



# Luftwechsel, Reinheitsklasse und Clean Up Period in Reinräumen mit turbulenter Mischströmung

**Dohm Pharmaceutical Engineering**

## Autoren



**Dipl.- Ing. Thomas Raatz**

info@dphe.de



**Dr. -Ing. Wolf Ziemer**

info@dphe.de

Jede Verwertung des Reports außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung und Bearbeitung in Datenverarbeitungsanlagen.

Ein Warenzeichen kann urheberrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

# 1 Einleitung

## 1.1 Gegenstand

Die *Inspections Group* der EMEA hat am 21. September 2005 ein Arbeitspapier veröffentlicht [8], das einige Änderungen an der z. Zt. gültigen ergänzenden Leitlinie 1, kurz Annex 1 [7], zur Diskussion stellt. Das 4-seitige Arbeitspapier wurde erst am 23.11.2005 mit einigen erläuternden Anmerkungen auf den EMEA-Server gestellt, und es wird von seiten der EMEA die Möglichkeit eingeräumt, die Änderungsvorschläge bis zum 30. April 2006 zu kommentieren. Aus diesem aktuellen Anlass möchten wir einige dieser Änderungsvorschläge diskutieren, die sich um die Begriffe *Luftwechsel*, *Reinheitsgrade* und *Clean Up Period* ranken.

## 1.2 Ziel

Das Ziel dieses Reports besteht darin, den Begriff *Clean Up Period* zu analysieren. Dieser Begriff steht im unmittelbaren Zusammenhang mit dem Luftwechsel und der Durchspülung von Reinräumen der Reinheitsklasse B, C und D. Nur diese Reinräume, die lüftungstechnisch mit einer turbulenten Mischströmung ausgestattet werden, unterliegen der regulatorischen Anforderung zum Nachweis der *Clean Up Period*.

Das Verfahren zum Nachweis der *Clean Up Period* wird als sog. Erholzeitmessung (*Recovery Test*) im Abschnitt B.12 der ISO 14644-3 [12] beschrieben. Damit ist das zweite Ziel dieses Aufsatzes umrissen: die Erläuterung und Anwendung der Erholzeitmessung.

## 1.3 Zweck

Zeitlich gesehen wird der Nachweis der *Clean Up Period* im Zuge der Funktions- und Leistungsqualifizierung (OQ/PQ) kurz vor dem Beginn des Produktionsbetriebes erbracht. Über die Auslegung der RLT-Anlage wird aber bereits im Entwurfsstadium entschieden. Will man also beim Nachweis der *Clean Up Period* keine unangenehmen Überraschungen erleben, ist es erforderlich, bereits im Entwurfsstadium die spätere Erfüllung dieser wichtigen regulatorischen Anforderung sorgfältig einzuplanen. Der Zweck dieses Aufsatzes besteht nun darin, auf diesen wichtigen Umstand hinzuweisen.

# 2 Übersicht Annex 1

## 2.1 Annex 1: Mai/September 2003

Die erste ergänzende Leitlinie für die Herstellung steriler Arzneimittel, nachfolgend kurz als Annex 1 zitiert, wurde seit ihrer Ur-Fassung [1] aus dem Jahre 1989 (in Kraft: Januar 1992) mehrfach überarbeitet. Die letzte Überarbeitung durch die *Ad Hoc GMP Inspectors Group* wurde vom *Pharmaceutical Committee* im Mai 2003 angenommen und im September 2003 in Kraft gesetzt [7].

Sie besteht aus 20 nicht nummerierten Kapiteln, deren Überschriften durch einen größeren Schrifttypus hervorgehoben werden: PRINCIPLE, GENERAL bis QUALITY CONTROL. Die Kapitel sind meist in mehrere Abschnitte unterteilt. Diese Abschnitte sind von 1 bis 93 durchnummeriert worden und werden wahlweise *section* oder *clause* genannt, die in diesem Aufsatz zur eindeutigen Kennzeichnung mit einem Paragraphenzeichen (§) versehen sind. Gemäß der Zielsetzung betrachten wir den Abschnitt § 3 und speziell die folgenden Anmerkungen (*Notes*), die an der Tabelle der Reinheitsklassifikation

angefügt wurden:

- Note (b):  
über die kurze Freispülphase von 15-20 Minuten (Clean Up Period)
- Note (c):  
über die Zahl der Luftwechsel in den B-, C- und D-Bereichen

## 2.2 Proposals: September 2005

Die Änderungsvorschläge (*proposals for amendment*) kann man wie folgt zusammenfassen:

- Die Abschnitte § 3 und § 4 in General sollen ersetzt werden durch 7 neue Abschnitte: § 3 bis § 9, ebenfalls wieder unter dem Kapitel General. Diese Mehrung um 5 weitere Abschnitte entsteht vor allen Dingen dadurch, dass die bisherigen 6 Anmerkungen [Notes (a) bis (f)] zur Tabelle der Reinheitsklassifikation aufgelöst werden und nicht mehr als solche zu dieser Tabelle erscheinen, sondern als eigene Abschnitte verfasst werden.
- Die Abschnitte § 42 und § 52 in Processing sollen inhaltlich verändert werden und bilden dann die neuen Abschnitte § 47 und § 57, ebenfalls wieder unter dem Kapitel Processing.
- Der Abschnitt § 88 in Sterile Products soll inhaltlich verändert werden und bildet dann den neuen Abschnitt § 93, ebenfalls wieder unter dem Kapitel Sterile Products.
- Nach allen Änderungen entstehen dann die neu durchnummerierten Abschnitte § 1 bis § 98.

## 2.3 Unterteilung der reinen Bereiche

Bekanntlich muss die Produktion steriler Zubereitungen in reinen Bereichen durchgeführt werden. Diese Annex-1-Bereiche sollen von anderen Produktionsbereichen (nicht-Annex-1-Bereiche) dadurch separiert werden, dass der Personenzugang und das Einbringen von Ausrüstung und Materialien über Schleusen erfolgen soll: § 1 in Annex 1.

Nach dem Prinzip der abgetrennten Zonen werden die Annex-1-Bereiche in einen kritischen Kernbereich (A-Bereich in B-Umgebung) und in kontrollierte Nebenbereiche (C/D-Bereiche) unterteilt (§ 2: *separate areas within the clean area*). Es werden deshalb 4 verschiedene Reinheitsklassen unterschieden mit jeweils eigenen Anforderungen, speziell bezüglich der Lüftungskonzepte.

## 2.4 Unidirectional Air Flow

Die Anforderungen an die A-Bereiche werden in der Regel nur durch *Laminar-Air-Flow*-Systeme erfüllt. Bereits der Erfinder des *Laminar-Air-Flow*-Prinzips, Willis WHITFIELD, hat im Jahre 1962 diese Bezeichnung selbst in die Welt gesetzt und zugleich als nicht zutreffend gekennzeichnet, weil es sich nicht um eine laminare Strömung im Sinne der Strömungsmechanik handelt. Er hat die korrekte Bezeichnung *uni-directional air flow* vorgeschlagen, die dann sehr viel später im FED-STD-209-E und in den ISO-Standard 14644 übernommen wurde.

Der Begriff *laminar air flow* ist aber so tief in der Fachsprache der Reinraumtechnik verankert, dass auch im Annex 1 beide Bezeichnungen einträchtig nebeneinander verwendet werden (siehe § 3, Erläuterungen zu Grade A). Im Deutschen wird der Begriff *turbulenzarme*

*Verdrängungsströmung* (kurz TAV genannt) verwendet, der aus strömungstechnischer Sicht sogar eine genauere Bezeichnung für das amerikanische *uni-directional air flow* ist, siehe VDI 2083-2 [13].

## 2.5 Non-Unidirectional Air Flow

Das zweite Grundkonzept der Reinraumtechnik ist das *"non-unidirectional air flow"*-System, bei uns *turbulente Mischströmung* (kurz: TMS) genannt. Dieses System ist dadurch gekennzeichnet, dass die Luft aus einem oder mehreren, in der Regel mit HEPA-Filtern bestückten Zuluft-Auslässen in den Raum einströmt (Erstluft, *first air*) und die vorhandene Kontamination verdünnt.

Die Anforderungen an die B-, C- und D-Bereiche bestehen in der Einhaltung einer bestimmten Luftwechselhäufigkeit bzw. einer bestimmten *Clean Up Period*. Im EG-Leitfaden wird zunächst stillschweigend vorausgesetzt, dass diese Bereiche mit einem turbulenten Misch- oder Verdünnungssystem (TMS) ausgestattet werden. In den ersten 4 Fassungen des EG-Leitfadens wurden mehr als 20 Luftwechsel pro Stunde gefordert. Diese Anforderung wurde häufig kritisiert, weil dies hohe Investitions- und Betriebskosten für die pharmazeutischen Unternehmen bedeutete [16].

Seit der Überarbeitung des Annex 1 im Jahre 1997 wurde die Festlegung auf einen 20-fachen Luftwechsel aufgegeben und durch eine verklausulierte Empfehlung ersetzt, die eine Auslegung des Luftwechsels in Abhängigkeit von der Raumgröße, Raumausstattung und Anzahl der Personen erforderlich macht. Hinzu kam eine Präzisierung des Begriffes *"Short Clean Up Period"*, die auf einen Richtwert von 15 bis 20 Minuten festgelegt wurde.

## 3 Regulatorische Anforderungen

### 3.1 Annex 1 (September 2003), § 3, Note (b)

#### 3.1.1 Der englische Originaltext

The particulate conditions given in the table for the "at rest" state should be achieved after a short "clean up" period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

#### 3.1.2 Übersetzung

Die Grenzwerte für die Partikelanzahlkonzentration, die in der Tabelle für den Ruhezustand festgelegt sind, müssen nach einer kurzen Freispülphase von 15-20 Minuten (Richtwert) wieder erreicht werden, und zwar ohne Anwesenheit von Personen und nach Abschluss aller Betriebstätigkeiten.

### 3.2 Proposals, September 2005, § 7

#### 3.2.1 Der englische Originaltext

The particle limits given in the table for the "at rest" state should be achieved after a short "clean up" period of 15-20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.

#### 3.2.2 Anmerkungen

Die Note (b) soll ersetzt werden durch einen eigenen Abschnitt § 7. Der Inhalt bezüglich der *Clean Up Period* ist geblieben bis auf eine Präzisierung: aus den *particulate conditions* sollen *particle limits* werden.

### 3.3 Annex 1 (September 2003), § 3, Note (c)

#### 3.3.1 Der englische Originaltext

Der erste Satzteil: In order to reach the B, C and D air grades, the number of air changes should be related to the size of the room and the equipment and personnel present in the room.

Der zweite Satzteil: The air system should be provided with appropriate terminal filters such as HEPA for grades A, B and C.

#### 3.3.2 Übersetzung

Der erste Satzteil: Um die Luftreinheit in den Räumen der Reinheitsklassen B, C und D zu erreichen, muss die Anzahl der Luftwechsel in Beziehung gesetzt werden zur Größe des Raumes und zur Ausrüstung, die im Raum vorhanden ist bzw. zur Anzahl der Personen, die im Raum anwesend sind.

Der zweite Satzteil: Das Lüftungssystem in den Reinräumen der Reinheitsklasse A, B und C sollte mit geeigneten endständigen Filtern wie z.B. HEPA-Filtern ausgerüstet sein.

### 3.4 Proposals, September 2005

In den Änderungsvorschlägen soll der Passus über die Anzahl der Luftwechsel und die Ausstattung mit HEPA-Filtern gestrichen werden.

### 3.5 Bemerkungen

In der ersten Fassung des Annex 1 wurde die Ausstattung mit HEPA-Filtern für die Reinheitsbereiche A, B, C und D und ein mehr als 20-facher Luftwechsel für die Reinheitsbereiche B, C und D festgeschrieben. Zumindest in dieser Hinsicht wurde eine vollständige Übereinstimmung mit der *Aseptic Guide* der FDA erzielt. Diese Anforderungen gelten für die FDA noch

heute, siehe Abschnitt IV *Buildings and Facilities* in [9], während sie im Annex 1 mit jeder Änderung nach und nach weitergefasst bzw. verallgemeinert wurden, und gemäß den *Proposals* soll es demnächst überhaupt keine Anforderung bezüglich Luftwechselhäufigkeit und Ausstattung mit HEPA-Filtern mehr geben.

