



contamination control report

1

April 2022

Offizielles Organ

Swiss Contamination Control Society
Schweizerische Gesellschaft für Reinraumtechnik
Société Suisse pour la prévention de la contamination

SRRT - SWISS/CCS



- Frische Luft ist nicht immer saubere Luft
- Die kleinste Batterie ist kleiner als ein Salzkorn
- Keimzahlbestimmung ist für den Laboralltag optimiert
- Die SRRT-Swiss/CCS traf sich endlich wieder zur Fachtagung

Luftwechselzahl im Reinraum definiert die Reinheitsklasse?

In der Reinraumtechnik wird seit Jahrzehnten der Mythos gepflegt, die Luftreinheitsklasse anhand der «Luftwechselzahl» (n) zu definieren. Wird eine Reinraumumgebung benötigt, bekommen Fachplaner oft eine Luftwechselzahl vorgegeben, ohne die tatsächlichen Prozessanforderungen in diesem Bereich zu kennen oder auf die Effizienz zu achten.

Der Hauptzweck der Reinraumlüftung ist es, die im Raum entstehenden luftgetragenen Partikel ohne Beeinflussung der Prozess-/Produktqualität aus dem kritischen Bereich möglichst rasch abzuführen und einen Eintrag der atmosphärischen Aerosole von aussen zu verhindern oder zumindest nur mit geringer akzeptabler Konzentration zuzulassen. Die Hauptquelle für partikuläre Luftverunreinigung im Reinraum sind die darin tätigen Personen. Trotz entsprechender Bekleidung, die als Partikelfilter vom Menschen zur Umgebung dient, werden je nach Aktivität mehrere tausend Partikel je Minute an die Umgebung abgegeben. Herstellprozesse als Quelle luftgetragener Verunreinigungen sind nur dann als kritisch einzustufen, wenn durch die Ver-/Bearbeitung luftgetragene Aerosole entstehen können. Damit sind sogenannte geschlossene Prozesse kaum als Partikel-generierende Faktoren zu sehen. Die in der Aussenluft enthaltenen atmosphärischen Aerosole unterliegen einem Lebenszyklus: von der Emission aus verschiedenen Quellen (z. B. Verkehr, Heizungssysteme, industrielle Aktivitäten, natürliche Quellen wie Flächenbrände, Wüsten, vulkanische Aktivitäten) über Veränderungen durch den Transport in der Atmosphäre (Verdünnung, Agglomeration, Sedimentation, chemische Reaktionen) bis zur Immission mit den Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und den Einflüssen auf Produktionsprozesse. In den verschiedenen Industriesparten können die störenden Partikel unterschiedlicher Grössenordnung und Herkunft sein. In der Chipherstellung liegen die störenden Grössen im niedrigen Nanometerbereich, aber auch molekulare/chemische Verunreinigungen können zu Qualitätsverlust der Produkte und damit zu Ausschuss führen. Im Life-Science-Bereich, bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten und bei der Verarbeitung von Lebensmitteln sind zusätzlich mikrobiologische Belastung und Schimmelsporen in der Raumluft unerwünscht.

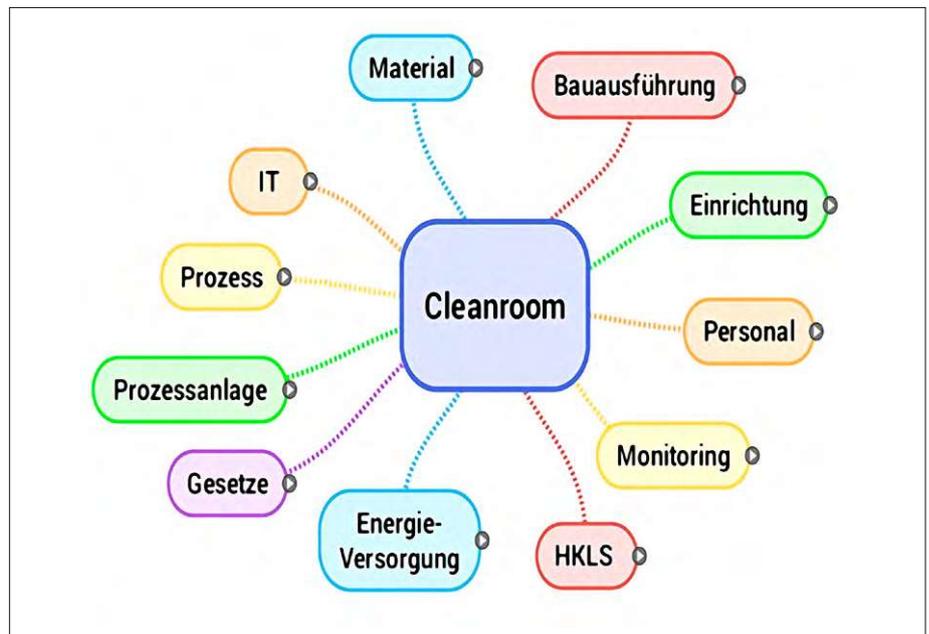


Abbildung 1: Einflussfaktoren im Reinraum. (Bilder: Flechl)

