



Referat im Rahmen des SCC Events
am 07. April 2025

Oliver Wulf
Geschäftsführer complean gmbh

Partikelmessung in Reinräumen

konform nach Annex 1

Wer wir sind



- Ingenieurbüro in Affoltern am Albis (ZH)
- Spezialisiert auf Reinräume im GMP – Umfeld
- Mehr als 25 Jahre Erfahrung
 - ... als Kunde
 - ... als Betreiber
 - ... als Planer
 - ... als Trainer
 - ... im regulierten Umfeld



Was wir tun



qualifizieren

planen



messen

testen & trainieren

Grundlagendokumente

Relevante Vorgabedokumente

- GMP Annex 1
- ISO 14644 *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche*
 - *Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration*
 - *Teil 3: Prüfverfahren*
- VDI 2083 *Reinraumtechnik*
 - *Blatt 1: Partikelreinheitsklassen der Luft*
 - *Blatt 3: Messtechnik in der Reinraumluft*
 - *Blatt 3.1: Messtechnik Monitoring*

Anforderungen & Vorgaben



Messausrüstung / Geräte

Durchführung der Messung

Messergebnisse



► Messausrüstung / Geräte

Durchführung der Messung

Messergebnisse

Messausrüstung (1)

5.9 Particle counters, including sampling tubing, should be qualified. The manufacturer's recommended specifications should be considered for tube diameter and bend radii. Tube length should typically be no longer than 1m unless justified and the number of bends should be minimized. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes. Isokinetic sampling heads should be used in unidirectional airflow systems. They should be oriented appropriately and positioned as close as possible to the critical location to ensure that samples are representative.

9.17 The grade A area should be monitored continuously (for particles ≥ 0.5 and $\geq 5 \mu\text{m}$) and with a suitable sample flow rate (at least 28 litres (1ft^3) per minute) so that all interventions, transient events and any system deterioration is captured. The system should frequently correlate each individual sample result with alert levels and action limits at such a frequency that any potential excursion can be identified and responded to in a timely manner. Alarms should be triggered if alert levels are exceeded. Procedures should define the actions to be taken in response to alarms including the consideration of additional microbial monitoring.

Aussage Vorgängerversion Annex 1:

- Schlauchlänge bei Zertifizierung maximal 1m
- Schlauchlänge bei Monitoring so kurz wie möglich

Messausrüstung (2)

A.2 Anforderungen an die Geräte

A.2.1 Partikelzähler

Das Messgerät muss über eine Einrichtung zur Anzeige und Aufzeichnung der Anzahl und Größe einzelner Partikel in der Luft und über die Möglichkeit, die Partikelgrößen zu unterscheiden, verfügen, um die Gesamtkonzentration an Partikeln in den entsprechenden Partikelgrößenbereichen für die betrachtete Klasse festzustellen.

ANMERKUNG Im Allgemeinen werden Streulicht-Einzelpartikelzähler (LSAPC, en. Light scattering (discrete) airborne particle counter) zur Klassifizierung der Partikelkonzentration verwendet.

A.2.2 Kalibrierung des Messgerätes

Der Partikelzähler muss über ein gültiges Kalibrierzertifikat verfügen: die Häufigkeit und das Verfahren der Kalibrierung sollten auf der in ISO 21501-4 [1] festgelegten derzeit gängigen Praxis beruhen.

ANMERKUNG Einige Partikelzähler können nicht für alle geforderten Prüfungen in ISO 21501-4 kalibriert werden. Ist das der Fall, ist die Entscheidung zur Anwendung des Partikelzählers im Prüfbericht aufzuzeichnen.

Messausrüstung (3)



Oliver Wulf, complean gmbh - Partikelmessung in Reinräumen

Messausrüstung (4)





Messausrüstung / Geräte

► Durchführung der Messung

Messergebnisse

Warum messen wir?

Cleanroom and clean air equipment qualification

4.23 Cleanrooms and clean air equipment such as unidirectional airflow units (UDAFs), RABS and isolators, used for the manufacture of sterile products, should be qualified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimize the risk of contamination of the product or materials being handled. Appropriate cleanliness levels in the “at rest” and “operational” states should be maintained.