Nach dem Stand und den Regeln der Technik kann man auf eine ausdrücklich gegebene Anforderung nach dem Einsatz von HEPA-Filtern in den Reinräumen natürlich verzichten, da sonst die Erfüllung des Reinheitsgrades nicht möglich wäre. Ebenso kann man auf die Festlegung einer bestimmten Luftwechselhäufigkeit in den Reinräumen verzichten, wenn eine bestimmte *Clean Up Period* vorgeschrieben wird. Dies wird in den nächsten Abschnitten gezeigt.

## 4 Luftwechsel und Erholzeit

### 4.1 Max von PETTENKOFER

Der Begriff *Luftwechsel* wurde von Max von PETTENKOFER<sup>1</sup> in einem Aufsatz [15] aus dem Jahre 1886 erstmals geprägt. Er stellte die Hygieneforderung auf, dass Wohnräume gelüftet werden sollen. Die komplette Raumluft sollte einmal stündlich gegen Frischluft ausgetauscht werden. Dadurch sollten die Ausdünstungen der Menschen (und die der Nachttöpfe!) aus der Wohnung ausgetrieben werden, ebenso die durch Holzfeuerung, Kochen und Waschen verursachten Abgase, Dämpfe und Gerüche.

---

<sup>1</sup> Max von PETTENKOFER, geb. am 03.12.1818 in Lichtenheim bei Neuburg an der Donau, gest. am 10.02.1901, deutscher Arzt, Pharmazeut und Chemiker, Vater der Hygiene und Seuchenforschung, Begründer des Hygiene-Instituts, das heutige Max-von-PETTENKOFER-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

PETTENKOFER, der eigentlich Chemiker war, hat gezeigt, dass der CO<sub>2</sub>-Ausstoß durch den Menschen selbst und durch seine Art der Energieerzeugung in ungelüfteten Räumen schädlich war und hat den CO<sub>2</sub>-Gehalt der Raumluft zum Maßstab der Lüftungshäufigkeit erhoben. Dieser CO<sub>2</sub>-Maßstab ist in die VDI-Lüftungsregeln eingegangen, welche später als DIN 1946 noch bis in die 1980-er Jahre gültig waren.

## 4.2 Begriffe

Der Begriff des Luftwechsels hat sich im Laufe der Jahre gewandelt. Aus dem Frischluftwechsel wurde der Außenluftwechsel, weil der Begriff *Frischluft* eine Luftqualität suggeriert, die die Außenluft (z.B. in Städten) nicht besitzt.

Zur Präzisierung wurde der Begriff *Raumluftwechsel* eingeführt, da der Luftaustausch sich ja auf den Luftinhalt des Raumes bezieht. In den modernen RLT-Anlagen wird der Raumluftwechsel auch nicht mehr durch reine Außenluft bewirkt, sondern durch ein Gemisch von Außenluft und rezirkulierter Raumluft (Umluft genannt). Dieses Gemisch wird dann Zuluft genannt, so dass wir heute von einem Zuluft-Raumluftwechsel sprechen. Diese Zuluft kann in besonderen Fällen aus reiner Außenluft bestehen. Wir bezeichnen dies mit dem Begriff Außenluft-Raumluftwechsel. In der Regel sprechen wir aber von einer Zuluft, die nur einen geringen Anteil von Außenluft (*make-up air*) enthält, gerade soviel, dass die unvermeidlichen Raumleckagen, die Prozessfortluftmengen und bestimmte hygienische Anforderungen (Außenlufttrate) abgedeckt sind.

## 4.3 Zuluft-Raumluftwechsel

Die heute in den Regelwerken benutzten Begriffe wie *Häufigkeit des Luftwechsels* (EG-

Leitfaden) oder *Air Changes per Hour* (*Aseptic Guide* der FDA) sollten als stündlicher Zuluft-Raumluftwechsel verstanden werden:

$$\beta_h = \frac{\dot{V}_{zu}}{V_R} \quad (1)$$

wobei  $\dot{V}_{zu}$  den Zuluft-Volumenstrom in m<sup>3</sup>/h darstellt, der einem Raum aktiv zugeführt wird und  $V_R$  das Volumen des leeren Raumes in m<sup>3</sup>. Der stündliche Zuluft-Raumluftwechsel  $\beta_h$  ist damit eine volumenspezifische Flussgröße mit der Einheit 1/h.

In der Regel werden die Reinräume mehrere Zuluft-Auslässe aufweisen. Der dem Raum insgesamt zugeführte Volumenstrom besteht aus der Summe der Volumenströme aller Zuluft-Auslässe:

$$\dot{V}_{zu} = \sum_{j=1}^n \dot{V}_{zu,j} \quad (2)$$

wobei  $n$  = Anzahl der Zuluft-Auslässe ist.

Unter dem Zusatz "aktiv zugeführt" soll die direkte Raumeinspeisung der Zuluft aus einer RLT-Anlage verstanden werden. Leckluftströme, die beispielsweise über Türspalte dem betrachteten Raum aufgrund von Raumdruckdifferenzen aus benachbarten Räumen zufließen können, sollten nicht dem Zuluft-Raumluftwechsel zugerechnet werden. Diese Leckluftströme könnten kontaminiert sein und würden so nicht zu einer Verdünnung beitragen.

## 4.4 Lüftungseffektivität

Der Zuluft-Raumluftwechsel ist ein erstes Maß für die Raumdurchspülung. Die Zuluft besitzt aufgrund ihrer Geschwindigkeit, mit der sie aus den Auslässen in den Raum eintritt, einen Impuls, der groß genug ist, um eine Raumströmung in Gang zu setzen und aufrecht



zu erhalten. Auf diese Weise mischt sich die durch die HEPA-Filter hoch gereinigte Luft, auch Erstluft oder *first air* genannt, mit der durch den Prozess und die Personen kontaminierten Raumluft und bewirkt somit eine Verdünnung der Kontamination. Dieses Lüftungsprinzip wird, wie oben bereits beschrieben, turbulente Mischströmung genannt.

Der Spülgrad oder die Lüftungseffektivität  $\varepsilon$  ist ein weiteres Maß dafür, wie gut die Raumluft mit der Erstluft gemischt und damit die Kontamination verdünnt wird. Die Lüftungseffektivität, engl.: *ventilation efficiency* oder *ventilation effectiveness*, wird durch die folgende Gleichung definiert:

$$\varepsilon = \frac{C_{N,ab}}{C_{N,raum}} \quad (3)$$

wobei  $C_{N,ab}$  die mittlere Partikelanzahlkonzentration in der Abluft bedeutet und  $C_{N,raum}$  die mittlere Partikelanzahlkonzentration in der Raumluft. Bei idealer Durchmischung ist  $\varepsilon = 1$  und die Qualität der Raumluft und die der Abluft sind gleich. Bei nicht idealer Durchmischung ist  $C_{N,raum} > C_{N,ab}$  und  $\varepsilon < 1$ .

Man fragt sich, wie sich überhaupt Qualitätsunterschiede in der Raumluft und Abluft ausbilden können, da es doch die „gleiche“ Luft ist. Im Raum bilden sich Stagnationszonen aus, d. h. großvolumige ortsfeste Drehströmungen der Raumluft, in denen sich die Kontamination anreichern kann, siehe Abb.(1).

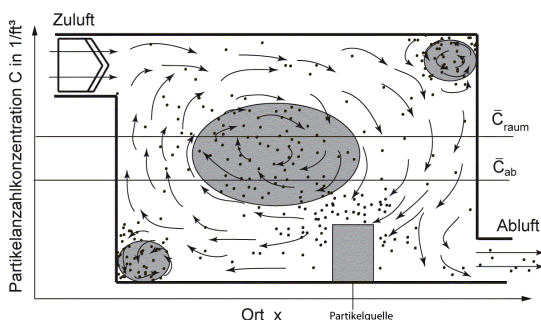


Abb.1: Schematische Darstellung des Spülgrades

Es entstehen örtliche Konzentrationsdifferenzen im Raum, weil die Erstluft nicht in die Stagnationszonen hineingelangt. Sobald aber die Raumluft in den Abluftkanal einströmt, wird sie aufgrund der turbulenten Kanalströmung intensiv durchmischt. Dadurch, dass nun die Anteile der „unverbrauchten“ Erstluft mit der kontaminierten Raumluft intensiv gemischt werden, sinkt die Partikelanzahlkonzentration im Abluftkanal gegenüber der, die im Raum im Volumenmittel vorherrscht. Dieser Spüleffekt wurde Ende der 1940-er Jahre entdeckt [14] und wird bis heute im Rahmen der Indoor Air Quality weiter untersucht.

Wie oben gesagt: nur die Zuluft kann diesen Verdünnungseffekt bewirken. Die Abluft übt dagegen nur einen geringen Einfluss auf die Raumströmung aus. Das hängt damit zusammen, dass die Ansauggeschwindigkeit bereits in sehr kurzem Abstand vor den Abluft-Einlässen auf Null absinkt. Bildlich gesprochen: man kann eine Kerze auspusten, aber nicht "aus"-saugen. Die Abluft wirkt in diesem Sinne nur passiv auf die Raumströmung ein. Durch eine geschickte Anordnung der Abluft-Einlässe können Stagnationszonen im Raum leer gesaugt werden, d.h. die Abluft wirkt gewissermaßen als eine Grenzschicht-Absaugung.

## 5 Recoveryfunktion

### 5.1 Bilanzgleichung

Aus einer raumseitigen Partikelstrombilanz, d.h. einer Bilanz aller dem Raum zu- und abströmenden Aerosolteilchen, gewinnt man die Recoveryfunktion, auch Abklingfunktion oder Erholzeitgleichung genannt:

$$C_N(t) = C_{N,\infty} + (C_{N,0} - C_{N,\infty}) e^{-\beta\varepsilon t} \quad (4)$$



Die in der Modellgleichung verwendeten Größen haben die folgende Bedeutung:

$C_N(t)$  = die Partikelkonzentration, die zur Zeit  $t$  im Raum vorhanden ist,

$C_{N,0}$  = die Anfangskonzentration, d.h. die im Raum vorhandene Partikelkonzentration zur Zeit  $t = 0$ ,

$C_{N,\infty}$  = die Endkonzentration, d.h. die im Raum vorhandene Partikelkonzentration nach sehr langer Spülzeit ( $t \rightarrow \infty$ ), der sog. stationäre Endwert oder Ruhewert,

$t$  = die Zeit in Minuten (min),

$\beta$  = der Luftwechsel in 1/min, der aus dem stündlichen Luftwechsel  $\beta_h$  abgeleitet wird:

$$\beta = \frac{\beta_h}{60} \quad \left[ \frac{1/h}{\text{min}/h} = \frac{1}{\text{min}} \right] \quad (5)$$

$\varepsilon$  = eine dimensionslose Größe, die den Spülgrad oder die Lüftungseffektivität bzw. *ventilation effectiveness* gemäß den o.g. Erklärungen zu Gl.(3) beschreibt.

Die Größe  $C_N$  steht hier allgemein für die mittlere Partikelanzahlkonzentration im Raum, wobei wir unter dem Mittelwert das Volumenmittel verstehen. Unter dem Begriff Partikelanzahlkonzentration, manchmal auch Anzahldichte genannt, versteht man die Anzahl der Aerosolteilchen, die in einem Kontrollvolumen dispergiert sind. Da die Anzahl keine Dimension besitzt, ist die Einheit der Anzahlkonzentration  $1/\text{m}^3$  bzw.  $1/\text{ft}^3$ . Noch genauer sollten wir von einer kumulativen Partikelanzahlkonzentration (Häufigkeitssumme) sprechen, weil wir alle Aerosolteilchen betrachten, deren Teilchengröße  $D_p$  gleich oder größer als eine betrachtete Teilchengröße  $D_p^*$  ist. Häufig wird als betrachtete Partikelgröße  $D_p^* = 0,5 \mu\text{m}$  gewählt, so dass wir von einer

kumulativen Partikelanzahlkonzentration mit  $D_p \geq 0,5 \mu\text{m}$  sprechen.