Die Bedeutung von Luftwechsel, Luftrate, Luftwechselrate, Lüftungsrate
 Zum allgemeinen Begriff der «Luftwechselzahl» gibt es einige Synonyme, die aber in verschiedenen Bereichen unterschiedliche Bedeutung haben. Der Begriff Luftwechsel wurde von Max von Pettenkofer in einem Aufsatz aus dem Jahr 1886 erstmals geprägt und stellte als Hygieneanforderung einen stündlichen Aussenluftaustausch für Wohnräume auf [1]. In der Bauphysik wird unter Luftwechselrate (bezeichnet mit dem griechischen Buchstaben β) der dem Raum zugeführte Aussenluftvolumenstrom je Zeiteinheit bezogen auf das Raumvolumen verstanden. Eine Mindest-Aussenluftrate ist meist in nationalen Gesetzen zur Arbeitsstätten-sicherheit je Person und Tätigkeit definiert und ist in Reinräumen als Ergänzung der zusätzlichen Raumabluft von Sonderfortluftanlagen aus Absaugungen oder für Exfiltrationsluft/Überströmluft durch Druckkaskaden zu angrenzenden Bereichen erforderlich. In der Norm EN 16798-

1 [2] werden die Begriffe Lüftungsrate, Luftwechsel und Luftrate für den einem Raum oder Gebäude stündlich zugeführten Aussenluftvolumenstrom verwendet. Die für die Reinraumtechnik massgebende Normenreihe EN ISO 14644 verwendet den Begriff Luftwechselzahl bzw. Luftwechselrate [3], beschrieben durch die Anzahl der Luftwechsel (gesamter dem Raum zugeführter Luftvolumenstrom) je Zeiteinheit bezogen auf das Volumen des Reinraumes oder des reinen Bereiches. In der überarbeiteten Version (Normentwurf) der EN ISO 14644-4 [4] wird für die Berechnung der Verdünnung der luftgetragenen Kontamination anhand der im Raum emittierten Partikel (Quellstärke) und der Lüftungseffektivität die Zuluft-Rate bestimmt, um den erforderlichen Reinheitsgrad zu erreichen. Um auch die Energieeffizienz dabei nicht ausser Acht zu lassen, gibt die EN ISO 14644-16 [5] entsprechende Anleitungen und Hinweise. Die für die pharmazeutische Herstellung massgebenden GMP-Richtlinien (Good Manufacturing

Practice, Gute Herstellungspraxis), und hier speziell der Annex 1 [6] für sterile Herstellung, enthalten keine Empfehlungen für Luftwechselraten, sondern beziehen sich auf eine Clean-Up-Phase bei Räumen mit turbulenter Verdünnungsströmung. Diese Clean-Up-Phase bezeichnet den Zeitraum des Übergangs der Partikelbelastung vom tatsächlichen Zustand der Fertigung (in operation) in den Zustand Leerlauf (at rest) und wird leider mit der Hilfsprüfung der Erholzeit (Recovery Time) nach EN ISO 14644-3 [7] verwechselt und fälschlicherweise gleichgesetzt (siehe auch [8]). Die amerikanische Guideline der FDA (Food and Drug Administration) [9] für aseptische Herstellung empfiehlt für die Klasse ISO 8 eine Luftwechselrate von 20/h als «typischerweise akzeptabel». Im amerikanischen Arzneibuch USP, Kapitel 1116 [10], wird auf die ISO Normenreihe 14644 verwiesen und empfohlen, Luftwechselzahlen für ISO 8 mit mindestens 20-fach, ISO 7 mit mehr als 50-fach und für ISO 5 mit mehr als 100-fach als Richtwerte für das Design anzunehmen.

¹Hinweis: SOPs entsprechen verpflichtenden internen Vorgaben, sind per Definition Arbeitsanweisungen und sollten keine technischen Daten definieren.