4.24 Cleanrooms and clean air equipment should be qualified using methodology in accordance with the requirements of Annex 15. Cleanroom qualification (including classification) should be clearly differentiated from operational environmental monitoring.

Was müssen wir messen?

4.25 Cleanroom and clean air equipment qualification is the overall process of assessing the level of compliance of a classified cleanroom or clean air equipment with its intended use. As part of the qualification requirements of Annex 15, the qualification of cleanrooms and clean air equipment should include (where relevant to the design/operation of the installation):

- i. Installed filter system leakage and integrity testing.
- ii. Airflow tests - volume and velocity.
- iii. Air pressure difference test.
- iv. Airflow direction test and visualisation.
- v. Microbial airborne and surface contamination.
- vi. Temperature measurement test.
- vii. Relative humidity test.
- viii. Recovery test.
- ix. Containment leak test.

Reference for the qualification of the cleanrooms and clean air equipment can be found in the ISO 14644 series of standards.

Wie sollen wir messen?

DIN EN ISO 14644-1:2016-06
EN ISO 14644-1:2015 (D)

DIN EN ISO 14644-3:2020-08
EN ISO 14644-3:2019 (D)

Anhang A (normativ)

Referenzverfahren zur Bestimmung der Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration

A.1 Kurzbeschreibung

Zur Bestimmung der Konzentration von luftgetragenen Partikeln, die gleich der oder größer als die festgelegten Partikelgrößen an den gekennzeichneten Probenahmeorten sind, wird ein Einzelpartikelzähler verwendet.

A.2 Anforderungen an die Geräte

A.2.1 Partikelzähler

Das Messgerät muss über eine Einrichtung zur Anzeige und Aufzeichnung der Anzahl und Größe einzelner Partikel in der Luft und über die Möglichkeit, die Partikelgrößen zu unterscheiden, verfügen, um die Gesamtkonzentration an Partikeln in den entsprechenden Partikelgrößenbereichen für die betrachtete Klasse festzustellen.

ANMERKUNG Im Allgemeinen werden Streulicht-Einzelpartikelzähler (LSAPC, en. Light scattering (discrete) airborne particle counter) zur Klassifizierung der Partikelkonzentration verwendet.

Tabelle 2 — Hilfsprüfungen

Hilfsprüfungen	in Bezug genommen in ISO 14644-3		
	Prinzip	Verfahren	Geräte
Prüfung des Differentialdrucks der Luft	4.2.1	B.1	C.2
Strömungsprüfung	4.2.2	B.2	C.3
Prüfung der Luftströmungsrichtung und Sichtbarmachung der Strömung	4.2.3	B.3	C.4
Prüfung der Erholzeit	4.2.4	B.4	C.5
Temperaturprüfung	4.2.5	B.5	C.6
Prüfung der Luftfeuchte	4.2.6	B.6	C.7
Leckprüfung am eingebauten Filtersystem	4.2.7	B.7	C.8
Leckprüfung der Abschließung	4.2.8	B.8	C.9
elektrostatische Prüfung und Überprüfung von Ionengeneratoren	4.2.9	B.9	C.10
Prüfung der Partikelsedimentation ^a	4.2.10	B.10	C.11
Entmischungsprüfung	4.2.11	B.11	C.12
ANMERKUNG Diese Hilfsprüfungen werden weder in der Reihenfolge ihrer Wichtigkeit noch chronologisch aufgeführt. Grundlage der Prüfabfolge können die Anforderungen eines speziellen Schriftstücks oder eine Vereinbarung zwischen Kunden und Lieferanten sein.			
^a Die Prüfung der Partikelsedimentation kann auch als Prüfung der Leistung von Reinräumen im Betriebszustand „Fertigung“ in Betracht gezogen werden.			

Vorbereitung der Partikelmessung

- Ableitung der Anzahl der Probenahmeorte
- Anordnung der Probenahmeorte
 - Unterteilen des Reinraums in gleichgrosse Abschnitte
 - Positionieren des Probenahmeortes in den Abschnitten (*«risikobasiert und repräsentativ»*)
 - Positionieren des Messgerätes auf Höhe der Arbeitsaktivität
- Feststellung des Einzelprobevolumens
 - Muss an allen Probenahmeorten gleich sein (Vergleichbarkeit)

Anzahl Probenahmeorte

Ableitung der Anzahl der Probenahmeorte

4.28 For classification of the cleanroom, the minimum number of sampling locations and their positioning can be found in ISO 14644 Part 1. For the aseptic processing area and the background environment (the grade A and grade B areas, respectively), additional sample locations should be considered and all critical processing areas such as the point of fill and container closure feeder bowl should be evaluated. Critical processing locations should be determined by documented risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area.

