

Leckprüfung am eingebauten Filtersystem nach DIN EN ISO 14644-3:2006

Regulatorische Hintergründe, messtechnische Theorie und Praxis – Teil 1

Markus Kopf • Testo industrial services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Markus Kopf, Marktmanager Vertrieb GMP, Testo industrial services GmbH, Gewerbestraße 3, 79199 Kirchzarten; **e-mail:** mkopf@testotis.de

Zusammenfassung

Der Hygienestatus von Reinnräumen sowie die zur Versorgung der Räume installierten raumlufttechnischen Anlagen (RLT) können sich direkt auf die Qualität pharmazeutischer Prozesse und Produkte auswirken. Somit steht der Qualifizierungsstatus der entsprechenden Räumlichkeiten und Systeme schon immer im Fokus sowohl der Betreiber als auch der Auditoren und Inspektoren. Betreiber stehen vor der Herausforderung, die Fülle der regulatorischen Vorgaben bzgl. Reinraum und RLT-Anlagen in Einklang mit den seitens Prozess und Produkt definierten Anforderungen zu bringen und über einen risikobasierten Ansatz (Risk-based Approach) eine angemessene Qualifizierungsstrategie abzuleiten. Zur Interpretation von Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Anforderungen zum Thema Reinraum als Ganzes und zur Umsetzung in ein wirksames Qualitätsrisikomanagement gibt es bereits einschlägige Veröffentlichungen. Nachfolgende Abhandlung soll einen detaillierten Einblick in einen regulatorisch und messtechnisch komplexen Teilbereich der Reinraumqualifizierung geben, den Filterlecktest (nach DIN EN ISO 14644-3:2006: Leckprüfung am eingebauten Filtersystem). Die messtechnische Bestätigung für den korrekten Einbau des Filtersystems und die regelmäßige Kontrolle auf Leckfreiheit der High-Efficiency-Particulate-Air(HEPA)-Filter ist für die pharmazeutische Produktion v. a. im Sterilbereich von entscheidender Bedeutung. Dementsprechend wichtig sind das Verständnis der regulatorischen Hintergründe, die praxisgerechte Umsetzung der messtechnischen Vorgaben in den Betrieb sowie die Interpretation von Ergebnissen und ggf. Ableitung entsprechender Maßnahmen.

Einleitung

Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Regelwerke fordern für die Herstellung von Arzneimitteln den Einsatz geeigneter (= qualifizierter) Produktionsanlagen und -prozesse. Diese Forderung nach geeigneter Ausstattung und Ausführung beschränkt sich nicht nur auf die Herstellungsanlagen selbst, sondern umfasst auch die Räumlichkeiten, in denen die pharmazeutische Produktion stattfindet. Die Herstellungsräume stellen die Umgebung der Produktion dar und haben somit entscheidenden Einfluss

auf die Produktqualität, da sie die notwendigen Bedingungen schaffen, um GMP-gerecht produzieren zu können, z.B. Regelung der Lufttemperatur und relativen Feuchte, der Keimbelastung und der Partikelzahlen. Um geeignete Umgebungsparameter aufrechtzuerhalten, ist die Kombination aus Lüftungsanlage und Produktionsraum zu betrachten und als solche zu qualifizieren.

Die ISO-Normenreihe 14644 stellt den Stand der Technik zum Thema Reinraum und reine Bereiche dar. Aktuelle GMP-Regelwerke beziehen sich grundsätzlich auf diesen Stan-

Key Words

- Filterlecktest
- Reinraum
- ISO 14644
- VDI 2083
- HEPA-Filter

dard. Für die Qualifizierung von Reinnräumen und Lüftungsanlagen gibt der Teil 3 der ISO 14644 die technische Ausführung von Tests in der Funktions- und Leistungsqualifizierung vor.

Neben der Klassifizierung nach Partikelzahlen im Raum oder der Bestimmung der Zuluftvolumenströme und des Raumlufwechsels ist der Filterlecktest eine wichtige qualitätsinduzierende Prüfung (wenn endständige High-Efficiency-Particulate-Air (HEPA)-Filter verbaut sind).

