für die Reinigung unzugängliche Stellen vermieden werden. Schiebetüren sind aus diesem Grund unerwünscht.”

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Bekanntmachungen/GMP-Leitfaden/Anhang-1-GMP-Leitfaden.pdf

→ Vorbehalt gegen Schiebetüren

Anforderungen an Türen in Reinräumen

Blick in den EU GMP Annex 1 (2007 - 2022)

Annex 1 2008	Draft Annex 1 2020	Draft Annex 1 V13 ~November 2021	Draft Annex 1 V14 ~April 2022	Draft Annex 1 V15 ~Juli 2022	Annex 1 2022
offizielle Version	offiziell publiziert	nicht offiziell publ.	nicht offiziell publ.	nicht offiziell publ.	offizielle Version
<p>“47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.”</p>	<p>“4.6 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no recesses that are difficult to clean effectively therefore projecting ledges, shelves, cupboards and equipment should be kept to a minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned.”</p>	<p>“4.6 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no recesses that are difficult to clean effectively therefore projecting ledges, shelves, cupboards and equipment should be kept to a minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned (for instance sliding doors).”</p>	<p>“4.6 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no recesses that are difficult to clean effectively therefore projecting ledges, shelves, cupboards and equipment should be kept to a minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned. Sliding doors may be undesirable for this reason.”</p>	<p>“4.6 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no recesses that are difficult to clean effectively therefore projecting ledges, shelves, cupboards and equipment should be kept to a minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned. Sliding doors may be undesirable for this reason.”</p>	<p>“4.6 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no recesses that are difficult to clean effectively therefore projecting ledges, shelves, cupboards and equipment should be kept to a minimum. Doors should be designed to avoid recesses that cannot be cleaned. Sliding doors may be undesirable for this reason.”</p>

Diskussion wichtiger Anforderungen an Schiebetüren

Anforderung gemäss EU GMP Annex 1: Für die Reinigung unzugängliche Stellen vermeiden

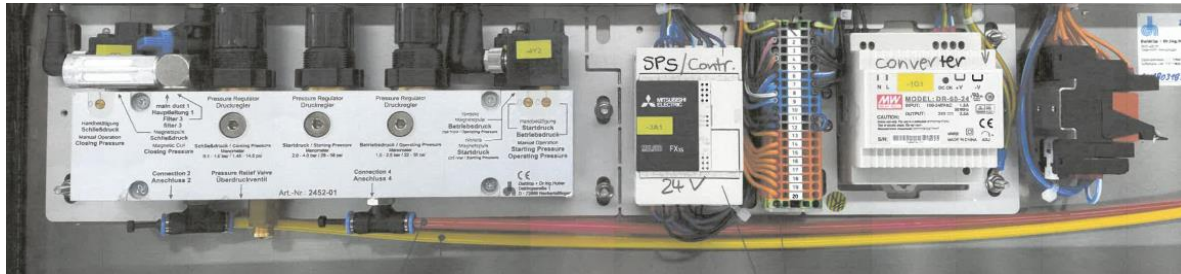
- > Herausforderungen
 - Zusätzliche Oberflächen (hervorstehendes Gehäuse, hervorstehendes Türblatt, Rammschutz)
 - Schwer zugängliches Gehäuseinnere (Offener Führungsschlitz)
 - Schwer zugängliche Türblattbereiche (Schleifdichtungen, Absenkrichtungen)
- > Massnahmen
 - Risikobasiertes Reinigungs- und Monitoring-Konzept
 - Konstruktionsweise, die Reinigung begünstigt
 - Konstruktionsweise, die Staubansammlung entgegenwirkt



Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Diskussion wichtiger Anforderungen an Schiebetüren

Blick in das Gehäuse einer pneumatisch betriebenen Schiebetür der Firma Daldrop



Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Diskussion wichtiger Anforderungen an Schiebetüren

Weitere Anforderung:

