

Reinraumtechnik für GMP-Produktionsräume Änderungen bei ISO 14644-1, -2 & -3



von Norbert Otto

Die DIN EN ISO Normen 14644-1 und 14644-2 zur Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration (-1) bzw. zur Überwachung der Leistung von Reinräumen und die Partikelmessung (-2) sind jetzt auch in der deutschen Fassung verfügbar (zu beziehen über den Beuth Verlag).

Was ist neu? Wie ist mit den 5 µm-Partikeln zu verfahren? Wie viele Probenahmeorte kommen hinzu?

Diesen Fragen geht Norbert Otto, der als Mitglied des Technischen Komitees ISO/TC 209 "Cleanrooms and associated controlled environments" für ISO 14644-3 an der Revision mitgewirkt hat, für Sie nach. Lesen Sie seine kompakten Antworten in der heutigen Übersicht.

ISO 14644-1:2015 (Klassifizierung der Luftreinheit)

ISO 14644-1:2015 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 209 „Cleanrooms and associated controlled environments“ in Zusammenarbeit mit dem Technischen Komitee CEN/TC 243 „Reinraumtechnologie“ erarbeitet, dessen Sekretariat (Convenor) vom BSI (British Standard Institution) gehalten wird. Dieser Teil von ISO 14644 legt Luftreinheitsklassen anhand der Anzahl der Partikel, angegeben als eine Konzentration im Luftvolumen, sowie die Auswahl der Probenahmeorte fest.

Die Anhänge sind neu geordnet, um den logischen Aufbau von ISO 14644 zu verbessern und aus ISO 14644-3:2005 wurden Teile des Inhalts von bestimmten Anhängen hinsichtlich der Prüfung und der Prüfgeräte eingearbeitet.

Die im Entwurf ISO/DIN 14644-1:2013 verlangte Rollierung der Probenahmeorte wurde nicht in die Endfassung mit aufgenommen.

ISO/DIN 14644-1:2015 hat die Fragestellungen bei **den Partikelgrenzen $\geq 5 \mu\text{m}$ für die ISO-Klasse 5** in Bezug auf sterile Produkte der EU, PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention und Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), den GMP-Richtlinien der WHO durch Adaption des Makropartikel-Konzepts behandelt. In der Klassifizierungstabelle ist für ISO Klasse 5 bei den $\geq 5 \mu\text{m}$ -Partikeln kein Zählwert mehr angegeben. Allerdings kann ein M-Deskriptor (siehe Anhang C) zur Quantifizierung von Makropartikelgruppen (Partikel $\geq 5 \mu\text{m}$) angewendet werden!

<http://www.gmp-verlag.de>

Das bedeutet gleichzeitig, dass die 5,0 µm-Partikel keineswegs wegfallen. Sie sollten für GMP-Reinräume auch weiterhin erfasst werden (übrigens in Übereinstimmung mit Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens). Weiterhin wird in der neuen ISO 14644-1 diesbezüglich verlangt, dass ein zweiter Kanal mitgemessen werden muss. Das wäre dann im Sinne von GMP der Messkanal mit 0,5 µm Partikelgröße.

§ C.4.1 Messung von Makropartikeln

Bei der Probenahme von Partikeln mit einer Größe von ≥ 1 µm sollte die Länge des Übergangsstücks nicht die vom Hersteller empfohlene Länge und den empfohlenen Durchmesser überschreiten und diese Länge ist „üblicherweise“ nicht länger als 1 m.

Anlagenbedingt ist dies in den wenigsten Fällen einzuhalten. Dieser Passus ist völlig impraktikabel und führt die Messungen seit 1969 (US-Fed-Std 209) und 1999 (ISO 14644-1) bis heute ad absurdum! Die turbulenten Geschwindigkeiten in den Probenahmeschläuchen reichen nach wie vor aus, damit keine Partikel verloren gehen. Es sollte auch im neuen Annex 1 beachtet werden, dass es sich hier um eine „Empfehlung“ handelt.

ISO/DIN 14644-2:2015 (Festlegungen für die Überwachung und periodische Prüfung zum Nachweis der fortlaufenden Übereinstimmung)

§ 5 Regelmäßige Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration

Die regelmäßige Klassifizierungsprüfung muss nun jährlich nach ISO 14644-1 und -3 durchgeführt werden. Diese Häufigkeit kann auf der Grundlage der Risikobewertung, des Umfangs des Überwachungssystems sowie der Daten, die sich durchweg in Übereinstimmung mit den Abnahmegrenzen oder den im Überwachungsplan definierten Graden befinden, erweitert werden.