Messtechnische Theorie und praktische Durchführung des Filterleck-

tests sind ausführlich im Teil 3 der ISO 14644 beschrieben und werden später in diesem Beitrag behandelt.

Wie oben beschrieben wird die Anwendung der ISO 14644 zur Sicherstellung der Reinraumbedingungen in einer Vielzahl verschiedener Regularien und Guidelines aufgenommen und z.T. konkretisiert.

Regulative Vorgaben

Diese Dokumente sollten in Bezug auf den Filterlecktest herangezogen werden:

- Annex 1 (EU-GMP-Leitfaden) [1]
- PIC/S Recommendation, GMP Annex 1, Revision 2008 [2]
- Aseptic Guide [3]
- DIN EN ISO 14644-2: 2016, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bzgl. Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration [4]
- DIN EN ISO 14644-3:2006, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 3: Prüfverfahren [5]
- VDI 2083, Reinraumtechnik, Blatt 3: Messtechnik in der Reinraumluft [6]

Die genannten Dokumente unterscheiden sich in Relevanz und Verbindlichkeit. Im Folgenden soll ein kurzer, fundierter Überblick über die jeweiligen Inhalte bzgl. des Filterlecktests gegeben werden.

Annex 1, Herstellung steriler Arzneimittel

Der Annex 1 zum EU-GMP-Leitfaden wurde weitgehend mit der ISO 14644 harmonisiert. Der Abschnitt 7 nimmt u.a. direkt Bezug zur ISO 14644-2: „EN ISO 14644-2 liefert Informationen über die Prüfung zum Nachweis der andauernden Übereinstimmung mit der festgelegten Reinraumklassifizierung.“ Siehe auch folgender Abschnitt.

PIC/S Recommendation, GMP Annex 1, Revision 2008

Dieser Kommentar der PIC/S zum Annex 1 soll eine technische Interpretation mit konkreten Umset-

zungsvorschlägen liefern. Hervorzuheben ist hier der Bezug zum Abschnitt 7 des Annex 1:

„*Interpretation: This provision concerns clean room re-qualification. The company may choose to perform re-qualification of clean rooms according to provisions in EN ISO 14644-2 (including the proposed frequencies). For re-qualification of grade A areas, it is generally expected to carry out the following activities also performed during initial classification: air velocity, filter integrity, differential pressure every 6 months. Other examples for frequencies: grade B: every 6 months at rest, once a year in operation; other grades: once a year, with maximum delay defined. If the company takes another approach, this should be justified, e.g. based on monitoring data.*“

Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (Aseptic Guide)

Der im regulativen Umfeld der U.S. Food and Drug Administration (FDA) verbindliche Leitfaden behandelt in IV. D. Air Filtration, 2. High Efficiency Particulate Air (HEPA) den Filterlecktest. Herauszustellen sind folgende Details:

- Generelle Forderung von endständigen HEPA-Filtern in pharmazeutischen Produktionsräumen, die als „critical area“ definiert sind.
- Festlegung eines Mindestabscheidegrades von 99,97 % oder besser für HEPA-Filter: „*An intact HEPA filter should be capable of retaining at least 99.97 percent of particulates greater than 0.3µm in diameter.*“
- Angaben zu den Testintervallen: „*[...] leak tests should be performed at suitable time intervals for HEPA filters in the aseptic processing facility. For example, such testing should be performed twice a year for the aseptic processing room.*“
- Angaben zur Testmethode mit dem Aerosolphotometer
- Von der ISO 14644-3 abweichende Leckdefinition mit 0,01 % der

Rohluftkonzentration: „*A single probe reading equivalent to 0.01 percent of the upstream challenge would be considered as indicative of a significant leak [...].*“

DIN EN ISO 14644-2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bzgl. Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration

2015 wurde die EN ISO 14644 neu herausgegeben, 2016 folgte auch die deutsche Version. Zweck der Norm ist es, Prüf- und Überwachungsmessungen und deren Intervalle festzulegen. Die Vorgängerversion der ISO 14644-2 machte dazu noch konkrete Angaben – unterteilt in verbindliche, zusätzliche und fakultative Prüfungen. Der Filterlecktest war als fakultative Prüfung alle 24 Monate gefordert. Bereits an dieser Angabe lässt sich ablesen, dass hier eher Mindestanforderungen gegeben waren, die je nach Produkt- und Produktionsanforderungen einer Risikobewertung zu unterziehen waren. Diese Risikobewertung oder generell der risikobasierte Ansatz (Risk-based Approach) hatte in der Norm jedoch eher einen nebensächlichen Charakter.

Autor



Markus Kopf

Markus Kopf ist seit 2011 bei Testo Industrial Services tätig. Nach seinem Studium der Biotechnologie und Verfahrenstechnik sammelte er umfangreiche Erfahrungen im technischen Außendienst für Kalibrierung und Qualifizierung in der pharmazeutischen Industrie. Von 2014 bis 2016 war er maßgeblich an der Weiterentwicklung und Umsetzung des Schulungs- und Weiterbildungskonzepts des GxP-Services beteiligt. Seit 2016 ist er als Marktmanager im technischen Vertrieb tätig.

Dieser Umstand hat sich mit der Revision von 2015/2016 grundlegend geändert. Konkrete Angaben zu Prüfintervallen gibt es nicht mehr. Diese sind durch den Betreiber risikobasiert festzulegen. Damit wird einerseits z.B. der Bezug des Annex 1 auf die ISO 14644-2 in Hinblick auf Prüfintervalle infrage gestellt. Andererseits relativiert sich dies aus dem Umstand, dass die früher genannten Mindestanforderungen ohnehin über Risikobewertungen zu hinterfragen sind.

DIN EN ISO 14644-3: Prüfverfahren

Die ISO 14644-3 behandelt im Anhang B Prüfverfahren, „die verwendet werden können, um einen Reinraum, wie er in anderen Teilen von ISO 14644 beschrieben und festgelegt ist, zu charakterisieren.“ (Tab. 1).

Das Kapitel B.6 Leckprüfung am eingebauten Filtersystem (= Filterlecktest) behandelt

- Prüfverfahren mit Aerosolphotometer,

- Prüfverfahren mit Einzelpartikelzähler (Discrete Particle Counter, DPC),
- Prüfverfahren für Filter in Luftleitungen oder luftführenden Geräten,
- Messgeräte und Materialien für die Prüfung,
- Reparaturen und Reparaturverfahren und
- Prüfberichte.

VDI 2083-3: Messtechnik in der Reinraumluft

Die VDI 2083-3 ist als Umsetzungsinterpretation der ISO 14644-3 zu verstehen. Die Dokumente sind weitgehend harmonisiert. Inhalte der ISO 14644-3 werden aufgegriffen und anwenderorientiert wiedergegeben. Auf theoretische Hintergründe wird weitgehend verzichtet. Besonders für Anwender und Messtechniker bietet das Dokument des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) praktikable Hinweise zur Umsetzung der Reinraumtests.

Auf die technische Durchführung des Prüfverfahrens mit Einzelpar-

tikelzähler wird in diesem Beitrag später genauer eingegangen. Zuvor soll der risikobasierte Ansatz zur Festlegung der Prüfintervalle näher betrachtet werden.

Einbindung des Filterlecktests in die Raumqualifizierung

Die Anwendung des risikobasierten Ansatzes wurde in einer früheren Veröffentlichung zum Thema „Reinraum-Qualifizierungsmessungen im Sterilbereich“ [7] bezogen auf die ganzheitliche Reinraumqualifizierung bereits umfassend erörtert. Die Überlegungen zum risikobasierten Ansatz in Bezug auf den Filterlecktest sollen hier aufgegriffen werden.