## 5.2 Darstellung

In Abb.(2) ist die Recoveryfunktion beispielhaft für einen B-Raum in einem halblogarithmischen Netz dargestellt. Auf der y-Achse wird die Partikelanzahlkonzentration  $C_N(t)$  in  $1/\text{m}^3$  aufgetragen. Weil der Wertebereich der Anzahlkonzentration mehrere Dekaden überspannen kann, wird die y-Achse logarithmisch geteilt. Auf der x-Achse wird die Zeit  $t$  in Minuten aufgetragen. Diese Achse wird linear geteilt.

Der Kurvenverlauf der Recoveryfunktion beginnt bei der Zeit  $t = 0$  mit dem Anfangswert  $C_{N,0}$ ; im Beispiel wurde  $C_{N,0} = 350.000 /\text{m}^3$  gewählt. Die Kurve fällt zunächst steil ab und geht dann mit gleichmäßiger Krümmung in den stationären Wert  $C_{N,\infty}$  über. Nach sehr langer, theoretisch unendlich langer Zeit  $t \rightarrow \infty$  wird der stationäre Endwert  $C_{N,\infty} = 1.750 /\text{m}^3$  erreicht.

Nach der Definition der *Clean Up Period* ist der Wert  $C_{N,0}$  als der Grenzwert der Partikelanzahlkonzentration im Raum für den Betriebszustand *in operation* zu betrachten:

$$C_N(t=0) = C_{N,0} = C_{N,io} \quad (6)$$

(Nach etwa 20 min ist der Wert der Partikelkonzentration auf  $C_{N,ar} = 3.500 /\text{m}^3$  abgesunken. Die Größe  $C_{N,ar}$  bezeichnen wir als die mittlere Partikelkonzentration im Raum im Betriebszustand *at rest*. Der Verdünnungsfaktor soll mit  $\varphi$  bezeichnet und wie folgt definiert werden:

$$\varphi = \frac{C_{N,io}}{C_{N,ar}} \quad (7)$$

Im gewählten speziellen Fall beträgt der Verdünnungsfaktor:

$$\varphi = \frac{350.000/m^3}{3.500/m^3} = \frac{10.000/ft^3}{100/ft^3} = 100:1 \quad (8)$$

Die Zeit, die vergeht, um von der Partikelkonzentration *in operation* ( $C_{N,io}$ ) auf die Partikelkonzentration *at rest* ( $C_{N,ar}$ ) abzusinken, wird *Clean Up Period* genannt. Diese Größe soll allgemein mit  $t_\varphi$  bezeichnet werden, in diesem speziellen Fall mit  $t_{0,01}$ . Diese Bezeichnung wurde so in der ISO 14644-3 gewählt. Damit der *at-rest*-Zustand in dieser Zeitperiode erreicht werden kann, muss der Ruhezustand  $C_{N,\infty}$  unterhalb des Wertes von  $C_{N,ar}$  liegen. Diese treibende Konzentrationsdifferenz  $C_{N,ar} - C_{N,\infty}$  soll mit Hilfe des Antriebsfaktors  $\delta$  definiert werden:

$$\delta = \frac{C_{N,ar}}{C_{N,\infty}} \quad (9)$$

Die Gl. (4) wird wie folgt umgestellt:

$$-\beta \varepsilon t = \ln \left[ \frac{C_N(t) - C_{N,\infty}}{C_{N,0} - C_{N,\infty}} \right] \quad (10)$$

Die Konzentrationsgrößen werden mit Hilfe der Gln.(7) und (9) ersetzt:

- Die Konzentration zur Zeit  $t = t_\varphi$  beträgt:  $C_N(t_\varphi) = C_{N,ar}$ .
- Die Anfangskonzentration zur Zeit  $t = 0$  beträgt:  $C_{N,0} = C_{N,io} = \varphi C_{N,ar}$ .
- Die Endkonzentration zur Zeit  $t \rightarrow \infty$  beträgt:  $C_{N,\infty} = C_{N,ar} / \delta$ .

Wir setzen nun diese Größen in Gl.(10) ein und erhalten ein für die Auslegung der Raumlüftung wichtiges Entwurfskriterium:

$$\beta = \frac{\ln \left[ \frac{\delta - 1}{\varphi \delta - 1} \right]}{-\varepsilon t_\varphi} \quad (11)$$

### Beispiel:

Wir möchten den erforderlichen Luftwechsel  $\beta$  für einen B-Raum unter der Bedingung ermitteln, dass der regulatorische Wert  $\varphi = 100$  für den Verdünnungsfaktor eingehalten wird und die *Clean Up Period* den Mindestwert von  $t_\varphi \leq 20$  min erfüllt. Aus dem Maschinenlayout wurde eine Raumdurchspülung von  $\varepsilon = 0,75$  geschätzt. Die Restkontamination wurde mit Hilfe des Filterkonzeptes, der Qualität des Außenluftaerosols und der inneren Partikelquellen auf  $C_{N,\infty} \cong 50/ft^3$  ( $\geq 0,5 \mu m$ ) abgeschätzt, d.h.  $\delta = 100/50 = 2$ . Damit ist der folgende Luftwechsel erforderlich:

$$\begin{aligned} \beta &= \frac{\ln \left[ \frac{2-1}{100 \cdot 2 - 1} \right]}{-0,75 \cdot 20} = \frac{\ln \left[ \frac{1}{199} \right]}{-15} \\ &\cong 0,3529 \frac{1}{\text{min}} \rightarrow \beta_h \cong 21,2 \frac{1}{h} \end{aligned} \quad (12)$$

Wenn es uns gelingt, die Raumdurchspülung durch die Wahl geeigneter Zuluftauslässe so zu verbessern, dass der Spülgrad auf  $\varepsilon > 0,8$  ansteigt, dann würde auch ein 20-facher stündlicher Luftwechsel zur Erfüllung der regulatorischen Anforderungen ausreichen, siehe Abb.(6).

### 5.3 Normierung

Die Recoveryfunktion kann wie folgt normiert werden:

$$\frac{C_N(t)}{C_{N,0}} = \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}} + \left( 1 - \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}} \right) e^{-\beta \varepsilon t} \quad (13)$$

Diese Normierung bildet die Ausgangsgleichung für ein Regressionsverfahren, das zur Ermittlung der unbekanntenen Größen  $C_{N,\infty}$  und  $n = \beta \varepsilon$  aus den Werten der Erholzeitmessung dient. Bei dem Verfahren nach ISO 14644-3, Abschnitt B.12, wird  $C_{N,\infty}$  meist vernachlässigt, und es wird eine

Regression nur bezüglich der Zerfallskonstante  $n = \beta \varepsilon$  durchgeführt nach der folgenden Gleichung:

$$\frac{C_N(t)}{C_{N,0}} = e^{-nt} \quad (14)$$

Diese Vernachlässigung ( $C_{N,\infty} \approx 0$ ) führt in vielen Fällen zu einer Überschätzung der *Clean Up Period*  $t_\phi$  und damit zu einer Fehlinterpretation des wirklichen Freispülverhaltens des Raumes wie im nachfolgenden Beispiel noch näher ausgeführt wird.

## 5.4 Erläuterung

Der Ausdruck auf der linken Seite von Gl.(13) ist die dimensionslose normierte Partikelanzahlkonzentration, weil diese Größe im Anfangszustand den Wert 1 besitzt, die sog. mathematische Norm. Auf der rechten Seite von Gl.(13) steht eine Exponentialfunktion, dessen Exponent außer der Zeit  $t$  auch das Produkt der Größen  $\beta$  und  $\varepsilon$  enthält. Dadurch wird unmittelbar deutlich, dass die Abnahme der mittleren Partikelanzahlkonzentration im Reinraum mit der Zeit sowohl vom Zuluft-Raumluftwechsel als auch von der Lüftungseffektivität abhängt. Eine schlechte Durchspülung des Raumes muss demnach durch einen höheren Luftwechsel kompensiert werden.

Wenn endständige HEPA-Filter benutzt werden, wird nach sehr langer Spülzeit die Partikelanzahlkonzentration auf einen Wert nahe Null zurückgehen, d.h.:

$$C_N(t \rightarrow \infty) = C_{N,\infty} \approx 0 \quad (15)$$

Nur dann kann auch die Abklingfunktion wie in Gl.(14) vereinfacht werden:

$$\frac{C_N(t)}{C_{N,0}} = e^{-\beta \varepsilon t} \quad (16)$$

# 6 Beispiel

## 6.1 Methode

Der Nachweis der *Clean Up Period* wird mit Hilfe der Erholzeitmessung durchgeführt. Dabei geht man in der Regel so vor, dass zunächst die kumulative Partikelanzahlkonzentration im Raum künstlich erhöht wird. Bei laufender RLT-Anlage wird mit Hilfe eines Partikelgenerators ein Aerosolstrom für eine kurze Zeit in den Raum versprüht. Nach einer gewissen Verteilzeit ist die Partikelanzahlkonzentration im Raum soweit vergleichmäßig und abgeklungen, dass wir den Partikelzähler einschalten und mit der Messung beginnen können.

Diese Verteilzeit ist deswegen erforderlich, um den sog. quasi-stationären Zustand zu erreichen und die Anfangskonzentration auf ein für den Partikelzähler zuträgliches Maß absinken zu lassen. Wir messen zu gewissen Zeitpunkten  $t_i$  die jeweilige Konzentration  $C_N(t_i)$ :

$$C_N(t_i) = C_{N,\infty} + (C_{N,0} - C_{N,\infty}) e^{-nt_i} \quad (17)$$

Es sollten so viele Messwerte  $i = 1, 2, 3, \dots, N$  gesammelt werden, dass eine geeignete statistische Auswertung durchgeführt werden kann, z.B. das GAUSSsche Regressionsverfahren der Minimierung der Abweichungsquadrate (least squares approximation). Dazu ist es sinnvoll, die Messwerte zu normieren:

$$\frac{C_N(t_i)}{C_{N,0}} = \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}} + \left(1 - \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}}\right) e^{-nt_i} \quad (18)$$

Aus der Regression können dann die gesuchten Größen  $C_{N,\infty} / C_{N,0}$  und  $n = \beta \varepsilon$  bestimmt werden. Die Einzelheiten zum Regressionsverfahren sind im Anhang 1 dargestellt.

## 6.2 Ergebnis

In der Tab.(2) sind die Messwerte einer Erholzeitmessung in einer Excel-Tabelle zusammengestellt. Es wurde in einem C-Raum mit einem ca. 20-fachen stündlichen Luftwechsel gemessen mit dem Ziel, die *Clean Up Period* für eine 100:1-Verdünnung nachzuweisen. Der Anfangswert lag bei ca. 70.000/ft<sup>3</sup>, d.h. deutlich unterhalb des Koinzidenz-Fehlers des optischen Partikelzählers. Nach 16 Minuten wurde die Messung abgebrochen, als anhand der Werte auf dem Druckerstreifen erkennbar wurde, dass die Partikelanzahlkonzentration nicht mehr weit vom stationären Endwert lag und die Verfolgung des weiteren Absinkens der Werte keine zusätzliche Information mehr gebracht hätte.

Die so gewonnenen Messwerte wurden einer vollständigen Regression unterworfen und mit den berechneten Regressionskonstanten

$$n \approx 0,256 \text{ und } C_{N,\infty} \approx 3.285 \text{ 1/ft}^3 \quad (19)$$

konnte die Regressionskurve gezeichnet werden, siehe Abb.(3). Man erkennt, dass sich die Messwerte sehr gut um die Regressionskurve herum gruppieren. Aus der Abb.(3) wird auch ersichtlich, dass eine 100:1-Verdünnung nicht erreicht wurde, denn dann hätten wir den Partikelzähler Konzentrationen über 300.000/ft<sup>3</sup> aussetzen müssen. Der Nachweis der *Clean Up Period* muss ab hier rein rechnerisch erfolgen:

$$t_\varphi = \frac{\ln \left[ \frac{\delta - 1}{\varphi \delta - 1} \right]}{-n} \quad (20)$$

Zur Berechnung von  $t_\varphi$  wird der Antriebsfaktor  $\delta$  benötigt, der aus der Messung oder aus der Regression gewonnen wird:

$$\delta = \frac{C_{N,ar}}{C_{N,\infty}} = \frac{10.000}{3.285} \approx 3,044 \quad (21)$$

Damit erhalten wir:

$$t_\varphi = \frac{\ln \frac{3,044 - 1}{100 \cdot 3,044 - 1}}{-0,256} \approx 19,6 \text{ min} \quad (22)$$

d.h. die vorgegebene *Clean Up Period* wird eingehalten. Eine graphische Veranschaulichung zur Auswertung nach der vollständigen Regression zeigt Abb.(5).