Reinheitsklasse im Zustand Fertigung	Zulufrate	
	Konzept	Betrieb
E, F nach WHO für nicht sterile Arzneimittel CNC (kontrolliert, nicht klassifiziert)	5 bis 12	5 bis 8
D (im Annex 1 nicht spezifiziert) äquivalent zu ISO9	10 bis 15	8 bis 12
C (ISO8)	12 bis 20	8 bis 15
B (ISO7)	20 bis 40	15 bis 30

Tabelle 1: Empfohlene Zuluft-Raten für pharmazeutische Reinräume.

«Luftwechsel definiert Reinheitsklasse» ist nur im Konzept sinnvoll!

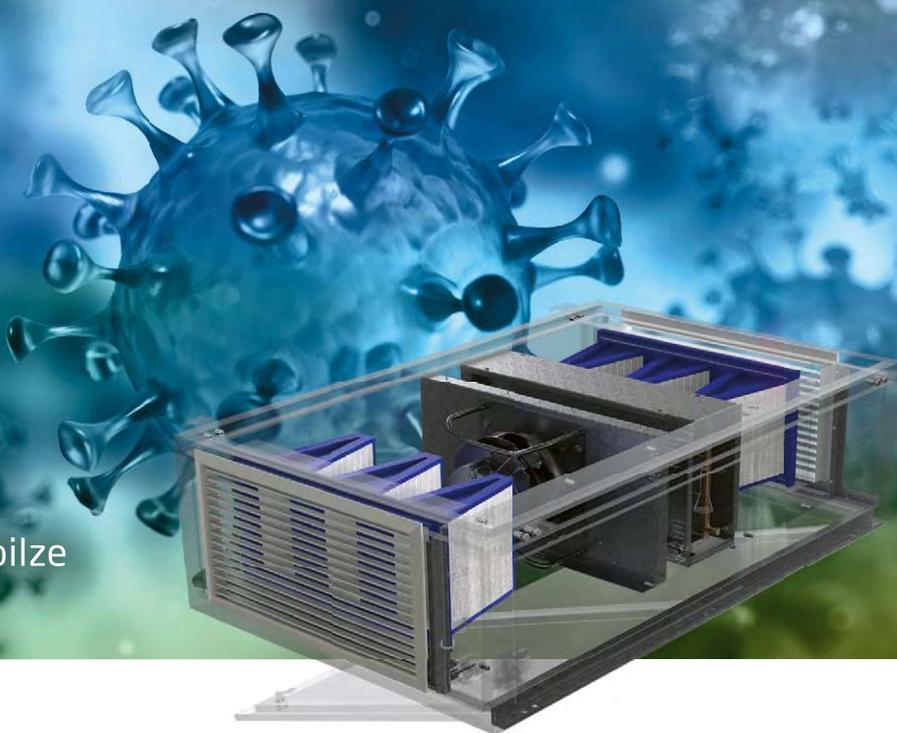
Bei der Konzepterstellung kann es hilfreich sein, die Grössenordnungen der benötigten Lüftungsanlagen anhand von Erfahrungswerten zur Ermittlung der Kosten und des erforderlichen Platzbedarfs abzuschätzen. Diese Schätzungen beruhen aber auf den in der Vergangenheit realisierten Anlagen mit weit überhöhten Luftvolumenströmen. Auch wenn die Energiekosten der Lüftungsanlagen immerhin ca. 60-80 Prozent der Energiekosten betragen, wird das bei manchen Industriebetrieben nur einen kleinen Anteil im Vergleich zum möglichen Gewinn betragen und die vermeintliche Sicherheit der historisch angenommenen hohen Luftwechselzahlen nicht zu Energieeinsparung anregen. Aktuell ist die Energieeffizienz aber ein Umweltthema und in den verpflichten-

den Nachhaltigkeitsberichten der grossen Unternehmen ein wesentliches Kapitel, dem auch zukünftig Investoren mehr Beachtung schenken werden. Anlässlich einer ISPE-Konferenz (International Society of Pharmaceutical Engineers) im September 2019 [11] wurde eine Untersuchung über die Energiereduktion bei bestehenden Lüftungsanlagen in einem Pharmareinraum vorgestellt. Die dabei in einem internen Standard als SOP (Standard Operating Procedure) vorgegebene Luftwechselrate von 20 sollte optimiert werden¹. Die Untersuchung der Energieströme, Luftvolumenströme, Luftführungen sowie Partikelkonzentration und Konzentration der luftgetragenen Keime ergaben eine tatsächlich ausreichende Luftwechselrate von 2. Damit konnte die Gesamtkonzentration der Partikel von maximal 30 Prozent des erlaubten Klassenlimits eingehalten



Vindur® Top

Keine Chance für Viren, Bakterien und Schimmelpilze



Gehen Sie auf Nummer sicher. Vindur® Top ist das erste Umluftkühlgerät mit einem 4-stufigen Sicherheitskonzept: Schwebstofffilter, UV-Beleuchtung, Silberionenbeschichtung und Thermische Desinfektion – für ein hygienisches Raumklima und für Ihre Gesundheit.