Minimierung von Partikelbildung

> Herausforderungen

- Abrieb bei diversen Bauteilen (Motor, Antriebsriemen, Dichtungen), in der Regel keine Herstellerangaben zur Partikelemission

> Massnahmen

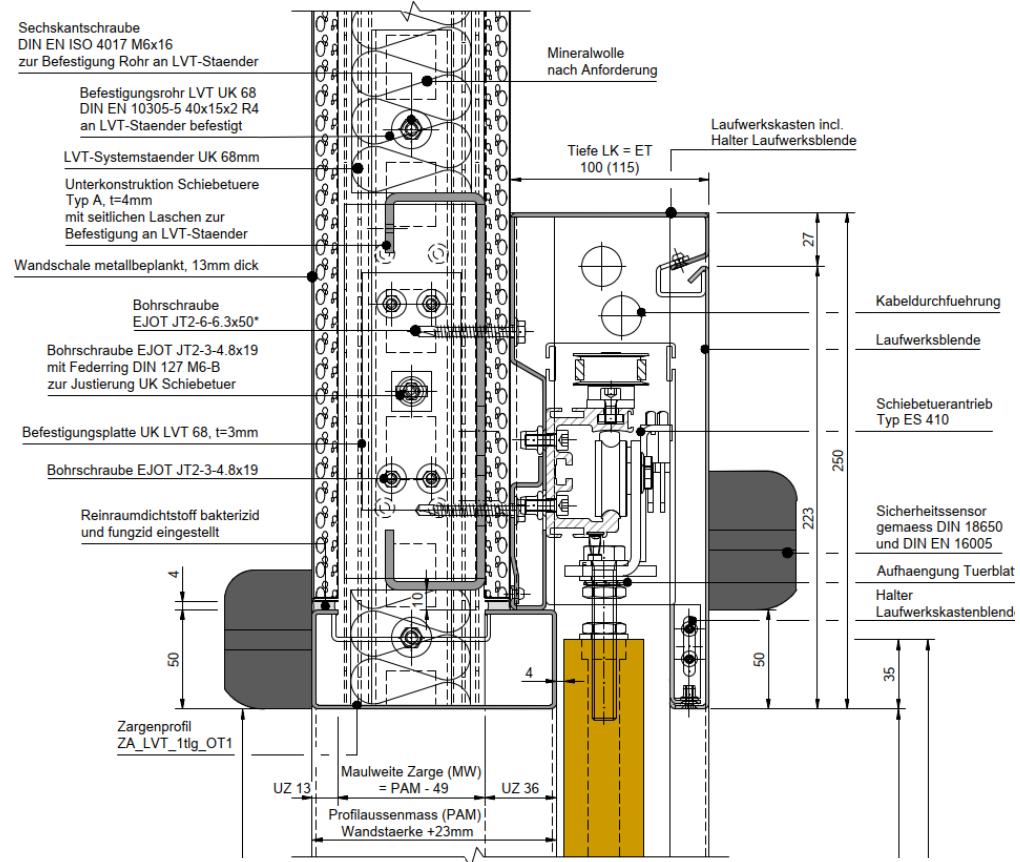
- Antrieb auf Seite mit niedrigeren Reinheitsanforderungen
- Konstruktionsweise (Riemen nicht oberhalb des Führungsschlitzes)
- Abriebarme Antriebe (Pneumatikzylinder)
- Dichtungskonzept
- Anschliessen des Gehäuses an die Abluft



Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Diskussion wichtiger Anforderungen an Schiebetüren