Nach der ISO-Methode, d.h. unter Vernachlässigung des stationären Endwertes erhalten wir mit der EXCEL-Regression  $n^{**} \approx 0,200$  bzw.  $t_\varphi \approx 23$  min und mit der wahren Exponential-Regression  $n^* \approx 0,224$  bzw.  $t_\varphi \approx 20,6$  min. In beiden Fällen wird die vorgegebene *Clean Up Period* überschritten, siehe Abb.(4), man muss hinzufügen: nur scheinbar, denn das ISO-Verfahren ist in den meisten Fällen nicht geeignet, die *Clean Up Period* aus den Messwerten einer Erholzeitmessung zu bestimmen.

## 7 Zusammenfassung

### 7.1 Regulatorischer Text

Für die Räume der Reinheitsklasse B, C und D wird nach Annex 1 die Einhaltung einer *Clean Up Period* von 15 ... 20 min gefordert. Diese Anforderung wird in den *Proposals for Amendment* fast wortgleich übernommen und insofern keine Änderung der regulatorischen Absicht angestrebt.

Die *Clean Up Period* wird allerdings dadurch zu einem prominenten Qualitätsmerkmal, dass alle weiteren Anforderungen sowohl bezüglich der Einhaltung einer bestimmten Luftwechselhäufigkeit wie auch bezüglich der Verwendung von endständigen HEPA-Filtern ersatzlos gestrichen werden sollen. Deshalb sollten die Merkmalsanforderungen besonders

klar und eindeutig definiert werden. Hier setzt nun unsere Kritik an den Formulierungen in dem Annex 1 wie auch in den *Proposals* ein.

Aus dem kryptischen Text des § 3, Note (b) bzw. des neuen § 7 kann man herauslesen, dass sich die *Clean Up Period* bei den B-Räumen auf eine 100:1-Verdünnung beziehen soll, die bei den C-Räumen auf eine 10:1-Verdünnung. In der Tabelle der Reinheitsklassen sind die Grenzwerte der Partikelanzahlkonzentration für die Betriebszustände *at rest* und *in operation* eindeutig benannt, so dass die Verdünnungsfaktoren daraus abgeleitet werden können  $\varphi = C_{N,io} / C_{N,ar}$ .

Bei den D-Räumen fehlen diese Grenzwerte für den Betriebszustand *in operation*, d.h. wir wissen eigentlich nicht, auf welchem Verdünnungsfaktor die *Clean Up Period* basieren soll. Trotzdem wird im neuen § 8 die Einhaltung der empfohlenen *Clean Up Period* auch für D-Räume gefordert.

Wir empfehlen deshalb, die *Clean Up Period* für die Reinheitsklasse D auf den Wert 20 min bei einem Verdünnungsfaktor  $\varphi=2:1$  festzulegen.

## 7.2 Recovery Test

Annex 1 enthält keine expliziten Anforderungen für eine Nachweismethode der *Clean Up Period*. Deshalb ist es naheliegend, auf die ISO-Standards zu verweisen, speziell auf den Abschnitt B.12, *Recovery Test*, in ISO 14644-3.

In der technischen Literatur wird der Begriff *Recovery Time* bzw. *Erholzeit* gleichbedeutend mit *Clean Up Period* aus dem regulatorischen Sprachgebrauch verwendet. Der Verdünnungseffekt der Lüftungsanlage für Reinräume mit turbulenter Mischströmung wird mit Hilfe der sog. Recoveryfunktion dargestellt:

$$C_N(t) = C_{N,\infty} + (C_{N,0} - C_{N,\infty}) e^{-\beta \varepsilon t} \quad (23)$$

Eine kurzzeitige Kontaminierung des Reinraumes führt zu einer Erhöhung der Partikelanzahlkonzentration auf den Wert  $C_{N,0}$ , der durch den Verdünnungseffekt nach einer gewissen Zeit wieder auf den Ruhewert  $C_{N,\infty}$  abgebaut wird. Diese Dekontamination erfolgt exponentiell mit der Zeit  $t$ . Die Abbaugeschwindigkeit bzw. *Recovery Rate* hängt von der Zerfallskonstante  $n = \beta \varepsilon$  ab, also dem Produkt aus Luftwechsel  $\beta$  und Lüftungseffektivität  $\varepsilon$ .

Damit die Reinheitsklasse *at rest* ( $C_{N,ar}$ ) in der geforderten Erholzeit auch sicher erreicht wird, muss der stationäre Endwert der Partikelanzahlkonzentration im Raum ( $C_{N,\infty}$ ) deutlich unterhalb von  $C_{N,ar}$  liegen. Dies wurde durch den sog. Antriebsfaktor  $\delta = C_{N,ar} / C_{N,\infty}$  gekennzeichnet. Der Wert von  $C_{N,\infty}$  wird bestimmt durch die inneren Partikelquellen (Personen, Equipment, Wirk- und Hilfsstoffe, Verfahrensabläufe), durch das gewählte Filterkonzept und durch die Anzahlkonzentration und Partikelgrößenverteilung des Außenluftaerosols. Die dazu erforderlichen Schätzmethoden sind bekannt.

Die Auswertung der Erholzeitmessung sollte nach dem gezeigten Verfahren der vollständigen Regression (least squares approximation) erfolgen, insbesondere dann, wenn es nicht möglich ist, zwei Dekaden der Partikelanzahlkonzentration durchzumessen. Aus der vollständigen Regression erhalten wir die gesuchten Größen  $C_{N,\infty}$  (und damit auch  $\delta$ ) und  $n$ . Die Erholzeit wird dann rein rechnerisch ermittelt:

$$t_\varphi = \frac{\ln\left(\frac{\delta - 1}{\varphi \delta - 1}\right)}{-n} \quad (24)$$

Eine Auswertung nach dem ISO-Verfahren, also

unter Vernachlässigung von  $C_{N,\infty} \approx 0$ , führt auf eine Zerfallskonstante  $n^*$ , die in der Regel kleiner ist als die aus der vollständigen Regression:  $n^* < n$ . Dadurch wird auch die Erholzeit länger:

$$t_{\varphi}(ISO) = \frac{\ln\left(\frac{1}{\varphi}\right)}{-n^*} \quad (25)$$

In vielen Fällen wird die *Clean Up Period* überschritten. Wenn dies im Rahmen der Qualifizierung einmal dokumentiert ist, müssen zwangsläufig erhebliche Korrekturmaßnahmen eingeleitet werden, die eigentlich überflüssig sind.

---

## Thesen

Seit mehr als 15 Jahren verfolgen wir von Dohm Pharmaceutical Engineering die kontinuierliche Veränderung der cGMP-Anforderungen im wesentlichen der Regulierungsbehörden in Europa (EMA) und den USA (FDA). Bei der Beratung unserer pharmazeutischen Kunden sehen wir täglich, welche schwierigen Randbedingungen bei der Umsetzung und Erfüllung dieser Anforderungen auftauchen. Als Dienstleister für die Pharmazeutische Industrie wollen wir nicht nur diese Randbedingungen aufzeigen, sondern gerade Lösungen hierzu anbieten. Deshalb beteiligen wir uns an der Diskussion zu den aktuellen *proposals for amendment* zum Annex 1 in Form von Einsprüchen bzw. durch diese vorliegende Ausarbeitung, deren Ergebnisse wir in den folgenden Thesen kurz zusammenfassen.

### These 1:

In Reinräumen der Reinheitsklasse B gemäß Annex 1, in denen eine Freispülzeit  $t_{\varphi} \leq 20$  min über zwei Dekaden ( $\varphi = 100:1$ ) nachgewiesen werden muss, liegen die erforderlichen Zuluft-Raumluftwechsel ( $\beta_h$ ) bei Werten  $\geq 20/h$ , da man im allgemeinen von Spülgraden zwischen 0,75 und 0,9 ausgehen kann.

### These 2:

In Reinräumen der Reinheitsklasse C kann der geforderte Zuluft-Raumluftwechsel ( $\beta_h$ ) bei Verwendung von HEPA-Filtern durchaus bei  $< 20/h$  liegen, da hier nur eine Freispülzeit  $t_{\varphi} \leq 20$  min über eine Dekade ( $\varphi = 10:1$ ) nachgewiesen werden muss, s. Abb. (7).



**ACHTUNG:**

Für FDA-regulierte Produktionsbereiche (*Supporting Clean Area Class 100.000*) muss nach wie vor ein Zuluft-Raumluftwechsel von  $\beta_h \geq 20/h$  nachgewiesen werden.

**These 3:**

Der Richtwert für Erholzeiten von 15 bis 20 min, wie er noch immer durch den Annex 1 festgelegt ist, sollte auf „ $\leq 20$  min“ geändert werden. Einen Richtwert als „von ... bis“ zu umschreiben, führt zur Verwirrung. Er suggeriert, dass Erholzeiten von  $< 15$  min nicht akzeptiert werden könnten.

Unser Textvorschlag für den neuen Annex 1 lautet daher:

» *Die Grenzwerte für die Partikelanzahlkonzentration, die in der Tabelle für den Ruhezustand festgelegt sind, müssen nach einer kurzen Freispülphase von maximal 20 Minuten (Richtwert) wieder erreicht werden, und zwar ohne Anwesenheit von Personen und nach Abschluss aller Betriebstätigkeiten.* «

**These 4:**

Bei Reinräumen der Reinheitsklasse D ist der Grenzwert für die *in-operation*-Konzentration im Annex 1 nicht festgelegt worden. Dadurch kann der Verdünnungsfaktor  $\varphi$  nicht bestimmt werden.

Wir empfehlen, den Verdünnungsfaktor auf  $\varphi = 2:1$  festzulegen, sofern nicht andere pharmazeutisch, technologische Randbedingungen des Herstellprozesses bestehen. Daraus folgt, dass die Partikelanzahlkonzentrationen *in operation* die folgenden Werte annehmen:

- für Partikel  $\geq 0,5 \mu\text{m}$   $C_{N,io} = 200.000 / \text{ft}^3$

bzw.  $7.000.000 / \text{m}^3$ ,

- für Partikel  $\geq 5,0 \mu\text{m}$   $C_{N,io} = 1.400 / \text{ft}^3$   
bzw.  $40.000 / \text{m}^3$ .

**These 5:**

Wir empfehlen, dass auch in Reinräumen der Reinheitsklasse D HEPA-Filter verwendet werden.

Eine Untersuchung von ZIEMER und SCHENDERLEIN [17, 18] hat gezeigt, dass eine Außenluft-Filtration nur mit Feinstaubfiltern der Güte F7 und F9 ohne Verwendung von endständigen HEPA-Filtern nicht ausreicht, um auf Dauer eine Reinheitsklasse von D *at rest* zu gewährleisten. Der stationäre Endwert der Raumkonzentration  $C_{N,\infty}$  hängt wesentlich von der Planung ab: Filterkonzept, Konzentration und Partikelgrößenverteilung des Außenluftaerosols, Außenluftanteil, Partikelstrom und Partikelgrößenverteilung der inneren Quellen.

**These 6:**

Der Zuluft-Raumluftwechsel in Reinräumen der Reinheitsklasse D sollte mindestens 8/h bis 10/h unter Verwendung von endständigen HEPA-Filtern betragen, s. Abb. (8).

**These 7:**

Mit Hilfe der o. g. Auslegungskriterien für den Luftwechsel und die damit verbundene Erholzeit kann man auch Schleusensysteme statt als Mehrkammer- auch als Einkammer-Schleusen ausbilden. Dabei müssen der Luftwechsel, die Lüftungseffektivität und die Erholzeit nach einer definierten Belastung (Umkleideprozedur etc.) so validiert werden, dass der Nachweis für die gleiche Reinheitsklasse der Schleuse gegenüber dem Reinraum erbracht wird.