4.29 Cleanroom classification should be carried out in the “at rest” and “in operation” states.

- i. The definition of “at rest” state is the condition whereby the installation of all the utilities is complete including any functioning HVAC, with the main manufacturing equipment installed as specified but not operating and without personnel present in the room.
- ii. The definition of “in operation” state is the condition where the installation of the cleanroom is complete, the HVAC system fully operational, equipment installed and functioning in the manufacturer’s defined operating mode with the maximum number of personnel present performing or simulating routine operational work.
- iii. The total particle limits given in Table 1 above for the “at rest” state should be achieved after a “clean up” period on completion of operations and line clearance/cleaning activities. The “clean up” period (guidance value of less than 20 minutes) should be determined during the qualification of the rooms, documented and adhered to in procedures to reinstate a qualified state of cleanliness if disrupted during operation.

A.4 Festlegung der Probenahmeorte

A.4.1 Ableitung der Anzahl der Probenahmeorte

Die Mindestanzahl von Probenahmeorten, N_L , ist aus Tabelle A.1 abzuleiten. Tabelle A.1 zeigt die Anzahl der Probenahmeorte, bezogen auf die Fläche eines jeden zu klassifizierenden Reinraums oder reinen Bereichs und bietet einen mindestens 95%-Vertrauensbereich, dass mindestens 90 % der Fläche des Reinraums oder des reinen Bereichs die Klassengrenzen nicht überschreiten.

Tabelle A.1 — Probenahmeorte, bezogen auf Reinraumflächen

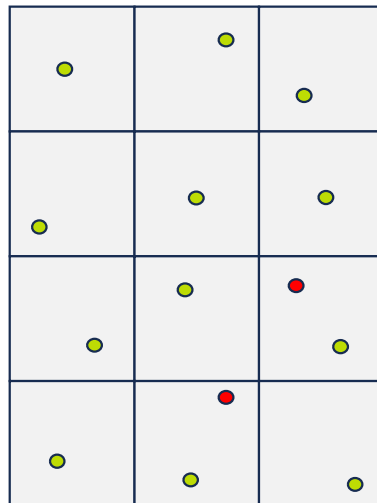
Reinraumfläche (m ²) kleiner als oder gleich	Mindestanzahl der zu prüfenden Probenahmeorte (N_L)
2	1
4	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7

Verteilung der Probenahme

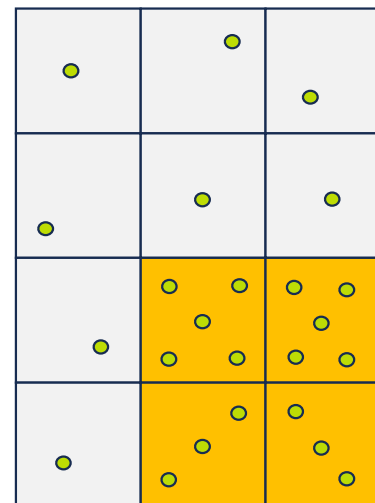
Anordnung der Probenahmeorte



Theorie



Praxis



Zone in Zone

Endlich messen

Durchführung einer Partikelmessung

- Partikelzähler einrichten
 - Position und Höhe
 - Partikelzähler punktuell im Luftstrom positionieren
 - Wenn nicht möglich (z.B. turbulente Verdünnungsströmung): senkrecht nach oben
 - Null – Zählungsprüfung nicht vergessen
- Konstante Bedingungen im Raum schaffen
- Messung durchführen
- Messung zeitnah bewerten (Messung gültig?)

