

Inhaltsverzeichnis

1	Systeme und Konzepte der Reinraumtechnik	1
	HANS-PETER HORTIG	
1.1	Historie	1
1.2	Heutige Reinraumsysteme	4
1.3	Integrales Belüftungskonzept	12
	Literatur	18
2	Integrales Reinheitssystem	19
	JOCHEN SCHLIESSER, DIETER WERNER	
2.1	Einleitung – Anwendungsbereiche	19
2.2	Definition	20
	2.2.1 Integrales Reinheitssystem	20
	2.2.2 Produktumgebung	20
2.3	Reinheit in der Produktumgebung	21
2.4	Ursachen, Anforderungen und Ziele	22
2.5	Beispiele ausgeführter Integraler Reinheitssysteme	25
2.6	Vorgehensweise zur Auslegung und Realisierung	26
2.7	Beispiele durchgeführter Anpassungen	28
	2.7.1 Strömungstechnische Anpassung	28
	2.7.2 Thermische Anpassung	29
	2.7.3 Anpassung der Produktübergabe	29
	2.7.4 Anpassung der Arbeitsplatzanordnung	30
	2.7.5 Wirtschaftliche Anpassung	31
	Literatur	34
3	Physikalische Grundlagen gasgetragener partikulärer Kontaminationen	35
	HEINZ FIBAN, ANDREAS TRAMPE	
3.1	Problemstellung	35
3.2	Partikelquellen	36
	3.2.1 Dispergierung	36
	3.2.2 Zerkleinerung	36
	3.2.3 Nukleation (Gasquellen, Gas/Partikelumwandlung)	37
	3.2.4 Kondensation (Partikelwachstum)	37
	3.2.5 Koagulation (Partikel/Partikelumwandlung)	38

3.3	Partikeleigenschaften	39
3.3.1	Partikelgröße und Form	39
3.3.2	Verteilungen	42
3.3.3	Bewegung von Partikeln in Gasen	46
3.3.4	Partikelbewegung aufgrund der Gravitation	51
3.3.5	Partikelbewegung im elektrischen Feld	52
3.3.6	Partikelbewegung im thermischen Feld	54
3.4	Anwendungen	54
	Literatur	55
4	Partikelmesstechnik	57
	CHRISTOPH HELSPER	
4.1	Einleitung	57
4.2	Übersicht über die verwendeten Partikelmessverfahren	58
4.3	Optische Partikelzähler	60
4.3.1	Physikalische Grundlagen	60
4.3.2	Funktionsprinzip und Aufbau	62
4.3.3	Verfahrensmerkmale und Fehlerquellen	67
4.3.4	Funktionskontrolle und Kalibrierung	69
4.4	Probenahme, Transport und Verdünnung	72
4.5	Erzeugung von Prüfaerosolen	78
	Literatur	81
5	Reinraumtechnische Schutzkonzepte	83
	RÜDIGER DETZER	
5.1	Allgemeines	83
5.2	Partikelausbreitung bei Mischströmungen	83
5.3	Partikelausbreitung in turbulenzarmen Verdrängungsströmungen	85
5.3.1	Wirbelschleppen hinter bewegten Körpern	88
5.3.2	Turbulente Austauschbewegungen	88
5.3.3	Strömungsvorgänge an luftundurchlässigen Störstellen ...	90
5.3.4	Strömungsvorgänge an Raumumschließungsflächen ...	91
5.3.5	Einfluss der Abluftentnahme auf die Luftströmung	92
5.3.6	Konvektionsströmung an Wärmequellen	96
	Literatur	100
6	Luftfiltration	101
	BERTHOLD FÖRSTER, DIETER SCHROERS	
6.1	Einleitung	101
6.2	Luftfilter-Systeme	102
6.3	Aufbau von Faserfiltern	103
6.3.1	Faserfiltermedien	103
6.3.2	Filterelemente	105
6.4	Einsatz und Auswahl von Faserfiltern	110