# Literatur

- [1] EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, in Kraft getreten am 1. Januar 1992, zusammengestellt von Gert AUTERHOFF, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1990, als Sonderdruck aus: Die Pharmazeutische Industrie, Jhg. 52, Nr. 7, pp.: 853-883, 1990
- [2] EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, zsgest. und hrsg. von Gert AUTERHOFF, 2. überarb. und erw. Aufl., ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1993
- [3] EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, zsgest. und hrsg. von Gert AUTERHOFF, 3. überarb. und erw. Aufl., ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1994
- [4] EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, zsgest. und hrsg. von Gert AUTERHOFF, 4. überarb. und erw. Aufl., ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1995
- [5] EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, zsgest. und hrsg. von Gert AUTERHOFF, 5. überarb. und erw. Aufl., ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 1998
- [6] EG-Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel, zsgest. und hrsg. von Gert AUTERHOFF, 6. überarb. und erw. Aufl., ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2000
- [7] EC Guide to Good Manufacturing Practice, (<http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-4/home.htm>), Revision to Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products, adopted by Pharmaceutical Committee, May 2003, in operation September 2003
- [8] <http://www.emea.eu.int/Inspections/WhatsNew.html>: What is NEW in Inspections Sector, Mitteilung vom 23.11.2005: Good Manufacturing Practice Annex 1: Proposals for Amendment to the Environmental Classification Table for Particles and Associated Text, London, 21. September 2005
- [9] <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.html>: Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice, September 2004
- [10] DIN EN ISO 14644-3, Entwurf, Dezember 2002: Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 3: Messtechnik und Prüfverfahren, 70 Seiten
- [11] ISO / FDIS 14644-3:2004(E = English): Cleanrooms and associated controlled environments, Part 3: Test methods, prepared as Document N 161 by ISO TC 209/SC/WG 3, 2004-11-5
- [12] ISO 14644-3:2005(E): Cleanrooms and associated controlled environments, Part 3: Test methods, first edition, December 15, 2005
- [13] VDI 2083-2:1996: Reinraumtechnik, Bau, Betrieb und Instandhaltung, 27 Seiten
- [14] RYDBERG, J. und KULMAR, E.: Lüftungseffekt bei verschiedenen Plazierungen der Lufteinströmungs- und Luftausströmungsöffnungen, Installation, Vol. 19, pp.: 165-170, 1947.
- [15] Max von PETTENKOFER: Ueber Ventilation od. Luftwechsel in Wohngebäuden, Münchener Kalender für das Jahr 1886
- [16] LINGNAU, J. et al.: EEC-Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products/Supplementary Guidelines/Manufacture of Sterile Medicinal Products: Air Classification System, Diskussion der Reinheitsklassen-Anforderungen, Pharmazeutische Industrie, Bd. 51, Heft 12, pp.: 1380-1384, 1989
- [17] ZIEMER, W.; SCHENDERLEIN, S.: Particle Size Distribution in Pharmaceutical Classrooms, Environmental Engineering, Vol. 7, No. 3, pp.: 22-29, 1994
- [18] ZIEMER, W.; SCHENDERLEIN, S.: Particle Size Distribution in Pharmaceutical Classrooms, Proceedings of the 12<sup>th</sup> ISCC (International Symposium on Contamination Control), pp.: 79-86, 10.-14. October 1994, Pacific Convention Plaza, Yokohoma, Japan

# Autoren



Dipl.-Ing. (TU) Thomas RAATZ hat Verfahrenstechnik an der TU Dresden studiert und ist seit mehr als 12 Jahren für die Pharmazeutische Industrie im Bereich der Qualifizierung von reinraumtechnischen Anlagen tätig, davon die letzten 6 Jahre als Projektleiter bei Dohm Pharmaceutical Engineering.



Dr.-Ing. Wolf ZIEMER hat Energie- und Verfahrenstechnik an der TU Berlin studiert und an der TU Budapest über das Thema Aerosolfiltration promoviert. Er ist seit 25 Jahren im Bereich Reinraumtechnik und Pharmazeutische Verfahrenstechnik tätig, davon die letzten 6 Jahre bei Dohm Pharmaceutical Engineering.

Tabelle 1

## EC Guide GMP/ Annex 1, September 2003

Air Flow System	Laminar Air Flow System 0,36 - 0,54 m/s at working position	<p><b>§ 3, note (c)</b> : in order to reach the B, C and D air grades, the number of air changes should be related to the size of the room, and the equipment and personnel present in the room</p> <p><b>§ 3, note (b)</b> : The particulate conditions given in the table for the "at rest" state should be achieved after a short "clean up" period of 15 - 20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations</p>			
		<p><b>§ 3, note (c)</b> : The air system should be provided with appropriate terminal filters such as HEPA for grades A, B and C. recommended filter class H 14, according to DIN EN 1822-1, 1998-07, Schwebstofffilter (HEPA und ULPA), Teil I : Klassifikation</p>			
Appropriate Terminal Filters					not defined
Continuous Measurement System		should be used	recommended		not defined
		Total sample volume should not be less than 1 m <sup>3</sup> (= 1 m <sup>3</sup> )		preferable also = 1 m <sup>3</sup>	not defined
occupancy state	equal to or greater than designated particle size	maximum permitted number of particles per m <sup>3</sup>			
at rest	= 0,5 µm	3.500	3.500	350.000	3.500.000
	= 5 µm	<p><b>§ 3, note (e)</b> :</p> <p>1</p>	<p><b>§ 3, note (e)</b> :</p> <p>1</p>	2.000	20.000
	= 0,5 µm	3.500	350.000	3.500.000	
in operation	= 5 µm	<p><b>§ 3, note (e)</b> :</p> <p>1</p>	2.000	20.000	<p><b>§ 3, note (f)</b> :</p> <p>The requirements and limits will depend on the nature of the operations carried out</p>

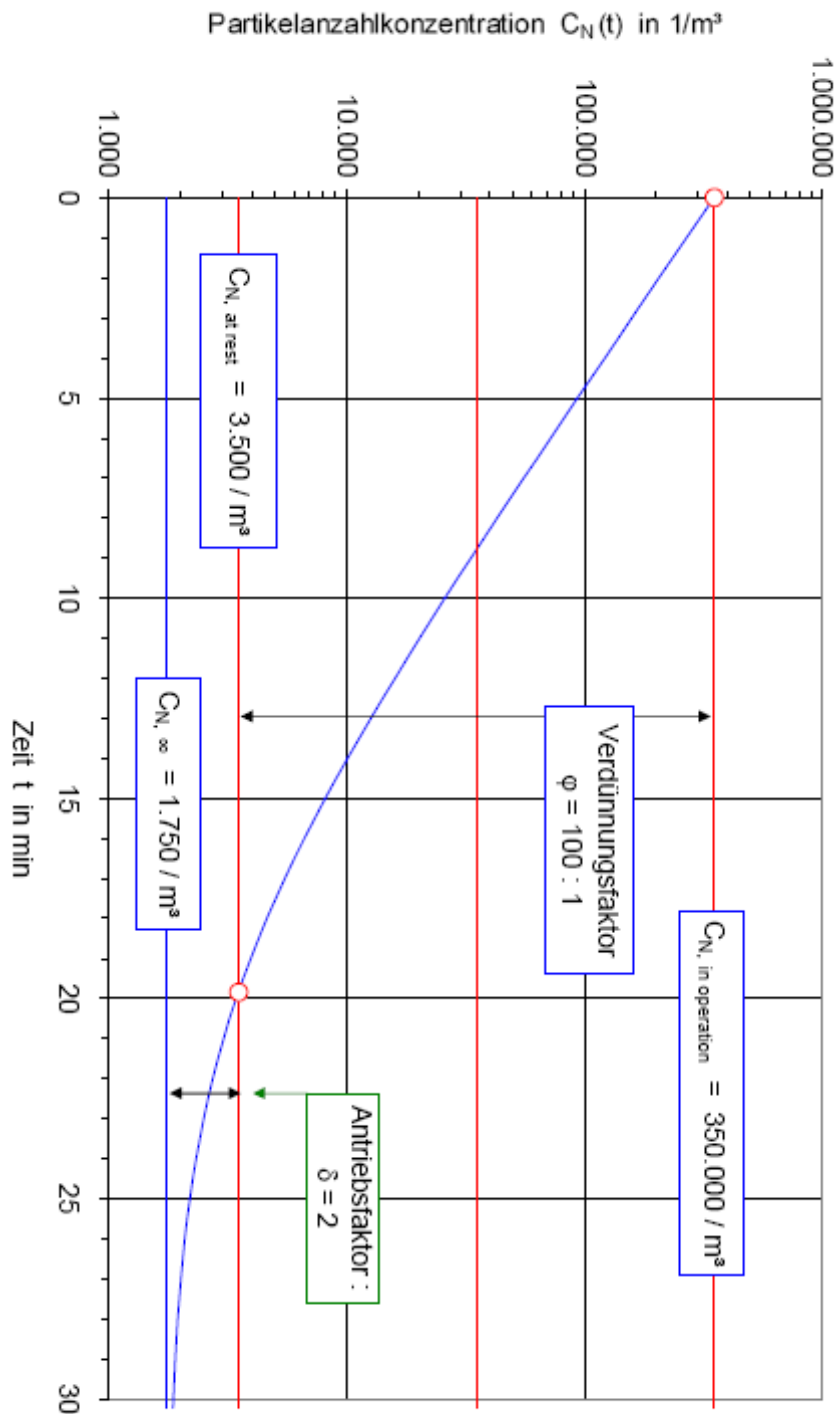
# Tabelle 2

## Übersicht über die vollständige Regression

Lfd. Nr. i	Zeit $t_i$ in min	$C_N(t_i)$ in 1/f <sup>3</sup>	$y_i = \frac{C_N(t_i)}{C_{N,0}}$	$\exp(-n \times t_i)$	$\exp(-2 \times n \times t_i)$	$y_i \times \exp(-n \times t_i)$	$t_i \times \exp(-n \times t_i)$	$t_i^2 \times \exp(-2 \times n \times t_i)$	$y_i \times t_i \times \exp(-n \times t_i)$
$C_{N,0} =$	67.270		1,000000	1,000000	1,000000	1,000000	0,000000	0,000000	0,000000
2	50.216		0,746490	0,774174	0,599346	0,577914	0,774174	0,599346	0,577914
3	41.366		0,614929	0,599346	0,359215	0,368555	1,198692	0,718431	0,737111
4	34.365		0,510850	0,463998	0,215294	0,237033	1,391994	0,645883	0,711100
5	27.346		0,406517	0,359215	0,129036	0,146027	1,436862	0,516143	0,584109
6	19.900		0,295823	0,278095	0,077337	0,082267	1,390477	0,386685	0,411335
7	16.825		0,250117	0,215294	0,046352	0,053849	1,291765	0,278110	0,323092
8	14.146		0,210288	0,166675	0,027781	0,035050	1,166727	0,194465	0,245348
9	12.358		0,183710	0,129036	0,016650	0,023705	1,032286	0,133202	0,189641
10	9.747		0,144892	0,099896	0,009979	0,014474	0,899065	0,089813	0,130267
11	8.010		0,119065	0,077337	0,005981	0,009208	0,773370	0,059810	0,092082
12	6.940		0,103168	0,059872	0,003585	0,006177	0,658596	0,039432	0,067946
13	6.525		0,096999	0,046352	0,002148	0,004496	0,556219	0,025782	0,053953
14	5.537		0,082310	0,035884	0,001288	0,002954	0,466495	0,016740	0,038397
15	4.762		0,070792	0,027781	0,000772	0,001967	0,388929	0,010805	0,027533
$N =$	4.458		0,066277	0,021507	0,000463	0,001425	0,322606	0,006938	0,021381
			4,902226	4,354463	2,495226	2,565101	13,748257	3,721583	4,211209
veränderbare Zelle n =	0,255958		$Z_1 =$	-0,477888		$Z_2 =$	-0,489626		
			$N_1 =$	-9,786300		$N_2 =$	-10,026674		
Zielzelle $a_1 - a_2 =$	-2,5609E-13		$a_1 =$	0,048832		$a_2 =$	0,048832		
			$C_{N,\infty} = a_1 \times C_{N,0} =$	3,285		$C_{N,\infty} = a_2 \times C_{N,0} =$	3,285		

