

## Qualifizierung Reiner Räume

Produzieren nach GMP fordert die Überprüfung und Validierung von allen Anlagen, Systemen und Prozessen, die auf das Produkt Einfluss haben. Die Produktionsumgebung, damit unter anderen die Luft bzw. die Räumlichkeiten haben einen großen Einfluss auf die Qualität der Herstellung. Die EG-GMP-Richtlinie fordert die Qualifizierung der qualitätsbeeinflussenden Anlagen, zu denen die versorgenden Lüftungsanlagen und auch der Reinraum gehört. Die Validierung beinhaltet die Kalibrierung, Qualifizierung und die Validierung im engeren Sinne. Die Kalibrierung der Anlagen oder Messwertaufnehmer bedeutet einen Vergleich mit einem Referenzgerät, also einem Gerät mit höherer Genauigkeit. Hier muss mit hoher Qualität gearbeitet werden, eine langjährige Erfahrung kann von großem Nutzen sein. Die Validierung beinhaltet die Beweisführung, dass Verfahren tatsächlich zu den erwartenden Ergebnissen führen.

Meist wird die Reinraumklassifizierung als Qualifizierung eines Reinen Raumes angesehen. Dem ist bei Weitem nicht so. Die Klassifizierung ist sicherlich ein wichtiger Bestandteil der Qualifizierung aber nur einer unter vielen. Über viele Jahre war die amerikanische Normenreihe Federal Standard 209 (A–E) maßgebend für die Klassifizierung von Reinen Räumen. Im November 2001 empfahl die zuständige Organisation IEST der U.S. General Services Administration (GSA) die Streichung der aktuellen FED-STD-209E. Die ISO 14644 Normenreihe wurde daraufhin vollständig für die USA übernommen. Damit gelingt es der ISO zum ersten Mal sich auf dem amerikanischen Markt gegenüber der dortigen Norm durchzusetzen. Die ISO 14644-1 gewinnt somit an enormer Bedeutung. Kurze Zeit später wurde in Deutschland ein neuer Entwurf der VDI 2083 Blatt 1 vorgestellt. Wesentliche Änderung ist die Anpassung an die ISO 14644-1, es sind die Reinraumklassen vollständig über-

nommen. Aus dieser Harmonisierung ergibt sich eine große Erleichterung für alle Betreiber von Reinräumen, denn es gibt jetzt nur noch zwei verschiedene Einteilungen von Reinräumen, die nach GMP in Klassen von A bis D und die Einteilung nach ISO 14644-1 in ISO-Klassen von 1-9.

Eine vollständige Performance-Qualification (PQ) erfordert die Erstellung der spezifischen Dokumentation bis über die Durchführung mehrerer Messungen und Maßnahmen. Die folgende Liste fasst die wichtigsten Maßnahmen zusammen.

- Messung der klimatischen Bedingungen (Temperatur/Feuchte)
- Raumdruckmessung (bei Kaskaden und gegenüber Nullpotenzial)
- Filterintegritätstest (inkl. visuelle Kontrolle der Schwebstofffilter)
- Bestimmung der Luftwechselzahl
- Erholzeitmessung (Recovery-Test)
- Visualisierung der Strömungen unter turbulenzarmer Verdrängungsströmung
- Bestimmung der Strömungsrichtung bis zur Arbeitsfläche
- Luftgeschwindigkeitsverteilung unter dem Luftauslass bei turbulenzarmer Verdrängungsströmung
- Reinraumklassifizierung
- Dokumentation der ermittelten Ergebnisse und Beschreibung der durchgeführten Maßnahmen.

Externen Behörden gegenüber und aus wirtschaftlichen Gründen für den Betreiber des Reinraumes und dem Qualifizierer sollten feste Absprachen über den Umfang der Reinraumqualifizierung erfolgen.

Wie wird diese Qualifizierung nun durchgeführt?

Während der gesamten Qualifizierung werden die **Temperatur** und die **relative Luftfeuchte** im Raum überwacht. Mit rückführbar kalibrierten Geräten soll festgestellt werden, ob die reinlufttechnische Anlage unter Produktionsbedingun-

gen die klimatischen Bedingungen aus den SOPs einhalten kann. Um den Reinraum vor Kontaminationen zu schützen wird meist der Reinraum im Überdruck gehalten. Somit entsteht ein Gefälle zu den Bereichen, die den Reinraum umgeben, z.B. Schleuse oder Umkleieraum. Diese **Druckdifferenz** sollte per Messgerät nachgewiesen werden, gegen Nullpotenzial und gegen den Druck in angrenzenden Räumen. Mit dem sog. **Filterintegritätstest** werden die eingebauten Schwebstofffilter auf lokale Überschreitungen ihres Durchlassgrades überprüft. Dazu muss vor dem Filter die Rohluft mit einer definierten und von der Filterklasse abhängigen Partikelkonzentration beaufschlagt werden. Ein Aerosolgenerator bringt zerstäubtes DEHS (Diethylhexalsebacat) in die Rohluft ein, ein Laserpartikelzähler kontrolliert die Rohluftkonzentration. Da diese Konzentration um den Faktor 100 höher sein soll als die max. Partikelkonzentration im Reinraum selbst, ist es notwendig mindestens eine Verdünnungsstufe vor den Partikelzähler zu schalten. Gleichzeitig zählt ein zweiter Partikelzähler die Partikelkonzentration am Luftauslass, dafür wird im Besten Falle eine rechteckige Probenahmesonde in überlappenden Bahnen über die Filterfläche und den Rahmen gezogen (Abscannen). Aus den ermittelten Werten kann der Durchlassgrad ermittelt werden. In der VDI Richtlinie 2083 Blatt 3 wird für die Filterklassen EU 14 bis EU 17 der maximal zulässige Durchlassgrad an einem Leck definiert. Sollte dieser überschritten werden, müssen weitere Schritte eingeleitet werden. Zusätzlich beinhaltet der **Filterintegritätstest** die visuelle Kontrolle des Filterelements auf Transport- oder Installationsschäden. Die **Luftwechselzahl** wird in Räumen mit einer turbulenten Mischlüftung ermittelt. Ziel dieser Messung ist es festzustellen ob alle Luftauslässe mit genügend Luft versorgt werden. Mit einer Volumenstrommesshaube wird an