6.5	Filterklassifizierung und Filterprüfverfahren	111
6.5.1	Grob- und Feinstaubfilter	111
6.5.2	Schwebstofffilter	114
6.6	Filtertheorie im Vergleich zum Experiment	116
6.6.1	Mikroskopisches Filterverhalten	117
6.6.1.1	Diffusion	118
6.6.1.2	Sperreffekt	119
6.6.1.3	Trägheit	119
6.6.2	Druckverlust des Faserfiltermediums	120
6.6.3	Abscheidevermögen des Faserfiltermediums	123
6.7	Betriebsverhalten von Luftfiltern	126
	Literatur	126
7	Reinraumanlagen für Mikroelektronik und Pharma	129
	MANFRED RENZ	
7.1	Einleitung	129
7.2	Reinraumanlagen für die Halbleiterfertigung	130
7.2.1	Grundlagen	130
7.2.2	Gebäude- und Reinraumkonzepte	133
7.2.3	Umluftsysteme	138
7.2.3.1	Umluftgeräte	138
7.2.3.2	Rückluftschacht mit integriertem Axialventilator	139
7.2.3.3	Filter-Ventilator-Einheiten	140
7.2.3.4	Vergleich der Umluftsysteme	144
7.2.4	Außenluftversorgung	145
7.2.4.1	Außenluftfilterung	146
7.2.4.2	Außenlufterwärmung	147
7.2.4.3	Außenluftkühlung	148
7.2.4.4	Befeuchtung	148
7.2.4.5	Ventilatorbauteil	149
7.2.4.6	Einbindung ins Gebäude	149
7.2.5	Prozessfortluftsystem	150
7.3	Reinraumanlagen für die Pharmaindustrie	154
7.3.1	Grundlagen	154
7.3.2	Anlagenkonzepte	157
7.3.2.1	Raumluftversorgung durch Außenluft	157
7.3.2.2	Mischluftanlagen	158
7.3.2.3	Umluftanlage mit getrennter Außenluftversorgung	159
7.3.2.4	Filter-Ventilator-Einheiten	159
7.3.3	Druckhaltung	161
7.3.4	Reinraumkomponenten	162
7.3.4.1	Decken	163
7.3.4.2	Wände	164
7.3.4.3	Böden	165
	Literatur	167

8	Isolatortechnik in der pharmazeutischen Industrie	168
	EDGAR SIRCH	
8.1	Entwicklung der Isolatortechnik (1975–2000)	168
8.2	Isolatoren für das aseptische Arbeiten in der Pharmafertigung und der Mikrobiologie	174
8.2.1	Anforderungen an die Komponenten	174
8.2.1.1	Die Isolatorhülle mit ihren Zugriffssystemen ...	175
8.2.1.2	Die logistischen Schnittstellen zum Isolatorumfeld	177
8.2.1.3	Die Reinraumanlage mit integriertem Modul zur Kaltsterilisation	182
8.2.1.4	Die Monitoring- und Dokumentationssysteme ..	185
8.2.2	Die isolatorgerechte aseptische Abfüllanlage	187
8.2.3	Werkstoffe im Isolator	189
8.2.4	Isolatortechnik für die aseptische und biotechnische Fertigung/Beispiele	190
8.2.5	Beispiele für Isolatoren in der Mikrobiologie	193
8.2.6	Gründe für die Einführung der Isolatortechnik	198
8.2.7	Behördenforderungen	199
8.2.8	Validierung der aseptischen Fertigung	200
8.3	Isolatoren in der SPF-Tierhaltung	203
8.4	Isolatortechnik in der Produktion kleiner Mengen hoch- wirksamer Arzneistoffe und der Handhabung gefährlicher Substanzen	205
8.4.1	Spezielle Anforderungen an Isolatoren	205
8.4.2	Ausführungsbeispiele für Isolatoren zur Handhabung hochwirksamer und toxischer Substanzen	206
8.5	Normung	209
8.5.1	Isolatortechnik als Alternative zur konventionellen Reinraumtechnik in bestehenden Regelwerken	209
8.5.2	Neue ISO-Norm 14644-7/Reinraummodule	210
8.6	Definition pharmazeutischer Isolatoren	210
	Literatur	211
9	Ver- und Entsorgung von Reinstmedien	212
	ANDREAS NEUBER, WAHIDI HASIB	
9.1	Einleitung	212
9.2	Reinstmedien in der Halbleiterindustrie	214
9.2.1	Reinstwasser	214
9.2.1.1	Anwendung und Grundlagen	214
9.2.1.2	Erzeugung	217
9.2.1.3	Verteilung	225
9.2.1.4	Qualifizierung und Überwachung von Reinstwasseranlagen	226
9.2.2	Prozesschemikalien	230
9.2.2.1	Anwendung und Grundlagen	230
9.2.2.2	Versorgung	232