Wie Erens beschreibt, führt ein Leck im Filtermaterial in turbulenten Reinräumen theoretisch zu einem Anstieg der Partikelkonzentration im Raum. Praktisch ist dies in den meisten Fällen vernachlässigbar. Lecks sind punktuelle Schwachstellen im Filtermaterial. Durch die kontinuierliche Durchmischung der Luft in turbulenten Reinräumen in Verbindung mit Filterstufen im Lüftungsgerät vor dem endständigen Filter wird der negative Effekt von Lecks auf die Luft im Raum minimiert. Ist der Dichtsitz eines Filters nicht gegeben, d.h., strömt eine signifikante Luftmenge „am Filter vorbei“, kann dies tatsächlich deutliche Auswirkungen auf die Partikellasten im Raum haben.

In Reinraumbereichen mit turbulenzarmer Verdrängungsströmung (TAV) können Lecks im Filtermaterial ein erhebliches Risiko darstellen. So bedeutet z.B. ein Leck über der Abfüllnadel/dem offenen Produkt, dass Partikelfreiheit und Sterilität nicht mehr gewährleistet werden können. Anders als in einem turbulenten Reinraum kann ein Leck im Bereich einer TAV-Strömung einen direkten Einfluss (Direct Impact) auf das Produkt und dessen Sicherheit haben (Abb. 1).

Erens leitet anhand einer Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse

Tabelle 1

Prüfverfahren nach DIN EN ISO 14644-3: 2006.

Kapitel	Prüfung
B.1	Zählung luftgetragener Partikel zum Zweck der Klassifizierung und Messung (Verweis auf ISO 14644-1)
B.2	Zählung ultrafeiner luftgetragener Partikel
B.3	Zählung luftgetragener Makropartikel
B.4	Strömungsprüfung
B.5	Prüfung des Differenzialdrucks der Luft
B.6	Leckprüfung am eingebauten Filtersystem
B.7	Prüfung der Luftströmungsrichtung und Sichtbarmachung der Strömung
B.8	Prüfung der Temperatur
B.9	Prüfung der Feuchte
B.10	Elektrostatische Prüfung und Überprüfung von Ionengeneratoren
B.11	Prüfung der Partikelsedimentation
B.12	Prüfung der Erholzeit
B.13	Leckprüfung der Abschließung

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

(Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) beispielhaft mögliche Requalifizierungsintervalle für die Filter ab (Tab. 2).

Generell sollte v. a. in nichtsterilen Bereichen zunächst die eigentliche Notwendigkeit endständiger Filter geprüft werden. Eine ISO-Klasse 8 lässt sich bereits durch eine entsprechende Filterkombination (z. B. M6/F9) im Zuluftgerät erreichen. Dies sollte ebenfalls über einen risikobasierten Ansatz beschrieben werden.

Zusätzlich zu den definierten Prüfintervallen ist der eigentliche Zweck des Lecktests zu beachten: „Diese Prüfung dient der Bestätigung des korrekten Einbaus des Filtersystems

und dass während des Betriebs keine Lecks entstanden sind.“ [5]. Das bedeutet, ein Lecktest ist auch immer dann notwendig, wenn technische bzw. bauliche Maßnahmen an den Filtern durchgeführt wurden. Beispiele hierfür sind Lecktests vor und nach einem Filtertausch, bei Wiederanfahren der Lüftungsanlage nach komplettem Stillstand oder nach Montagearbeiten im Kanalsystem.

Neben dem regulatorischen Rahmen und der Einbindung des Lecktests in die Qualifizierung der Räume soll nun die eigentliche Durchführung des Filterlecktests näher beleuchtet werden.

Theorie und Praxis des Filterlecktests

Anmerkung: In dieser Veröffentlichung wird nur auf den Test für endständige Filter nach dem Verfahren mit Einzelpartikelzähler eingegangen (ISO 14644-3, B.6.3). Ziel ist es, dem Anwender einen fundierten Überblick zum theoretischen Hintergrund und zur praktischen Durchführung zu liefern.