ISO/DIN 14644-3 / F-DIS:2016 (Prüfverfahren)

ISO 14644-3 legt zusätzliche Prüfungen in Bezug auf weitere Aspekte der Reinraumleistung fest, wie z. B. Lecktest, Druckdifferenz, Luftströmung, usw.

Der Entwurf (final draft) ist aktuell im Umlauf und wird vermutlich noch dieses Jahr genehmigt. Änderungen bzgl. der Berechnung der Prüfaerosolmenge (Rohluftkonzentration) und den Leistungskriterien der Partikelzähler (entspricht dann ISO 21501-4), etc. sind ebenso aufgenommen, wie auch ein Segregationstest.

Ausgelagert wurden u. a. zu ISO 14644-1:

- Messung der luftgetragenen Partikelkonzentration
- Klassifikationstests
- Messung der Konzentration der ultrafeinen Partikel
- Makropartikeltest

Hinweise zu den Änderungen in ISO 14644-1 2016

Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration

Tabelle 1: Originalauszug aus der aktuellen DIN EN ISO 14644-1:2016 (deutsche Fassung) zur Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration

Tabelle 1 —Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration

ISO-Klassifizierungs- zahl (N)	Höchstwert der zulässigen Konzentrationen (Partikel/m ³) gleich der oder größer als die betrachteten Größen, die nachfolgend abgebildet sind ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 ^g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

^a Alle in der Tabelle angeführten Partikelkonzentrationen sind summenhäufigkeitsbezogen, z. B. schließen die 10 200 Partikel bei 0,3 µm für ISO-Klasse 5 sämtliche Partikel ein, die gleich der oder größer als diese Partikelgröße sind.

^b Diese Partikelkonzentrationen ergeben für die Klassifizierung große Luftprobenvolumina. Es darf das Verfahren für aufeinanderfolgende Probenahmen angewandt werden, siehe Anhang D.

^c Aufgrund einer sehr hohen Partikelkonzentration sind Angaben zu Konzentrationsgrenzen in diesem Bereich der Tabelle ungeeignet.

^d Probenahme- und statistische Begrenzungen für Partikel in niedrigen Konzentrationen eignen sich nicht für eine Klassifizierung.

^e Begrenzungen gesammelter Probenahmen sowohl für Partikel in niedriger Konzentration als auch für Partikel, die größer als 1 µm sind, eignen sich aufgrund möglicher Partikelverluste im Probenahmeverfahren nicht zur Klassifizierung.

^f Um diese Partikelgröße in Verbindung mit ISO-Klasse 5 festzulegen, darf der M-Diskriptor für Makropartikel angepasst werden und zusammen mit mindestens einer anderen Partikelgröße angewendet werden. (Siehe C.7.)

^g Diese Klasse ist nur für den Betriebszustand „Fertigung“ anwendbar.

Quelle: DIN EN ISO 14644-1

Anzahl der Probenahmeorte

Hinsichtlich der neuen Festlegung der Anzahl der Probenahmeorte hat sich die Anzahl zur früheren Version teilweise erheblich erhöht. Anhand der unten aufgezeichneten Tabelle sind Räumlichkeiten mit entsprechend gängigen Flächen (siehe Tabellen 2 und 3), wie diese im GMP-Umfeld üblich sind, als Beispiel für eine Erhöhung der Probenahmeorte aufgelistet.