9.2.2.3	Qualifizierung und Überwachung von Prozesschemikalienversorgungssystemen	235
9.2.3	Prozessgase	236
9.2.3.1	Anwendung und Grundlagen	236
9.2.3.2	Versorgung	239
9.2.3.3	Qualifizierung und Überwachung von Prozessgasversorgungssystemen	245
9.2.4	Andere Prozessmedien	246
9.2.4.1	Druckluft	246
9.2.4.2	Prozesskühlwasser	247
9.2.4.3	Prozesswasser und Trinkwasser	248
9.2.4.4	Vakuum	248
9.2.5	Entsorgung und Behandlung von Abwasser und Prozesschemikalien	249
9.2.6	Entsorgung und Behandlung von Abluft	249
9.2.7	Space Management	251
9.2.8	Qualitätsmanagement bei der Installation von Reinstmediensystemen	251
9.3	Reinstmedien in der pharmazeutischen Industrie	253
9.3.1	Pharmawasser	253
9.3.1.1	Anwendung und Grundlagen	253
9.3.1.2	Wasser für Injektionszwecke (Aqua ad iniectabilia, WFI)	253
9.3.1.3	Gereinigtes Wasser (Aqua purificata, AP)	254
9.3.1.4	Aufbereitetes Wasser	255
9.3.1.5	Trinkwasser	255
9.3.1.6	Verunreinigungen und Kontaminationen	255
9.3.2	Wasseraufbereitung	255
9.3.2.1	Vorbehandlung	257
9.3.2.2	Wichtige Aufbereitungsverfahren	258
9.3.2.3	Verteilssysteme	261
9.3.2.4	Monitoring und Qualitätskontrolle	263
9.3.3	Dampf	266
9.3.4	Andere Prozessmedien in der pharmazeutischen Industrie	266
9.4	Ausblick und Trends	267
	Literatur	267
10	Luftgetragene Molekulare Verunreinigungen (Airborne Molecular Contamination – AMC)	270
	KLAUS KÜMMERLE, MARTIN SCHOTTLER	
10.1	Motivation, Definitionen	270
10.2	Typische Konzentrationen, Spezifikationen und Grenzwerte ..	272
10.3	Quellen molekularer Kontamination	278
10.3.1	Äußere Quellen	278
10.3.1.1	Außenluft	278
10.3.1.2	Fabrikablufte	280

10.3.2	Quellen im Gebäude	281
10.3.3	Zusammenfassende Beurteilung von Kontamina- tionsquellen für die Halbleiterproduktion	284
10.3.4	Berechnung der stationären Kontaminations- konzentration im Reinraum	285
10.4	Testmethoden zur Bestimmung der Ausgasung von Materialien	286
10.4.1	Methodenübersicht	286
10.4.2	Bestimmung der Ausgasung von Materialien auf relevanten produktspezifischen Oberflächen	286
10.4.3	Bestimmung der Ausgasung unter Vakuumbedingungen	287
10.4.4	Bestimmung der Ausgasung unter atmosphärischen Bedingungen	287
10.5	Filtrationssysteme für AMC	288
10.5.1	Abscheideverfahren auf Filterbasis	288
10.5.2	Abscheideverfahren auf Wäscherbasis	291
	Literatur	293
11	Hygiene und Schulung	295
	DIETRICH KRÜGER	
	Literatur	305
12	Textile Reinraumbekleidung	307
	CARSTEN MOSCHNER, MONIQUE SLAGHUIS	
12.1	Einleitung und Problemstellung	307
12.2	Kriterien zur Auswahl eines Reinraumgewebes	310
12.2.1	Partikelrückhaltevermögen gegenüber luftgetragenen Partikeln	310
12.2.2	Partikelmigrationsverhalten	311
12.2.3	Abriebfestigkeit/Aufraueigung	311
12.2.4	Elektrostatisches Verhalten	312
12.2.5	Tragephysiologische Eigenschaften	314
12.2.6	Dekontaminierbarkeit	316
12.2.7	Sterilisierbarkeit	317
12.3	Konfektionstechnische Merkmale einer Reinraumbekleidung ..	317
12.3.1	Passform/Schnitt	318
12.3.2	Nähte	318
12.3.3	Konfektionstechnische Hilfsmittel	319
12.3.4	Sonderausstattungen	319
12.4	Das System Reinraumbekleidung inklusive der Reinraumzwischenbekleidung	319
12.5	Einweg- oder Mehrweg-Reinraumbekleidung?	323
12.6	Reinraumbekleidung aus laminierten oder beschichteten Materialien	324
12.7	Spezielle Ausrüstungen für Reinraumgewebe	325