## Abbildung 2

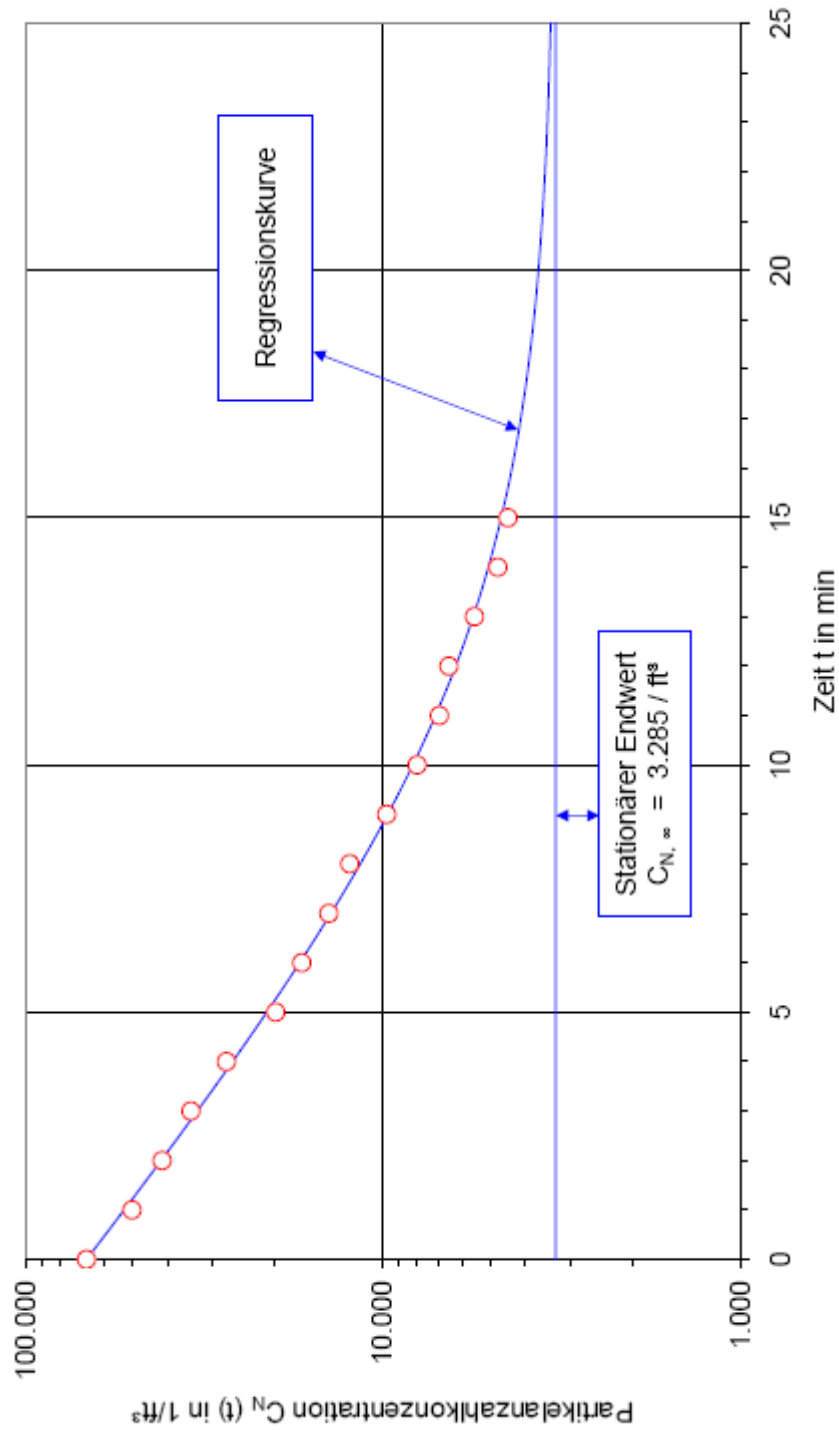
### Clean Up Period für einen B-Raum





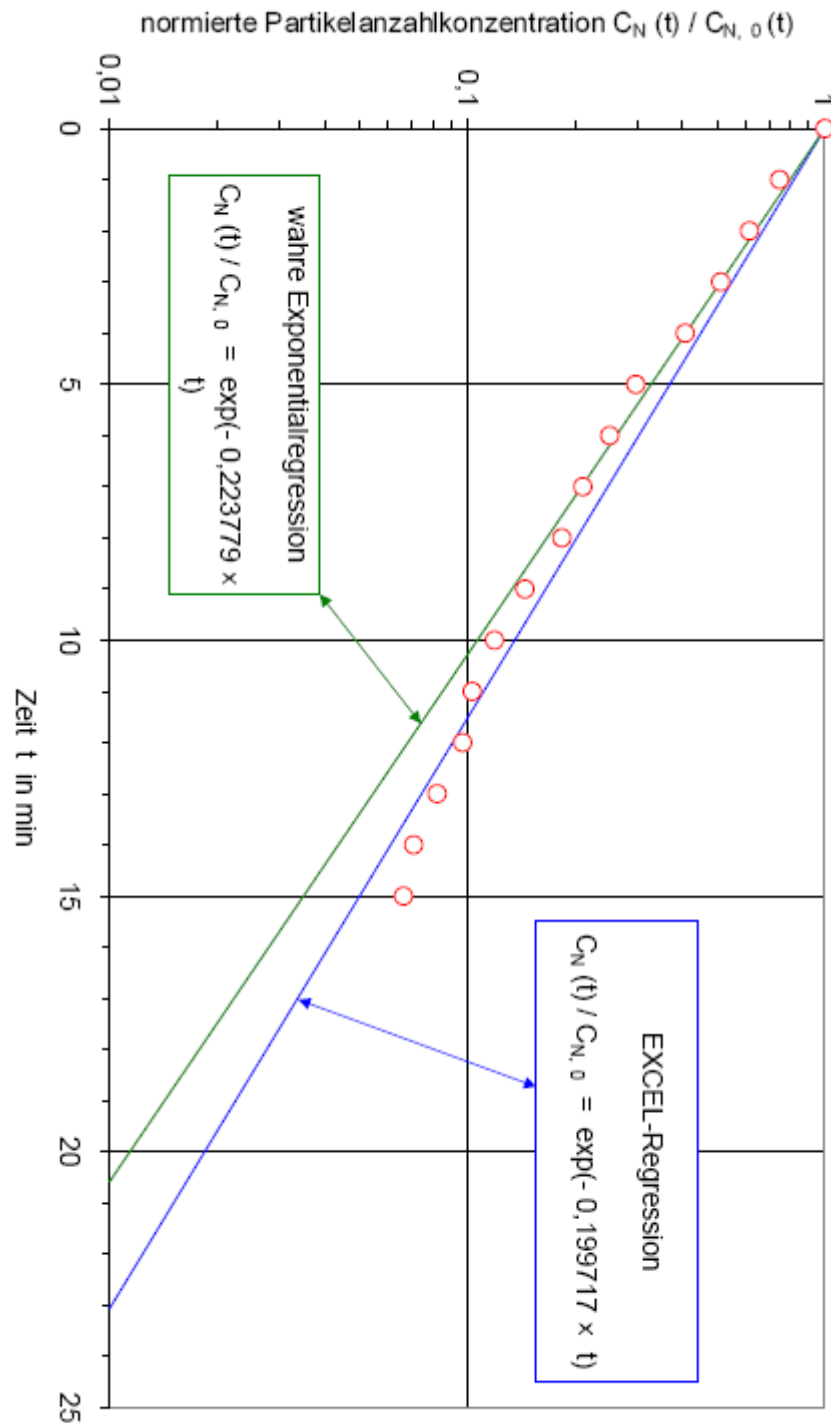
# Abbildung 3

## Beispiel Versuchswerte & Regressionskurve



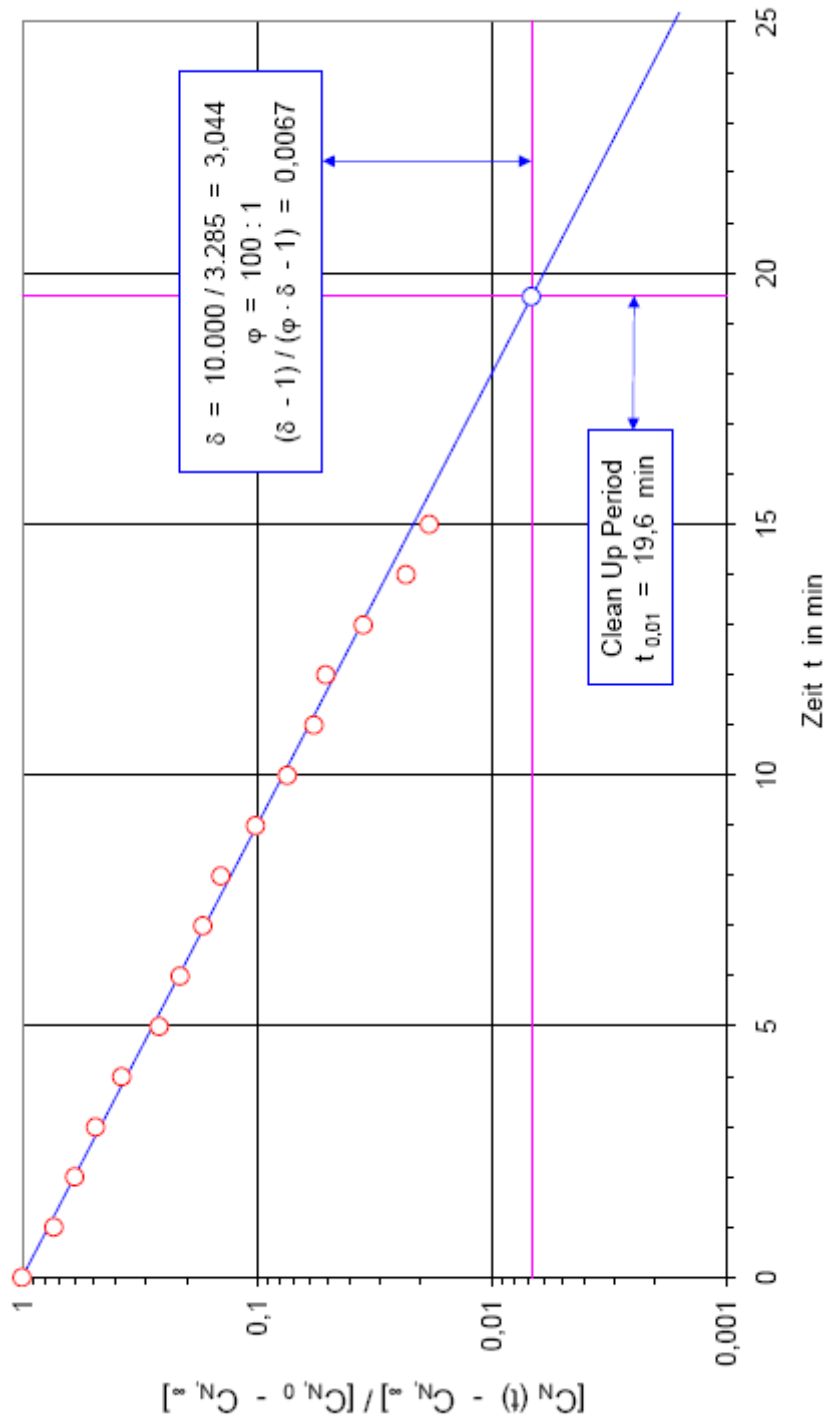
## Abbildung 4

### Beispiel Vergleich EXCEL-Regression und wahre Exponentialregression



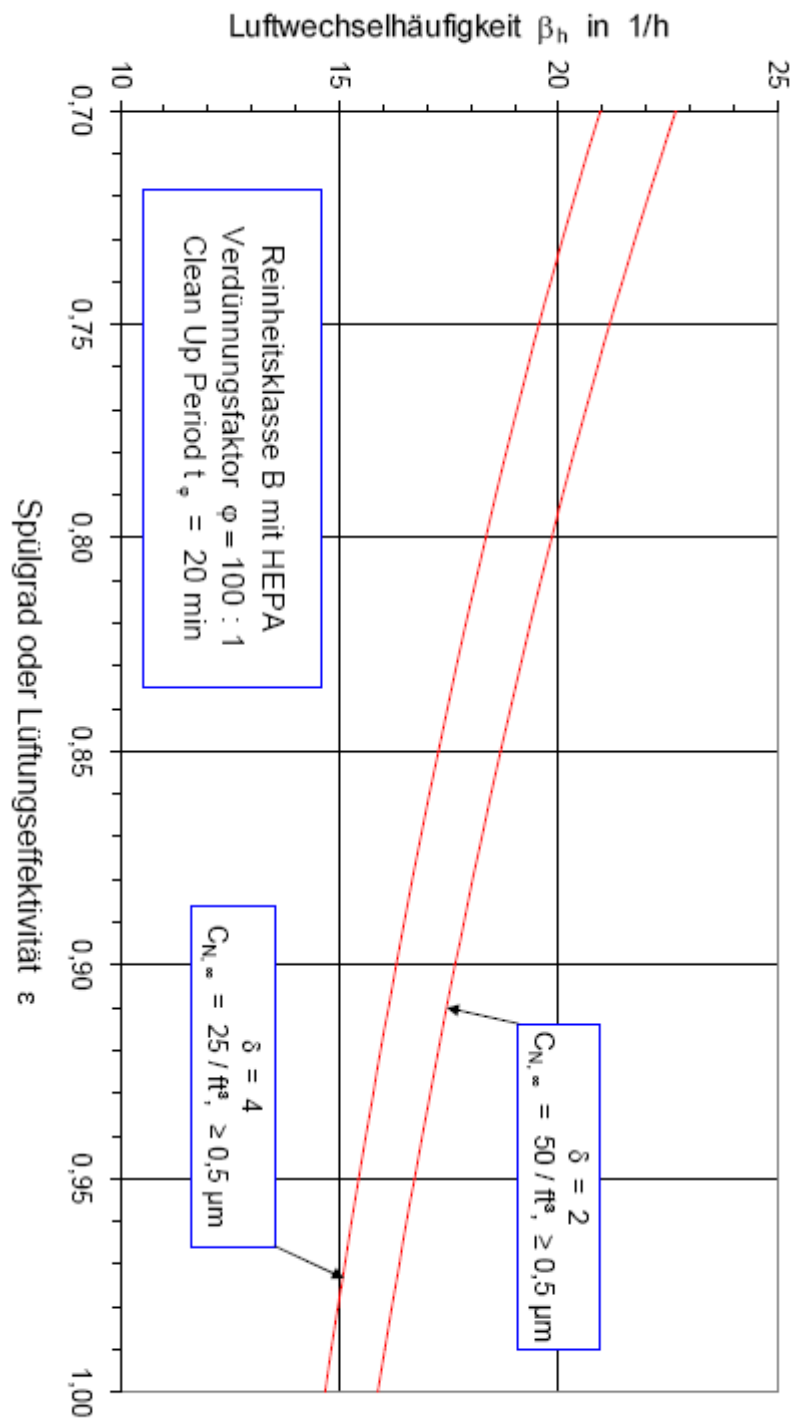
# Abbildung 5

## Beispiel vollständige Regression



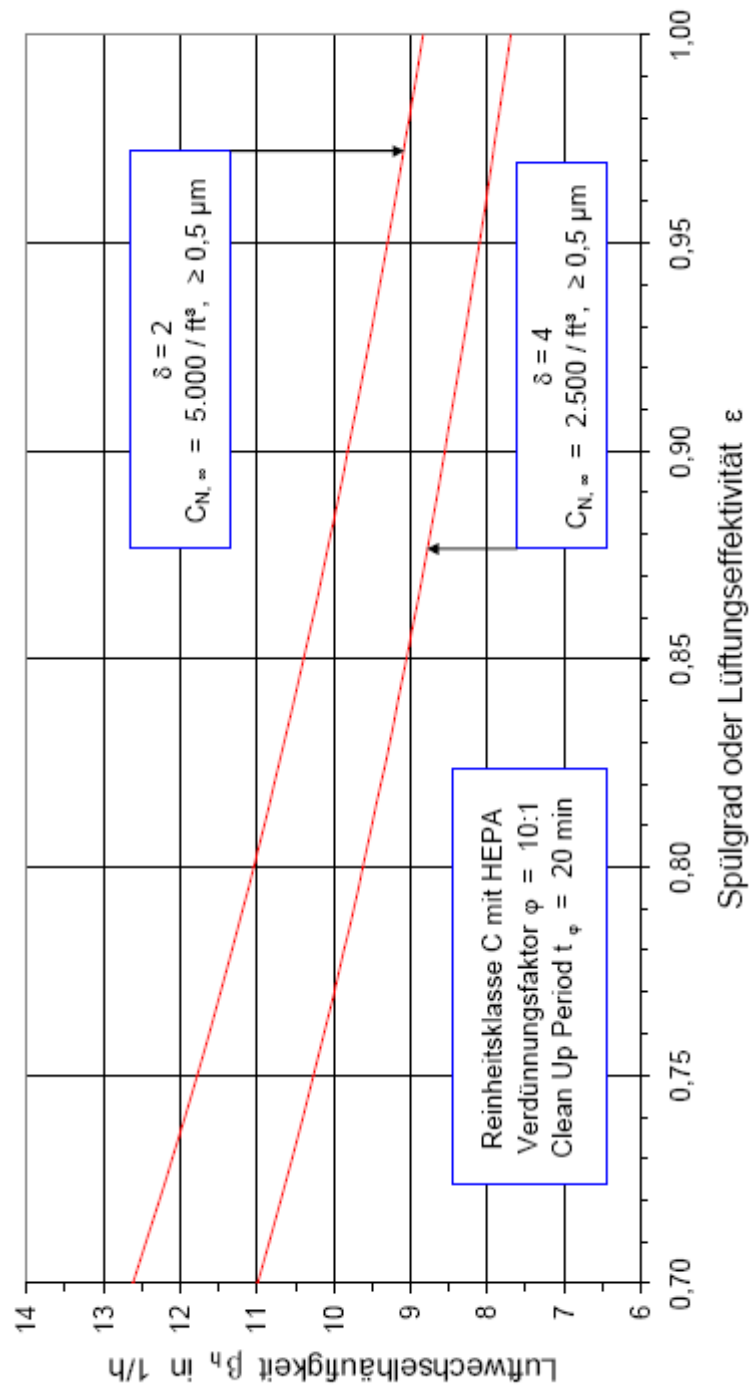
## Abbildung 6

### Luftwechsel für B-Räume mit HEPA-Filtern



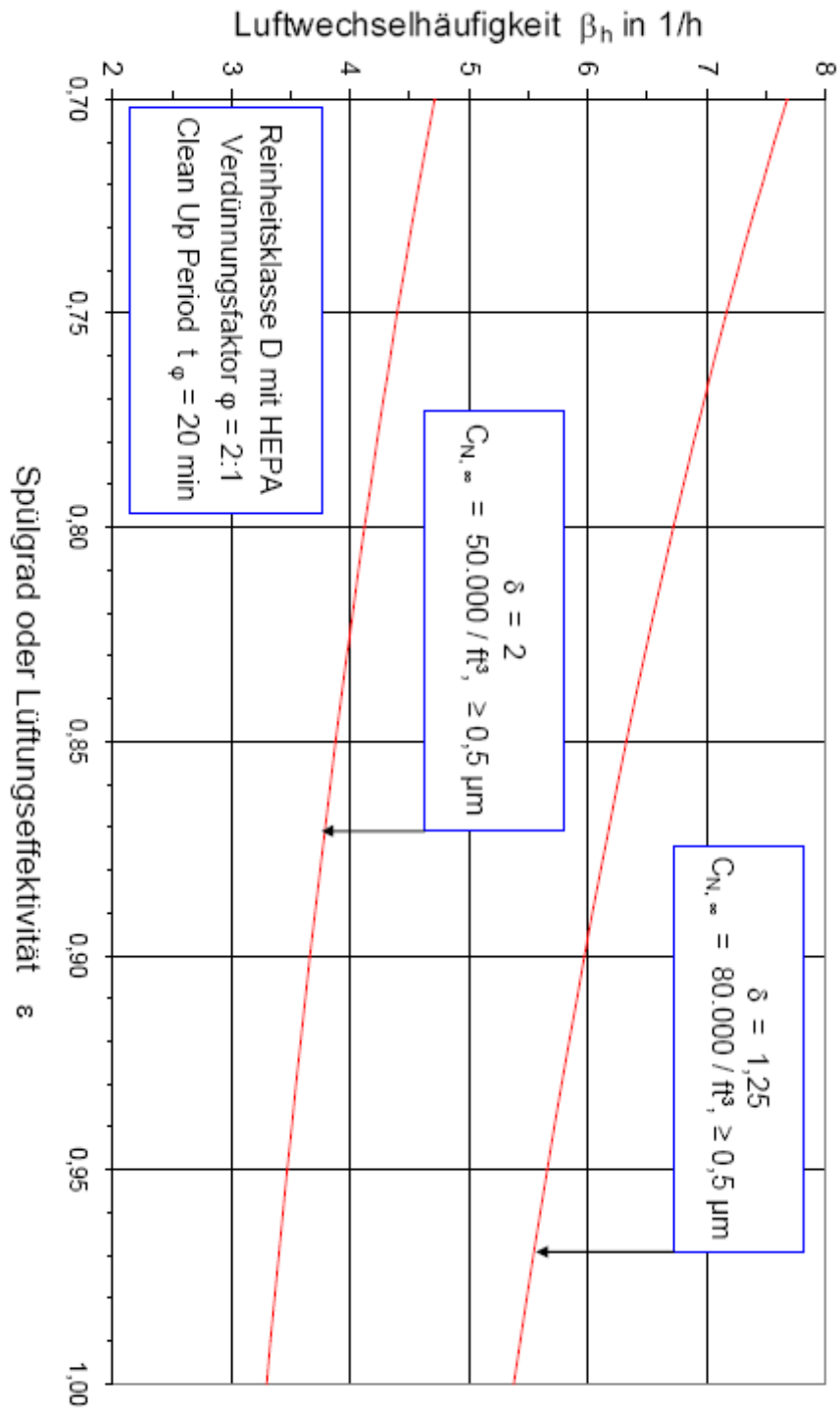
# Abbildung 7

## Luftwechsel für C-Räume mit HEPA-Filtern



## Abbildung 8

## Luftwechsel für D-Räume mit HEPA-Filtern





# 1 Anhang 1: Vollständige Regression

## 1.1 Vorbereitung der Lösung

Die Ausgangsgleichung für die vollständige Regression bildet die Recoveryfunktion in normierter Schreibweise:

$$\frac{C_N(t_i)}{C_{N,0}} = \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}} + \left(1 - \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}}\right) e^{-n t_i} \quad (26)$$