Der Ablauf des Lecktests lässt sich in 4 Schritte unterteilen:

1. Rohluftaufgabe
2. Rohluftmessung
3. Scan des Filters auf der „Reinluft“-Seite
4. ggf. Einzelnachmessungen an verdächtigen Stellen

Oberhalb des Filters wird in der Zuluft eine bestimmte Partikelkonzentration erzeugt und gemessen (1.+2.). Unterhalb des Filters wird mithilfe einer Probenahmesonde das Filtermaterial (Fläche und Rahmen) abgetastet (gescannt) (3.). Punktuell erhöhte Partikelzahlen weisen auf mögliche Leckagestellen hin. Sind solche Stellen detektiert, werden diese in Einzelnachmessungen genauer untersucht (4.). Abbildung 2 zeigt schematisch den Messaufbau.

Ziel des Lecktests ist es, eine robuste und verlässliche Methodik anzuwenden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Fehlstellen im Filter oder mangelnden Dichtsitz anzeigt. Nachgelagert ergeben sich aus diesem Ziel – verbunden mit dem Mess-

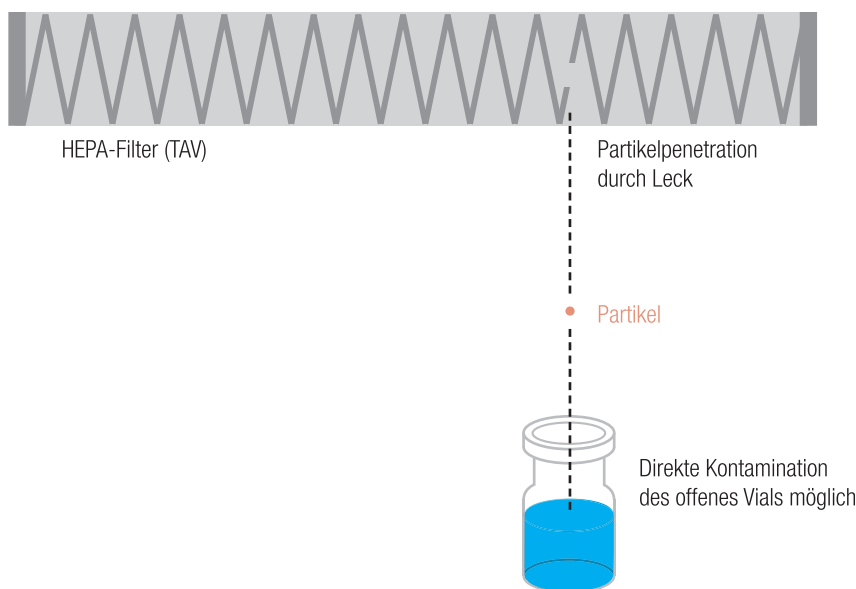


Abbildung 1: Direkte Beeinflussung des Produkts (Direct Impact) durch Leck im TAV-Filter [7] (Quelle: Testo industrial services).

Tabelle 2				
FMEA zum Filterlecktest nach Erens (Auszug) [7].				
Fehler	Fehlerursache	Fehlerfolge	Maßnahme	Intervall
Partikuläre Verunreinigung des Reinraums	Leck im endständigen Filter oder Dichtsitz nicht gegeben	A-Bereiche (TAV): Kontamination des Produkts	Lecktest endständiger Filter inkl. Dichtsitzprüfung	A-Bereiche: alle 6 Monate
		Turbulente Bereiche (B-D): erhöhte Partikelzahlen		B- und C-Bereiche: alle 12 Monate, D-Bereiche: alle 24 Monate