12.8	Reinigung und Reparatur textiler Reinraumbekleidung	325
12.8.1	Dekontamination	326
12.8.2	Reinigungseinrichtungen	327
12.8.3	Reinigungsverfahren	327
12.8.4	Waschprozess	327
12.8.5	Vorsortierung/Vorkontrolle der Reinraumwäsche im Serviceunternehmen	328
12.8.6	Reparatur von Reinraumbekleidung	329
12.8.7	Verpacken von Reinraumbekleidung/Versand	330
12.8.8	Aufbewahrung von Reinraumbekleidung	330
12.8.9	Bekleidungslogistik	330
12.9	Prüfung der dekontaminierten Reinraumbekleidung	331
12.9.1	Prüfmethoden zur Bestimmung der Restkontamination auf/in der Reinraumbekleidung sowie andere Bekleidungstests	332
12.9.1.1	ASTM-F51	332
12.9.1.2	ASTM-„Schnellmessmethode“	333
12.9.1.3	GTS-Stoff-Prüf-System	333
12.9.1.4	Helmke-Drum-Test	333
12.9.2	„Particle-Containment“-Test	335
12.9.3	Nachweis des Gesamtgehalts an extrahierbaren oder flüchtigen Bestandteilen	335
12.10	Anhang	336
	Literatur	338
13	Produktionsmittel-Prüfung auf Reinheitstauglichkeit	344
	UDO GOMMEL, JOCHEN SCHLIEßER, ALEXANDER RAPP	
13.1	Einleitung	344
13.2	Motivation	344
13.3	Fehlende Vergleichbarkeit der Kontaminationseigenschaften von Produkten	346
13.4	Vorgehensweise der Reinheitstauglichkeitsuntersuchungen	347
13.4.1	Spezifikationenauswahl	347
13.4.2	Definition der Reinheitstauglichkeit von Produktionsmitteln	348
13.4.2.1	Reinheitstauglichkeit	348
13.4.2.2	Reinraumtauglichkeit	349
13.4.3	Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen	349
13.4.4	Unterschiede bei der Ermittlung der Reinraumtauglichkeit von Produktionseinrichtungen und Verbrauchsgütern	350
13.5	Durchführung der Reinraumtauglichkeitsuntersuchung von Produktionseinrichtungen	351
13.6	Aufdecken von Optimierungspotenzialen, Synergieeffekte einer Reinraumtauglichkeitsuntersuchung an Produktions- einrichtungen	353