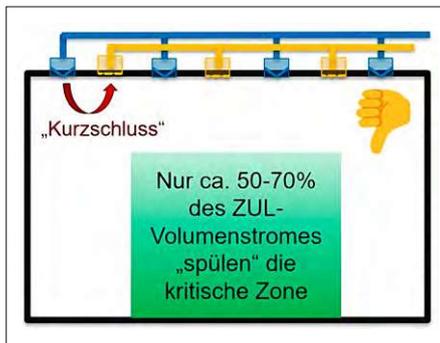


Abbildung 2: Luftströmung bei Deckendurchlässen.

werden. Um Kondensation an Oberflächen zu verhindern, ist es nötig, die Zulufttemperatur nicht unter den sogenannten Taupunkt abzusenken. Die daraus resultierende Temperaturdifferenz zwischen Zuluft und Raum bestimmt mit der zu transportierenden Wärmemenge den dazu erforderlichen Luftvolumenstrom. Die abzuführende thermische Last im Raum machte danach eine Anpassung der Luftwechselzahl auf 6-fach nötig. Untersuchungen des Autors an über 100 Lüftungsanlagen im Bereich der pharmazeutischen Herstellung haben ebenfalls bestätigt, dass die Zuluftrate in den meisten Fällen durch die thermische Last der Räume gegeben ist, während die Partikel- und Keimkonzentrationen nur bis zu 5 Prozent des Klassenlimits bei den vorherrschenden hohen Luftwechselzahlen erreichten. Daraus wurden empfohlene Zuluft-Raten für Reinraumlüftungen nach Partikel Aufreinigung abgeleitet (siehe Tabelle 1) [12].

Raumdurchströmung ist wichtiger als vorgegebene Luftwechselzahl

Wie vorher erwähnt, ist eine Luftwechsel- oder Zuluft-Rate nicht ausreichend um einen Luftreinheitsstatus in einem spezifizierten Bereich zu definieren. Dazu ist das Gebilde Reinraum mit den zu betrachtenden Parametern zu komplex (siehe Abbildung 1). Ausgehend vom Hauptzweck der Reinraumlüftungsanlage stellen eine gute Raumdurchströmung und die Strömungsrichtung im kritischen Bereich die wesentlichen Faktoren für eine funktionierende Verdünnung der Partikelkonzentration im kritischen Bereich dar. Im Bereich der Mikroelektronik und Herstellungsprozessen mit ähnlich hohen Reinheitsanforderungen hat sich die Luftströmung mit endständigen Partikelfiltern im Deckenbereich und einer Abluftführung nach unten über einen luftführenden Doppelboden bewährt, obwohl die Luft in einem Reinraum nicht immer von oben kommen muss [13]. Im Bereich der Pharmaproduktion werden luftführende Doppelböden peinlichst vermieden und dafür in den Wänden bodennahe Abluftdurchlässe installiert, um eine möglichst gute Raumdurchströmung zu erzielen. Ein mögliches

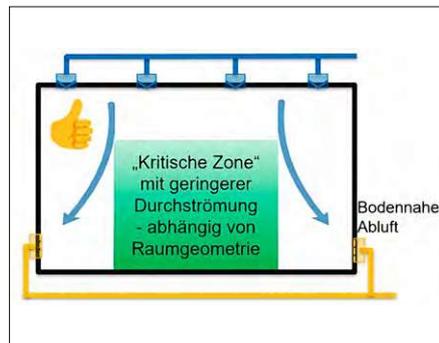


Abbildung 3: Luftströmung mit bodennahe Abluft.