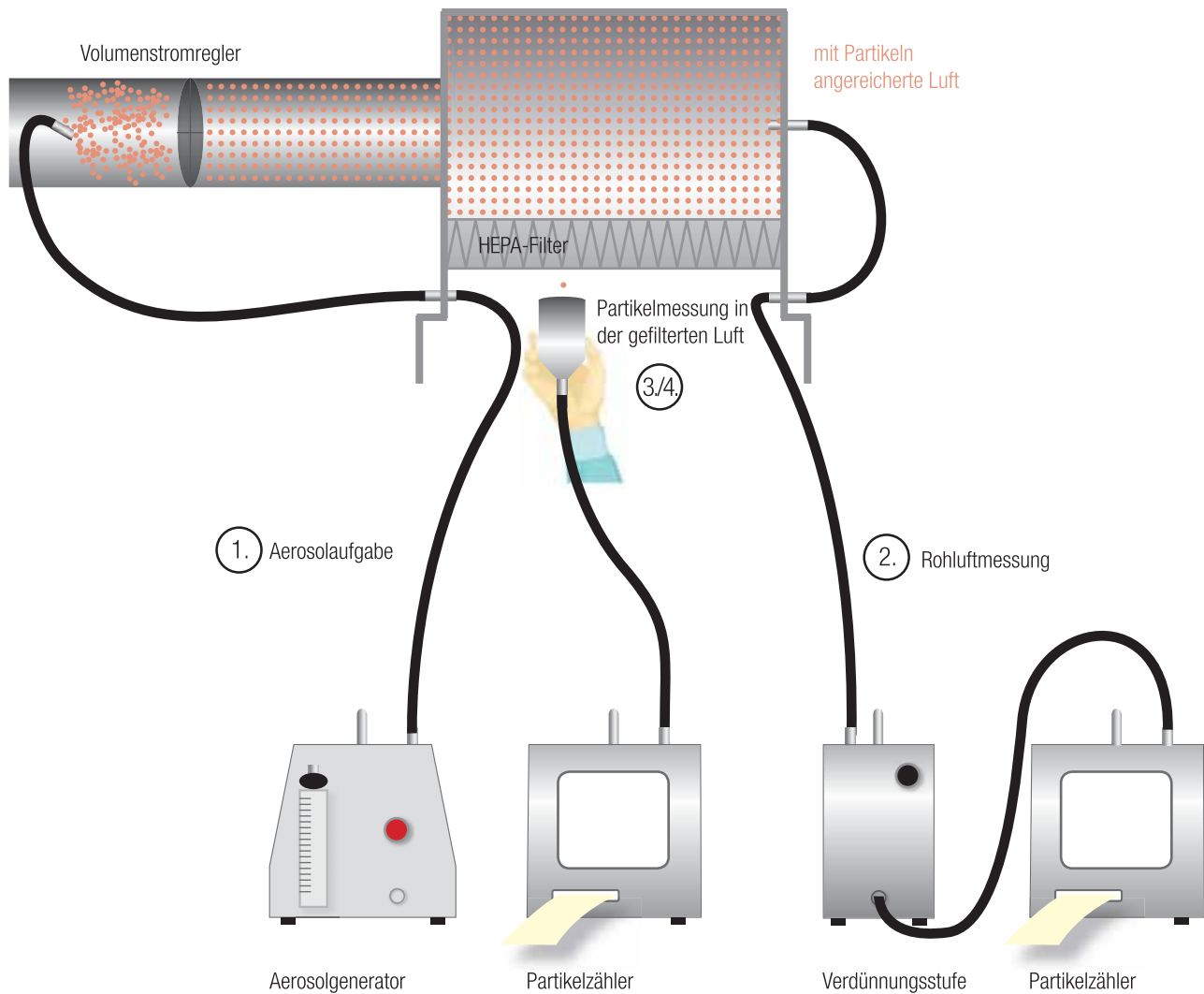


Abbildung 2: Schematischer Messaufbau des Filterlecktests (Quelle: Testo industrial services).

ablauf und -aufbau – folgende Fragestellungen:

- Wie hoch muss die Konzentration des eingesetzten Aerosols rohluftseitig sein, um einen robusten Detektionsprozess zu erreichen?
- Welche Anforderungen an den genauen Messablauf sind zu stellen?
- Wie werden Scan und Nachmessung auf der Reinluftseite reproduzierbar ausgeführt?
- Wie lauten die Akzeptanzkriterien für Scan und Nachmessung?