13.6.1	Statistische Analyse	354
13.6.2	Zeitaufgelöste Emissionsentwicklung mit Hilfe von Life-Cycle-Tests	358
13.7	Durchführung der Reinraumtauglichkeitsuntersuchung von Verbrauchsgütern	360
13.7.1	Untersuchung der Reinraumtauglichkeit von Verbrauchsgütern am Beispiel von Handschuhen	361
13.7.1.1	Indirekte Nachweismethoden	362
13.7.1.2	Direkte Nachweismethoden	363
13.7.2	Prüfstände zur Schaffung standardisierter Prüfbedingungen	364
13.7.2.1	Prüfstand mit Druck- und Scherkraft auf Prüfobjekt	364
13.7.2.2	Materialprüfstand zur Ermittlung der Rein- raumtauglichkeit von Verbrauchsgütern	365
13.8	Zusammenfassung und Ausblick	367
	Literatur	368
14	Messtechnik	370
	MICHAEL AUST	
14.1	Einleitung	370
14.2	Richtlinien	371
14.3	Durchführung und Messtechnik	374
14.3.1	Visuelle Endkontrolle	374
14.3.2	Bestimmung der Luftgeschwindigkeit und des Luftvolumenstroms	375
14.3.3	Filterlecktest	376
14.3.4	Dichtigkeit der lufttechnischen Anlage, des Deckensystems und des Raums	377
14.3.5	Parallelität und Strömungsrichtung	379
14.3.6	Raumdruckverhältnis	379
14.3.7	Reinheitsklasse	380
14.3.8	Partikelablagerung	380
14.3.9	Erholzeit (Recovery-Test)	381
14.3.10	Luftkeimzahl	382
14.3.11	Temperatur und relative Luftfeuchte	382
14.3.12	Schalldruckpegel	383
14.3.13	Gebäudeschwingung	383
14.3.14	Beleuchtung	384
14.3.15	Bodenableitfähigkeit	384
14.3.16	Luftgetragene molekulare Kontamination	384
14.3.17	Magnetische und elektrische Felder	385
14.3.18	Dokumentation	385
14.3.19	Messsysteme	386
	Literatur	386

15 Produktschutz und Arbeitsschutz	389
RAINALD FORBERT, LOTHAR GAIL	
15.1 Reinraumtechnik und Arbeitsschutz	389
15.1.1 Schutzanforderungen in der pharmazeutischen Industrie	389
15.1.2 Schutzanforderungen in anderen Industrien	391
15.2 Quantifizierung von Schutzanforderungen	392
15.2.1 Personenschutz	392
15.2.2 Produktschutz	394
15.3 Schutzkonzepte	395
15.3.1 Raum	395
15.3.2 Arbeitsplatz	396
15.3.3 Maschine	400
15.4 Personalausrüstung und -training	402
15.5 Qualifizierung	404
15.5.1 Personen- und Produktschutz	404
15.5.2 Filteranordnung und -prüfung	406
Literatur	408
16 Qualitätsmanagement in der Reinraumtechnik	409
HORST WEISSIEKER	
16.1 Allgemeines	409
16.2 Gesetzliche und regulatorische Grundlagen	413
16.2.1 Gesetzliche Grundlagen – das Muss	413
16.2.2 Regulatorische Grundlagen – das Soll	414
16.2.3 Non-mandatory-Informationen – das Kann	414
16.3 Qualitätsmanagement	414
16.3.1 Risk Assessment und Risk Management	415
16.3.1.1 Risikoanalyse	415
16.3.1.2 Komponenten des Risiko-Assessments	417
16.3.1.3 Folgen eines Fehlers	418
16.3.2 Fischgräten- oder Ishikawa-Diagramm	419
16.3.3 Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse FMEA	420
16.3.4 Simulation	421
16.3.5 Qualitätsmanagement in der Planungsphase	422
16.3.6 Qualitätsmanagement und Kostenstrukturen im Reinraum	422
16.3.6.1 Investitions- und Betriebskostenmatrix	423
16.3.6.2 Qualifizierung und Validierung	423
16.3.7 Qualitätsmanagement in der Ausführung	428
16.3.7.1 Aufbau- und Ablauforganisation	429
16.3.7.2 Qualifizierung	429
16.3.7.3 Projektbegleitende Dokumentation	430
16.3.7.4 Abnahme und Zertifizierung	430
16.3.8 Qualitätsmanagement bei der Erstinbetriebnahme und im Betrieb	430
16.3.8.1 Qualitätsüberwachung und Prozesssteuerung	430
16.3.8.2 Reinheitsoptimierung im Betrieb	430