Argument gegen einen luftführenden Doppelboden kann natürlich eine erforderliche Nassreinigung des Bodens sein. Die Anordnung der Zuluft- und Abluftdurchlässe in der Reinraumdecke ist immer noch die schlechteste Möglichkeit. In Verbindung mit sehr hohen Luftwechselzahlen werden hohe Turbulenzen erzeugt, die luftgetragene Verunreinigungen wieder in einen kritischen Bereich zurückführen und sogar am Boden abgelagerte Partikel wieder aufwirbeln können (vergl. dazu [14]). Sie verursacht weiters eine ungünstige Raumdurchströmung und verfälscht den rechnerischen Wert der ermittelten Luftwechselzahl im kritischen Bereich (siehe Abbildung 2). Die bodennahe Abluft in den Wänden bringt eine Verbesserung der Luftströmung (siehe Abbildung 3), aber, abhängig von der Raumgeometrie, in der Raummitte im möglicherweise kritischen Bereich auch ein Defizit gegenüber dem rechnerischen Wert der Zuluft Rate. Die Abluftleitungen in der Zwischendecke und hinter den Reinraumwänden sind dabei meist genauso wenig zugänglich wie ein luftführender Doppelboden und das Argument der unkontrollierten Kontamination im Doppelboden daher nur schwer nachvollziehbar. Zudem ergibt sich aus physikalischen Gründen im Doppelboden immer ein Unterdruck gegenüber dem darüber liegenden Reinraum, und Druckunterschiede mit Druckkaskaden werden noch immer im Reinraum als Schutz vor Kontamination von aussen gesehen (vergl. dazu [15]). Unterstützend im Design kann eine CFD-Strömungssimulation (Computed Fluid Dynamics) eingesetzt werden, um die Partikel-Ausbreitung und Luftströmung im kritischen Bereich oder auch für den gesamten Raum zu optimieren.

Luftwechselzahlen im Reinraum zu optimieren ist Stand der Technik

Nach heutigem Stand der Technik ist es tatsächlich nicht mehr nötig, eine Luftreinheitsklasse anhand von historischen Luftwechselzahlen zu definieren. Voraussetzung ist jedoch, dass der Auftraggeber – derjenige, der einen Reinraum benötigt oder die Planung in Auftrag gibt – seine Prozesse kennt und entspre-

chende Risiken definieren und beurteilen kann. Fachplaner und Experten können nach diesen Informationen effektive und effiziente Lösungen ausarbeiten. Ein «Experte» für Reinraumplanung, der diese Kriterien nicht nachfragt, sollte bei der Auftragsvergabe nicht berücksichtigt werden.

- [1] M. v. Pettenkofer, *Über Ventilation oder Luftwechsel in Wohngebäuden*, Münchner Kalender für das Jahr 1886, 1886.
- [2] EN 16798-1 – *Energetische Bewertung von Gebäuden – Lüftung von Gebäuden, Teil 1*, Europäisches Komitee für Normung, 2019.
- [3] EN ISO 14644-3 – *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 3: Prüfverfahren*, Europäisches Komitee für Normung, 2020.
- [4] *Entwurf EN ISO 14644-4 Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 4: Planung Ausführung und Erstinbetriebnahme*, Europäisches Komitee für Normung, 2021.
- [5] EN ISO 14644-16, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 16: Energieeffizienz von Reinräumen und Reinluftgeräten*, Europäisches Komitee für Normung, 2019.
- [6] *Eudralex Volume 4, Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products*, European Commission, 2008.
- [7] EN ISO 14644-3, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 3: Prüfverfahren*, Europäisches Komitee für Normung, 2020.
- [8] H. Flechl, *GMP-Berater, Kapitel 3.1.10.3 Clean-Up Phase und Erholzeit*, GMP-Verlag Peither AG, 2018.
- [9] *Guidance for Industry; Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice*, U.S. Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration, 2004.
- [10] USP 1116 – *Clean Room Classification for Aseptic Processing Environments*, The United States Pharmacopeial Convention, 2015.
- [11] EECO2 Group, Keith Beattie, «Cleanroom Energy Reduction, Possibilities for Now and in the Near Future», in *ISPE Boston Area Chapter Product Show*, Boston, USA, 2019.
- [12] H. Flechl, *GMP-Berater, Kapitel 3.1 Raumlufttechnik, Abb 3.1.57*, GMP-Verlag Peither AG, 2018.
- [13] Colandis GMBH, Kahla – the clean air company, Joachim Ludwig, «In Reinräumen und reinen Bereichen muss die Luft von oben kommen,» in *Die Kunst des Reinen Arbeitens – Denkfehler in der Reinraumtechnik und wie Sie diese umgehen können*, Bad Blankenburg, ALS Werbung, 2021, pp. 26–27.
- [14] *Pacific Gas and Electric Company; Rumsey Engineers et al*, «1. Air Change Rates,» in *High Performance Cleanrooms*, 2006, pp. 3-7.
- [15] H. Flechl, «Raumdichtheit und -druckregelung: Widerspruch oder Notwendigkeit?», *Contamination Control Report*, Nr. 1/2020, pp. 10–12, 2020.

Autor: Ing. Harald Flechl, Consultant
A-1230 Wien flechlh@chello.at