Umgang mit Abweichungen

Abweichungen bei Partikelmessungen

- Bei einem identifizierten Störfall
 - Beispiel: versehentliche Türöffnung
 - Messergebnis verwerfen, erneut messen, dokumentieren
- Zählergebnis ausserhalb der Spezifikation, das einem technischen Versagen des Reinraums oder der Ausrüstung zuzuschreiben ist
 - Ursache identifizieren
 - Abhilfemassnahmen einleiten
 - Betroffener Ort und Orte in unmittelbarer Nähe nochmals messen
 - Vorgang dokumentieren

Wie oft muss was nachgemessen werden?



4.32 The requalification of cleanrooms and clean air equipment should be carried out periodically following defined procedures. The requalification should include at a minimum the following:

- Cleanroom classification (total particle concentration).
- Integrity test of final filters.
- Airflow volume measurement.
- Verification of air pressure difference between rooms.
- Air velocity test (Note: For grade B, C and D the air velocity test should be performed according to a risk assessment documented as part of the CCS. However, it is required for filling zones supplied with unidirectional airflow (e.g. when filling terminally sterilised products or background to grade A and RABS). For grades with non-unidirectional airflow, a measurement of recovery testing should replace velocity testing).

The maximum time interval for requalification of grade A & B areas, is 6 months.

The maximum time interval for requalification of grade C & D areas, is 12 months.



Messausrüstung / Geräte

Durchführung der Messung

► **Messergebnisse**

Messergebnisse (1)

Table 1: Maximum permitted total particle **concentration for classification**

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not specified ^(a)	Not specified ^(a)
B	3 520	352 000	Not specified ^(a)	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(b)	29 300	Not predetermined ^(b)

^(a) Classification including $5\mu\text{m}$ particles may be considered where indicated by the CCS or historical trends.

^(b) For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and routine data where applicable.

Table 5: Maximum permitted total particle **concentration for monitoring.**

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)

^(a) For grade D, in operation limits are not predetermined. The manufacturer should establish in operation limits based on a risk assessment and on routine data, where applicable.

Note 1: The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period defined during qualification (guidance value of less than 20 minutes) in an unmanned state, after the completion of operations (see paragraph 4.29).

4.27 For cleanroom classification, the total of particles equal to or greater than 0.5 and $5 \mu\text{m}$ should be measured. This measurement should be performed both at rest and in simulated operations in accordance with the limits specified in Table 1.

Messergebnisse (2)

DIN EN ISO 14644-1:2016-06
EN ISO 14644-1:2015 (D)

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

 Keine Spezifikation im Annex 1

Mythos und Wahrheit

- Einzelne Orte dürfen mehrfach gemessen und die Ergebnisse dann gemittelt werden
- Die Höhe der isokinetischen Probesonde muss 1.2m betragen
- Das Probenahmenvolumen eines Partikelzählers muss mindestens 28.3l/min (1cft/min) betragen
- Der Schlauch zwischen Partikelzähler und isokinetischer Probenahmesonde darf länger als 1m sein

Die Wahrheit

Was denken Sie – richtig oder falsch?

- Einzelne Orte dürfen mehrfach gemessen und die Ergebnisse dann gemittelt werden
- Die Höhe der isokinetischen Probesonde muss 1.2m betragen
- Das Probenahmenvolumen eines Partikelzählers muss mindestens 28.3l/min (1cft/min) betragen
- Der Schlauch zwischen Partikelzähler und isokinetischer Probenahmesonde darf länger als 1m sein

Wahr

Falsch

Falsch

Wahr

Das sollen Sie mitnehmen

- Der Mindestumfang der Erstqualifizierung ist vorgegeben
- Der Mindestumfang der Requalifizierung ist vorgegeben
- Der (maximale) Zeitraum der Requalifizierung ist vorgegeben
- Schlauchlänge sollte nicht länger als 1m sein, sonst «justification» nötig
- Annex 1 verweist auf die ISO14644
 - Bestimmung der minimalen Anzahl der Messpunkte
 - Bestimmung des minimalen Probenahmenvolumens
 - Durchführungsbeschreibungen der Messungen (Referenzverfahren)
 - Messung luftgetragener Partikel in Teil 1 Anhang A
 - Weitere (Hilfs-) Messungen in Teil 3 Tabelle 2
- GMP – Klasse ist nicht gleich ISO – Klasse (zumindest was die Klassifizierung angeht ...)