16.3.8.3	Requalifizierung	431
16.4	Der Qualitätskreis: Planen – Bauen – Betreiben	431
16.5	Schulung und Training	432
16.6	Kostenmanagement: Balance zwischen Investitions- und Betriebskosten	434
16.7	Zusammenfassung und Ausblick	437
	Literatur	440
17	Qualifizierung von Lüftungsanlagen und Reinräumen	441
	BERTHOLD FÖRSTER, HERMANN ALLGAIER	
17.1	Vorschriften und Richtlinien	441
17.2	Dokumentation und Durchführung	442
17.2.1	Commissioning	444
17.2.2	Validierungsmasterplan (VMP)	446
17.2.3	Design Qualification (DQ)	447
17.2.3.1	Überprüfung des Designs	448
17.2.3.2	Technische Dokumentation	449
17.2.4	Installation Qualification (IQ)	449
17.2.4.1	Generelles Vorgehen und Protokollierung ...	449
17.2.4.2	Lüftungsanlage	450
17.2.4.3	Reinraumwände, -decken und -böden	451
17.2.5	Operational Qualification (OQ)	453
17.2.5.1	Generelles Vorgehen und Protokollierung ...	453
17.2.5.2	Kalibrierung von RLT-Sensoren	456
17.2.5.3	Nachweis des Zuluft-Raumluftwechsels	456
17.2.5.4	Nachweis der LF-Geschwindigkeitsverteilung	458
17.2.5.5	Dichtsitz- und Integritätsprüfung von Schwebstofffiltern	459
17.2.5.6	Nachweis der Differenzdrücke zwischen Reinräumen	460
17.2.5.7	Nachweis der Lufttemperatur und der relativen Luftfeuchte	461
17.2.5.8	Bestimmung der Partikelreinheitsklasse („at rest“)	462
17.2.5.9	Bestimmung der Erholzeit	464
17.2.5.10	Visualisierung von Luftströmungen	465
17.2.5.11	Bestimmung der mikrobiellen Reinheitsklasse („at rest“)	466
17.2.6	Performance Qualification	468
17.2.6.1	Nachweis der Lufttemperatur, der relativen Feuchte und des Raumdifferenzdrucks	469
17.2.6.2	Bestimmung der Partikelreinheitsklasse („in operation“)	469
17.2.6.3	Bestimmung der mikrobiellen Reinheitsklasse („in operation“)	470
17.2.7	Final Report	470
	Literatur	470

18 Reinraum – Regelwerke	471
LOTHAR GAIL, CHRISTINE MONTIGNY, HANS-H. SCHICHT	
18.1 Von nationalen zu globalen Konzepten	471
18.2 Internationale Reinraumnormung	473
18.3 Die Normenfamilien DIN EN ISO 14644 und DIN EN ISO 14698	476
18.3.1 ISO 14644-1 Reinheitsklassifizierung	476
18.3.2 ISO 14644-2 Requalifizierung und Überwachung	477
18.3.3 ISO 14644-3 Messtechnik	478
18.3.4 ISO 14644-4 Planung, Ausführung und Erst- Inbetriebnahme	479
18.3.5 ISO 14644-5 Betrieb	479
18.3.6 ISO/CD 14644-6 Begriffe und Einheiten	479
18.3.7 ISO 14644-7 Einrichtungen zur Trennung von Reinraumbereichen	480
18.3.8 ISO 14644-8 Molekulare Kontamination	480
18.3.9 ISO 14698-1 bis -3 Biokontaminationskontrolle	481
18.4 Übersicht der Reinraum- und GMP-Regularien	481
18.4.1 Nationale Reinraum-Regelwerke	483
18.4.1.1 VDI 2083	484
18.4.1.2 IEST-Richtlinien	485
18.4.2 Anmerkungen zu speziellen Themenbereichen	486
18.4.2.1 Reinraumklassifizierungen	486
18.4.2.2 Messtechnik und Qualifizierung	486
18.4.2.3 Reinraumabgrenzung	487
18.4.2.4 Sicherheitswerkbänke	488
18.4.2.5 Reinraumkleidung	488
18.5 Konkurrierende Regularien	488
18.6 Moderne Regelsetzung	493
Literatur	493
Sachverzeichnis	497