Zur Vereinfachung der Schreibweise werden die folgenden Größen eingeführt:

$$y_i = \frac{C_N(t_i)}{C_{N,0}} \quad (27)$$

$$a = \frac{C_{N,\infty}}{C_{N,0}} \quad (28)$$

Das Ergebnis einer bestimmten Messung  $i$  aus  $N$  Messungen wird dann folgendermaßen beschrieben:

$$y_i = a + (1-a) e^{-n t_i} \quad i=1,2,3\dots N \quad (29)$$

Nach GAUSS bilden wir jetzt die Summe der Abweichungsquadrate, die ein Minimum sein soll:

$$\sum_{i=1}^N [y_i - \{a + (1-a) e^{-n t_i}\}]^2 \Rightarrow \min \quad (30)$$

Wir betrachten die Größen  $a$  und  $n$  als unabhängige Variable und leiten die Summe der Abweichungsquadrate partiell nach diesen Größen ab:

$$\frac{\partial}{\partial a} \sum_{i=1}^N [y_i - \{a + (1-a) e^{-n t_i}\}]^2 = 0 \quad (31)$$

$$\frac{\partial}{\partial n} \sum_{i=1}^N [y_i - \{a + (1-a) e^{-n t_i}\}]^2 = 0 \quad (32)$$

Daraus erhalten wir zwei Gleichungen für die zwei unbekanntenen Größen  $a$  und  $n$ .