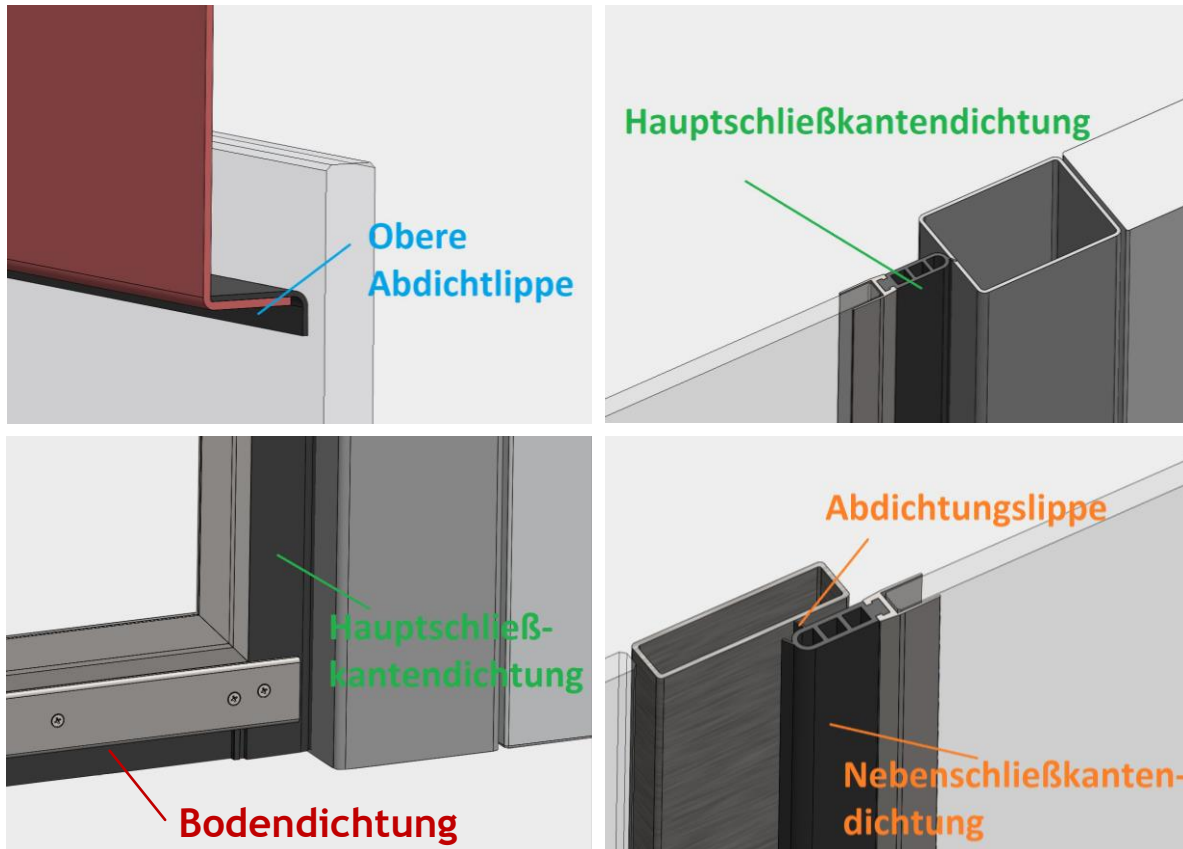
Detail-Vertikalschnitt einer elektrisch betriebenen Schiebetür der Firma Lindner



Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Diskussion wichtiger Anforderungen an Schiebetüren

Dichtungskonzept einer pneumatisch betriebenen Schiebetür der Firma Daldrop



Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Herausforderungen und Nachteile von Schiebetüren

Herausforderungen von Schiebetüren

- > Zusätzliche Oberflächen
- > Schwer zugängliches Gehäuseinnere
- > Schwer zugängliche Türblattbereiche
- > Abrieb bei diversen Bauteilen
- > Zulassung als Fluchtweg (Einzelgenehmigung möglich)
- > Erhöhte Kosten (elektrisch betrieben)

Vorteile von Schiebetüren

- > Kein Platzbedarf vor der Tür (dafür seitlich an der Wand)
- > Grössere Öffnungsmasse (vergl. Drehflügeltüren)
- > Höhere Öffnungsgeschwindigkeit (vergl. Drehflügeltüren)
- > Weniger Luftturbulenz beim Öffnen (vergl. Drehflügeltüren)