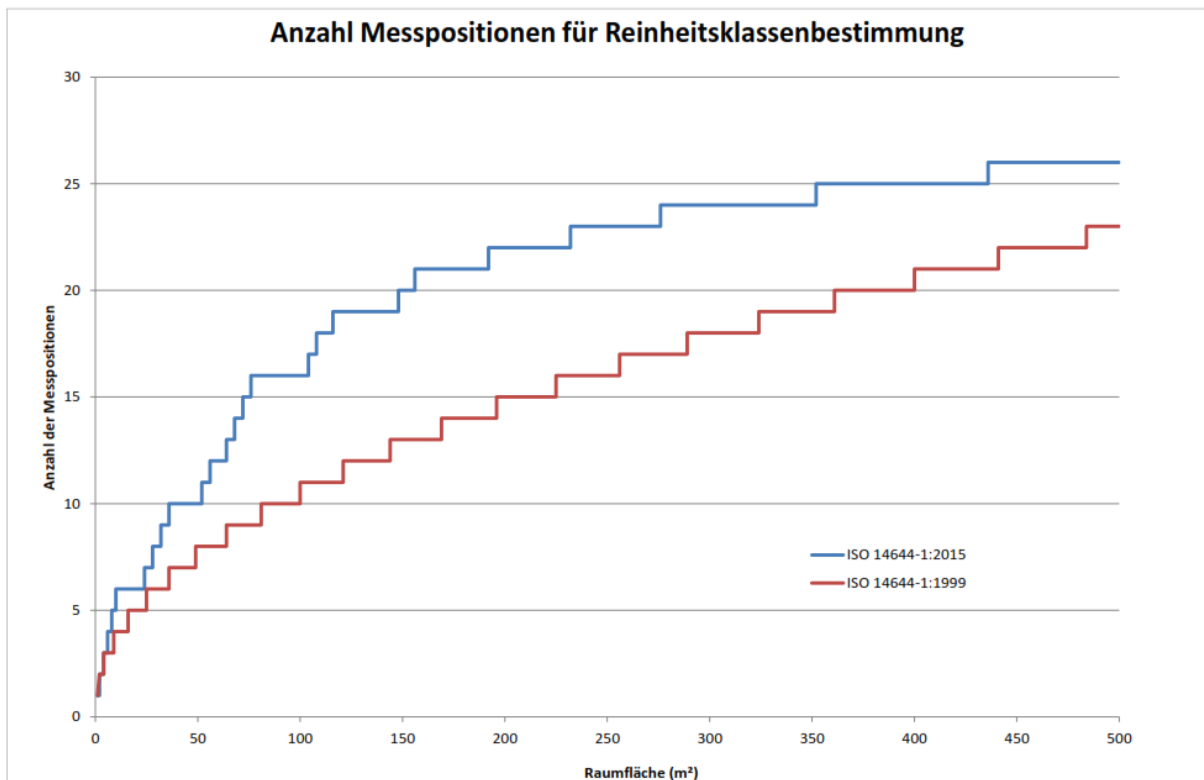


Tabelle 2: Steigerung der Messpunkte nach ISO 14644 < 2015 / > 2016

Quelle: C-tec GmbH

Anzahl der Probenahmeorte						Faktor / häufige m ²	ØTeuerungsrate
Reinraumfläche A [m ²]	alte Regel N=(A) ^{0,5}		neue Regel >August 2015		Faktor der Erhöhung		
	Probenorte N=(A) ^{0,5}	m ² / Probenorte	Probenorte >August 2015	m ² / Probenorte			
2	1	1	1	1,0	0,7		
4	2	2	2	2,0	1,0		
6	2	2	3	2,0	1,2	1,2	
8	3	3	4	2,0	1,4	1,4	
10	3	3	5	2,0	1,6	1,6	
24	5	5	6	4,0	1,2	1,2	
28	5	5	7	4,0	1,3	1,3	
32	6	6	8	4,0	1,4	1,4	
36	6	6	9	4,0	1,5	1,5	
52	7	7	10	5,2	1,4	1,4	
56	7	7	11	5,1	1,5	1,5	
64	8	8	12	5,3	1,5	1,5	
68	8	8	13	5,2	1,6	1,6	
72	8	8	14	5,1	1,6	1,6	
76	9	9	15	5,1	1,7	1,7	
104	10	10	16	6,5	1,6	1,6	
108	10	10	17	6,4	1,6	1,6	
116	11	11	18	6,4	1,7	1,7	
148	12	12	19	7,8	1,6	1,6	
156	12	12	20	7,8	1,6	1,6	
192	14	14	21	9,1	1,5	1,5	
232	15	15	22	10,5	1,4	1,4	
276	17	17	23	12,0	1,4		
352	19	19	24	14,7	1,3		
436	21	21	25	17,4	1,2		
636	25	25	26	24,5	1,0		
1000	32	32	27	37,0	0,9		
						29,9	1,5

Tabelle 3: Steigerungsrate der gängigsten Reinraumflächen

Quelle: C-tec GmbH

Resümee

Für GMP-Reinräume können Partikel $\geq 5 \mu\text{m}$ nach der ISO 14644-1:2015 auch weiterhin mittels M-Deskriptor gemessen werden. Hier gab es zum Teil Missverständnisse.

Die Anzahl der Probenahmeorte hat sich je nach Reinraumgröße deutlich erhöht (bis zum 1,7 Fachen).

Es bleibt spannend abzuwarten, wie im Bereich der GMP-Vorschriften - insbesondere im Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens - die ISO Normen umgesetzt werden.

Autor:

Norbert Otto
C-tec Cleanroom-Technology GmbH, Rottenburg am Neckar
E-Mail: norbert.otto@c-tec.de

<http://www.gmp-verlag.de>