## 1.2 Die Ableitung nach $a$

Die Differentiation und Summation kann man vertauschen und anschließend die partielle Differentiation auf den Klammerausdruck ausführen:

$$\frac{\partial}{\partial a} \sum_{i=1}^N [y_i - \{a + (1-a) e^{-n t_i}\}]^2 \quad (33)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\partial}{\partial a} \left[ y_i - \{ a + (1 - a) e^{-n t_i} \} \right]^2 \quad (34)$$

$$= \sum_{i=1}^N 2 \left[ y_i - a - (1 - a) e^{-n t_i} \right] \left[ -1 + e^{-n t_i} \right] = 0 \quad (35)$$

Und nachdem wir das negative Vorzeichen der inneren Ableitung nach vorn gezogen haben, erhalten wir:

$$\sum_{i=1}^N -2 \left[ y_i - a - (1 - a) e^{-n t_i} \right] \left[ 1 - e^{-n t_i} \right] = 0 \quad (36)$$

Der Faktor  $-2$  kann gekürzt werden, und die Klammern werden gemäß dem Distributionsgesetz ausmultipliziert:

$$\sum_{i=1}^N \left[ y_i - a - e^{-n t_i} + 2 a e^{-n t_i} - y_i e^{-n t_i} + e^{-2n t_i} - a e^{-2n t_i} \right] = 0 \quad (37)$$

Jetzt wird die Summation auf jeden Term in der Klammer angewendet:

$$\sum_{i=1}^N y_i - N a - \sum_{i=1}^N e^{-n t_i} + 2 a \sum_{i=1}^N e^{-n t_i} - \sum_{i=1}^N y_i e^{-n t_i} + \sum_{i=1}^N e^{-2n t_i} - a \sum_{i=1}^N e^{-2n t_i} = 0 \quad (38)$$

Daraus separieren wir die Größe  $a$ , die hier  $a_1$  genannt werden soll, da wir im weiteren Verlauf der Ableitung eine weitere Gleichung für  $a$  erhalten:

$$a_1 = \frac{-\sum_{i=1}^N y_i + \sum_{i=1}^N e^{-n t_i} + \sum_{i=1}^N y_i e^{-n t_i} - \sum_{i=1}^N e^{-2n t_i}}{-N + 2 \sum_{i=1}^N e^{-n t_i} - \sum_{i=1}^N e^{-2n t_i}} \quad (39)$$

Damit haben wir die erste Gleichung für die beiden gesuchten Größen  $a$  und  $n$ . Auf der linken Seite der Gl.(39) steht nur die eine separierte Unbekannte  $a$ , auf der rechten Seite von Gl.(39) stehen bekannte Größen und die zweite Unbekannte  $n$ . Wir werden gleich sehen, dass uns dieses Verfahren, nämlich die Separierung von  $a$  und  $n$ , auch bei der zweiten Gleichung gelingt. Damit haben wir die Möglichkeit, eine wenn auch implizite und komplizierte Gleichung für  $n$  zu erhalten bzw. zu lösen.

### 1.3 Die Ableitung nach $n$

Die Vorgehensweise für die Ableitung nach  $n$  ist dieselbe wie die bei der Ableitung nach  $a$ :

$$\frac{\partial}{\partial n} \sum_{i=1}^N \left[ y_i - \{ a + (1 - a) e^{-n t_i} \} \right]^2 \quad (40)$$

$$= \sum_{i=1}^N \frac{\partial}{\partial n} \left[ y_i - \{ a + (1 - a) e^{-n t_i} \} \right]^2 \quad (41)$$

$$= \sum_{i=1}^N 2 \left[ y_i - a - (1-a) e^{-n t_i} \right] \left[ -(1-a) e^{-n t_i} (-t_i) \right] = 0 \quad (42)$$

Auch hier kann der Faktor 2 eliminiert werden und anschließend die Klammern ausmultipliziert werden:

$$\sum_{i=1}^N \left[ y_i - a - (1-a) e^{-n t_i} \right] \left[ (1-a) t_i e^{-n t_i} \right] \quad (43)$$

$$= \sum_{i=1}^N \left[ y_i (1-a) t_i e^{-n t_i} - a (1-a) t_i e^{-n t_i} - (1-a)^2 t_i e^{-2n t_i} \right] = 0 \quad (44)$$

Anschließend wird die Summation über die drei Terme angewendet:

$$\left[ (1-a) \sum_{i=1}^N y_i t_i e^{-n t_i} - a (1-a) \sum_{i=1}^N t_i e^{-n t_i} - (1-a)^2 \sum_{i=1}^N t_i e^{-2n t_i} \right] = 0 \quad (45)$$

Auch daraus können wir wieder die Größe  $a$  (die jetzt  $a_2$  genannt wird) separieren:

$$a_2 = \frac{\sum_{i=1}^N t_i e^{-2n t_i} - \sum_{i=1}^N y_i t_i e^{-n t_i}}{\sum_{i=1}^N t_i e^{-2n t_i} - \sum_{i=1}^N t_i e^{-n t_i}} \quad (46)$$

Damit haben wir also die zweite Gleichung für die beiden Unbekannten  $a$  und  $n$  und können jetzt eine Gleichung für  $n$  alleine formulieren.

## 1.4 Die implizite Gleichung für $n$

Die Größe  $a_2$  aus Gl.(46) muss nun gleich groß der Größe  $a_1$  aus der Gl.(39) sein, oder

$$a_2 - a_1 = 0 \quad (47)$$

Wir subtrahieren die Gln.(46) und (39) und erhalten eine implizite Gleichung allein für  $n$ , die nicht einfach aufgebaut ist und nur iterativ zu lösen ist:

$$\frac{\sum_{i=1}^N t_i e^{-2n t_i} - \sum_{i=1}^N y_i t_i e^{-n t_i}}{\sum_{i=1}^N t_i e^{-2n t_i} - \sum_{i=1}^N t_i e^{-n t_i}} - \frac{-\sum_{i=1}^N y_i + \sum_{i=1}^N e^{-n t_i} + \sum_{i=1}^N y_i e^{-n t_i} - \sum_{i=1}^N e^{-2n t_i}}{-N + 2 \sum_{i=1}^N e^{-n t_i} - \sum_{i=1}^N e^{-2n t_i}} = 0 \quad (48)$$

In dem beigelegten EXCEL-Blatt, siehe Tab. (2) wurde die Lösung mit Hilfe der SOLVER-Funktion und für das dort gezeigte Experiment erarbeitet. Wenn der Wert für  $n$  einmal bekannt ist, kann der Wert für  $a$  durch Einsetzen von  $n$  in Gl.(46) oder (39) berechnet werden.

## 2 Anhang 2: Exponentialregression

### 2.1 Einleitung

Die Ausgangsgleichung für die Exponentialregression bildet die von ISO 14644-3, Abschnitt B.12 bevorzugte Schreibweise der Recoveryfunktion:

$$\frac{C_N(t_i)}{C_{N,0}} = e^{-n t_i} \quad (49)$$

Vorab sei gesagt, dass in dem o.g. Abschnitt B.12 überhaupt kein Hinweis zu finden ist, dass zur Ermittlung der Zerfallskonstante  $n$  überhaupt und vor allen Dingen wie eine Regression durchgeführt werden soll und schon gar nicht, wie daraus die Recovery Time (das eigentliche Ziel von Abschnitt B.12) zu berechnen ist. Die Anwendung dieses Abschnittes der ISO 14644-3 ist für die Praxis z. Zt. nicht zu empfehlen und wird wohl noch gründlich überarbeitet werden müssen.

Um einen Vergleich mit dem im Anhang 1 gezeigten Verfahren zu ermöglichen, soll die Exponentialregression trotzdem entwickelt werden. Dabei stoßen wir auf ein Problem, das dadurch verursacht wird, dass EXCEL ein einfach zu handhabendes Regressionsverfahren für die Exponentialfunktion zur Verfügung stellt, das aber leider falsch ist. Wir möchten deshalb zunächst das mathematisch korrekte Verfahren vorstellen (wahre Exponentialregression genannt) und dann das fehlerhafte EXCEL-Verfahren (EXCEL-Regression genannt).

### 2.2 Wahre Exponentialregression

Mit den oben bereits erläuterten Bezeichnungen werden die Einzelmessungen wie folgt dargestellt:

$$y_i = e^{-n^* t_i} \quad i = 1, 2, 3, \dots, N \quad (50)$$

Nach GAUSS bilden wir wieder die Summe der Abweichungsquadrate, die ein Minimum sein soll:

$$\sum [y_i - e^{-n^* t_i}]^2 \Rightarrow \min \quad (51)$$

Da wir jetzt nur eine unbekannte Größe ( $n^*$ ) suchen, bilden wir die gewöhnliche Ableitung nach  $n^*$ :

$$\frac{d}{dn^*} \sum_{i=1}^N [y_i - e^{-n^* t_i}]^2 = 0 \quad (52)$$

Nach der Durchführung der entsprechenden mathematischen Operationen erhalten wir eine einfache, aber immer noch implizite Gleichung für  $n^*$ :

$$\sum_{i=1}^N y_i t_i e^{-n^* t_i} - \sum_{i=1}^N t_i e^{-2n^* t_i} = 0 \quad (53)$$

Auch hierfür können wir die SOLVER-Funktion von EXCEL benutzen, um eine Lösung für  $n^*$  zu ermitteln. Für das gewählte Beispiel erhalten wir

$$n^* = 0,223779 \quad (54)$$

Mit diesem Wert erhalten wir eine *Clean Up Period* von  $t_{0,01} = 20,6$  min, also eine geringfügige Überschreitung des vorgeschriebenen Wertes von 20 min.

## 2.3 EXCEL-Regression

Wie bereits erläutert werden die Einzelmessungen wieder wie folgt dargestellt:

$$y_i = e^{-n^{**}t_i} \quad i = 1,2,3\dots N \quad (55)$$

Vor der Regression wird von EXCEL zunächst eine Linearisierung der Gl.(55) vorgenommen:

$$\ln(y_i) = -n^{**}t_i \quad i = 1,2,3\dots N \quad (56)$$

Das GAUSSsche Verfahren wird dann auf diese linearisierte Gleichungsform angewendet:

$$\sum_{i=1}^N [\ln(y_i) - (-n^{**}t_i)]^2 \Rightarrow \min \quad (57)$$

Wie man leicht erkennen kann, ist die Minimum-Bedingung nach Gl.(57) eine ganz andere als die nach Gl. (51). Das EXCEL-Verfahren führt auf eine explizite Gleichung für die Unbekannte  $n^{**}$  und ist demgemäß einfacher zu bilden:

$$n^{**} = \frac{-\sum_{i=1}^N t_i \ln(y_i)}{\sum_{i=1}^N (t_i)^2} \quad (58)$$

Für das gewählte Beispiel erhalten wir:

$$n^{**} = 0,199717 \approx 0,200 \quad (59)$$

Mit diesem Wert erhalten wir eine *Clean Up Period* von  $t_{0,01} \approx 23$  min, also eine wesentliche Überschreitung des vorgeschriebenen Wertes von 20 min.

Unser Leistungsspektrum



CONSULTING  
ENGINEERING

KONZEPTE  
BAULEITUNG  
ABNAHMEN

QUALIFIZIERUNGEN

ANLAGEN  
HVAC  
REINSTMEDIEN

AKKREDITIERTER PRÜFDIENST

REINRAUMQUALIFIZIERUNG  
SATTDAMPFPRÜFUNGEN NACH DIN 285  
DRUCKGASANALYTIK  
KALIBRIERUNG

VALIDIERUNGEN

PROZESS  
REINIGUNG  
OPTIMIERUNG

TROUBLE SHOOTING

RISIKOANALYSEN  
STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG  
PROZESSANALYSEN

SCHULUNGEN

## **DOHM Pharmaceutical Engineering**

Machandelweg 7  
D-14052 Berlin  
Germany

Knollstraße 50  
D-67061 Ludwigshafen  
Germany

Parkstraße 46  
D-61476 Kronberg  
Germany

Tel.: +49-30-300 964-0  
Fax: +49-30-300 964-29  
E-Mail: [info@dphe.de](mailto:info@dphe.de)

+49-621-589 1554  
+49-621-566 4263

+49-6173-325 12-61  
+49-6173-325 12-41  
[www.dphe.de](http://www.dphe.de)