Kunde: Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co.KG
Projekt: BI SOL Solid Launch Facility
Türen: ASSA ABLOY
Planer: Pharmaplan AG

Herausforderungen und Nachteile von Schnellauftoren

Herausforderungen von Schnellauftoren

- > Zusätzliche Oberflächen
- > Schwer zugängliches Gehäuseinnere
- > Abrieb bei diversen Bauteilen
- > Zulassung als Fluchtweg (Einzelgenehmigung möglich)
- > Erhöhte Kosten (elektrisch betrieben)
- > Behang verschwindet vollständig in Gehäuse
- > Reine Behangseite berührt beim Aufrollen ggf. unreine Seite

Vorteile von Schnellauftoren

- > Kein Platzbedarf vor oder seitlich der Öffnung
- > Hohe Öffnungsgeschwindigkeit
- > Grosse Öffnungsmasse
- > Weniger Luftturbolenz



Tor: Lindner
Quelle: <https://www.lindner-group.com/de/produkte/reinraum/reinraumtuere>

Herausforderungen und Nachteile von Drehflügeltüren

Herausforderungen von Drehflügeltüren

- > Erhöhter Platzbedarf vor der Tür (schwenkender Drehflügel), Beschädigung (Risiko)
- > Auch bei Drehflügeltüren gibt es schwer reinigbare Bauteile (Absenkichtung, Türschliesser, innenliegende Bänder)
- > Luftturbulenz beim Öffnen

Vorteile von Drehflügeltüren

- > Etabliert (weniger Evaluations-Aufwand und Diskussionspunkte im Gespräch mit Behörden)
- > Weniger Oberflächen (flächenbündiger Einbau)
- > Zulassung als Fluchtweg
- > Kostengünstig (manuell betrieben)



Tür: Lindner
Foto: Tomas Bertelsen ©

Schlussfolgerung

Reinraumklassen für die Herstellung steriler Produkte gemäss EU GMP Annex 1

Grade A: The critical zone for high-risk operations (e.g. aseptic processing line, filling zone, stopper bowl, open primary packaging or for making aseptic connections under the protection of first air). Normally, such conditions are provided by a localised airflow protection, such as unidirectional airflow workstations within RABS or isolators. The maintenance of unidirectional airflow should be demonstrated and qualified across the whole of the grade A area. Direct intervention (e.g. without the protection of barrier and glove port technology) into the grade A area by operators should be minimized by premises, equipment, process and procedural design.

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background cleanroom for grade A (where it is not an isolator). Air pressure differences should be continuously monitored. Cleanrooms of lower grade than grade B can be considered where isolator technology is used (see paragraph 4.20).

Grade C and D: These are cleanrooms used for carrying out less critical stages in the manufacture of aseptically filled sterile products or as a background for isolators. They can also be used for the preparation/filling of terminally sterilised products. (See section 8 for the specific details on terminal sterilisation activities).

- > Die häufigste Reinraumbür ist die Drehflügeltür.
- > Schiebetüren, Drehflügeltüren und Schnellauftore haben Vor- und Nachteile. Drehflügeltüren sind den anderen Öffnungsarten nicht in jeder Hinsicht überlegen.
- > Im Allgemeinen wird der Einsatz von Drehflügeltüren als unkritisch bewertet (weniger Evaluations-Aufwand und Diskussionspunkte im Gespräch mit Behörden).
- > Die Praxis zeigt, dass Schiebetüren in Reinräumen unter Einhaltung bestimmter Anforderungen von den Behörden akzeptiert werden (Risikobasiertes Reinigungs- und Monitoring-Konzept).
- > Bei Reinraum-Schiebetüren gibt es grosse Produktunterschiede (Vergleich notwendig).

PHARMA|PLAN