jedem Luftauslass der Volumenstrom gemessen. Über das Raumvolumen kann dann die Luftwechselzahl berechnet werden. In Räumen der ISO Klasse 8 oder GMP-Klasse D sind Luftwechsel von 10-20 h<sup>-1</sup> üblich, bei ISO-Klasse 5 bzw. GMP-Klasse A sind es Luftwechsel von 360-540 h<sup>-1</sup>. In turbulenzarmen Verdrängungsströmungen wird keine Luftwechselzahl ermittelt, hier ist es wichtiger, die Strömung sichtbar zu machen. Für diese **Visualisierung** bietet es sich an mit einem Nebelgenerator, der kontaminationsfreien Nebel erzeugt, die Strömung sichtbar zu machen und diese mit Videosequenzen oder Einzelbildern zu dokumentieren. Die Form der Darstellung (analog auf Video oder digital auf CD-ROM) sollte vorher mit dem Kunden abgesprochen werden. Die **Erholzeit** des Raumes beschreibt das Vermögen des Reinraumes sich bei einer erhöhten lokalen Kontamination selbst zu reinigen. Hierfür wird der Reinraum gleichmäßig mit Aerosol beaufschlagt und die Zeit gemessen, die der Raum benötigt um 1% der Ausgangskonzentration zu erreichen. Weitere Messungen in turbulenzarmen Verdrängungsströmungen sind die Bestimmung der **Strömungsrichtung** und die Luftgeschwindigkeitsverteilung unterhalb der Luftauslässe. Die VDI 2083 fordert, dass die Strömung mindestens bis zur Arbeitsoberfläche senkrecht zur Luftaustrittsfläche ist. Eine maximale Abweichung von 14° bei Reinräumen ohne Doppelboden bzw. 20° bei Reinräumen mit Doppelboden ist zulässig. Zur Ermittlung der **Luftgeschwindigkeitsverteilung** in turbulenzarmen Verdrängungsströmungen wird unter den Luftauslässen in 300 mm Abstand die Geschwindigkeiten im Log-Linear-Verfahren (siehe VDI 2080) ermittelt. Über diese Messung kann analog zur Volumstrommessung, in turbulenten Mischlüftungen, die Luftwechselzahl ermittelt werden, dies ist aber nicht der Hauptgrund für diese Messung. Vielmehr soll festgestellt werden, ob der Filter, bzw. Luftauslass gleichmäßige Luftströmungen in den Raum entlässt. Die **Rein-**

**raumklassifizierung** ist sicherlich das Kernstück einer vollständigen Reinraumqualifizierung. Die Durchführung richtet sich entweder nach der VDI 2083 oder nach der ISO 14644. Bei beiden werden die Messpunkte im Raum aus der Wurzel der Raumfläche ermittelt (mindestens jedoch 2 Messpunkte). Unterschiede zwischen den Richtlinien gibt es in der Dauer der Messung und in der statistische Auswertung. So fordert die deutsche Richtlinie der VDI mindestens 5-minütige Messungen, die ISO hält 1-minütige Messungen für ausreichend. Die statistische Auswertung erfolgt nach der VDI 2083 über die Poissonverteilung und die Bedingung, dass jeder Messpunkt die Partikelkonzentrationsgrenze der Reinheitsklasse erfüllen muss. Bei der Auswertung nach ISO 14644-1 wird auch die 95-prozentige Vertrauensgrenze, allerdings über die Student-Faktor t-Verteilung ermittelt. Hierbei reicht es aus, wenn der Mittelwert aus Partikelkonzentrationen der Messpunkte insgesamt unterhalb der Partikelgrenzen des Reinraumes liegen. Zu beachten bei diesen Messungen ist, dass der Reinraum vor Start der Messung eine gewisse Erholzeit bekommt. Die Verunreinigung durch das Messpersonal sollte wieder abgeklungen sein. Selbstverständlich gilt dies auch für eine Reinraumklassifizierung während des Betriebes, hier sollte darauf geachtet werden, dass die Arbeitsabläufe normal vonstatten gehen und nicht durch Messpersonal beeinträchtigt sind.

Zusätzlich zu den o.g. Messungen und Massnahmen kann auch eine Keimzahlbestimmung vorgenommen werden. Über einen sogenannten Klatschtest mit „Klebestreifen“ oder mit Hilfe von Keimzahlbestimmungsgeräten können die koloniebildenden Einheiten (KBE) in der Reinluft ermittelt werden. In der Biotechnologie sind die KBE der Indikator für keimbelastete Luft.

Die oben beschriebene, aufwändige Dienstleistung der Reinraumqualifizie-

rung ist eingebettet in einer kundenspezifischen Gesamtdokumentation. Diese beinhaltet nicht selten bereits die Design-Qualification (DQ) und darauf aufbauende Elemente (Installation-Qualification, Operational Qualification). Diese sind für eine erfolgreiche Performace-Qualification (PQ) unabdingbar und müssen vom Dienstleister in Zusammenarbeit mit dem Betreiber erbracht werden.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, kommt neben dem Anlagenbetreiber nur der Partner in Frage, der es versteht, die richtige Messtechnik mit Fachwissen und Kompetenz zu paaren.

Autor:

Arne Senftleben

Testo CAL GmbH