Die in der ISO 14644-3 ausführlich dargestellten Formeln sollen im Folgenden hergeleitet und messtechnisch erklärt werden. So soll eine Verbindung zwischen wissenschaftlichem Zweck und pragmatischem

Anwendungswissen hergestellt werden.

Herleitung des Filterlecktests

Alle Formelzeichen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Über das kontinuierliche Abtasten des Filters auf der Reinluftseite sollen lokale Leckagen des Filtermaterials aufgedeckt werden. Während des Scans werden durchgehend die Zahlen lokal durchgelassener Partikel bestimmt. Es werden also lokale Durchlassgrade (Penetration) aufgenommen. Die höchstens zulässige integrale – also auf die gesamte Filterfläche anzusetzende – Penetration p_S ist

für jeden HEPA-Filter über die Filterklasse als Kehrwert des Abscheidegrads gegeben (z. B. $p_S(H13) = 0,05 \%$, $p_S(H14) = 0,005 \%$). Die höchstens zulässige lokale Penetration p_L ist entsprechend spezifiziert:

$$p_L = k * p_S$$

Für H13- und H14-Filter beträgt $k = 10$ (nach ISO 14644-3).

Betrachtet werden die Partikel in der Nähe der Most Penetrating Particle Size (MPPS) – also Partikel der Größe, die aufgrund der zusammenwirkenden Filtereffekte (Sieb-, Trägheits- und Diffusionseffekt) den Filter am stärksten durchdringen können. Für H13-/H14-Filter misst man alle Partikel $\geq 0,3 \mu m$ kumuliert. Die

Tabelle 3

Formelzeichen zur Herleitung.	
Formelzeichen	Bedeutung
P	Partikel
p_S	Höchstens zulässige integrale Penetration bezogen auf die MPPS
p_L	Höchstens zulässige lokale Penetration bezogen auf die MPPS
k	Faktor, um wie viel größer p_L zu p_S sein darf
c_L	Höchstens zulässige lokale Reinluftkonzentration, in P/ft ³
c_C	Rohluftkonzentration, in P/ft ³
q_{vs}	Probenahmevolumenstrom des Einzelpartikelzählers, in ft ³ /min oder cm ³ /sec
N_P	Partikelzahl an einer Stelle des Filters, die ein mögliches Leck kennzeichnet, in P
T_S	Probenerfassungszeit, in min
$c_{L,2}$	Höchstens zulässige gemessene Reinluftkonzentration, in P/ft ³
S_r	Abtastgeschwindigkeit, in cm/sec
D_p	Sondenabmessung in Abtastrichtung, in cm
U_s	Geschwindigkeit, mit der Luft am Sondeneingang durch den Partikelzähler angesaugt wird
U	Geschwindigkeit, mit der Luft aus dem Filter austritt
N_{Pa}	Partikelzahl, die bei der Nachmessung ein mögliches Leck kennzeichnet, in P
T_R	Zeit für die Nachmessung (verlängerte Verweilzeit), in min

Kumulierung der Partikel $\geq 0,3 \mu\text{m}$ ist ein Kompromiss aus der Betrachtung der MPPS bei gleichzeitigem Einbezug der größeren Partikel in die Messung. So werden also auch größere Aerosoltröpfchen gewertet und nicht nur diejenigen in der Nähe der MPPS. Gleichzeitig verhindert man so, dass der Filter zu stark mit Partikeln belastet wird.

Daraus lässt sich die maximal zulässige lokale Konzentration unterhalb des Filters c_L bezogen auf die Rohluftkonzentration c_C ableiten:

$$c_L = k * p_S * c_C$$

Die maximal zulässige Reinluftkonzentration lässt sich auch über die Messung beschreiben. Der eingesetzte Einzelpartikelzähler nimmt eine Probe mit definiertem Probenahmevolumenstrom q_{vs} . Die Zahl der maximal zulässigen Partikel an einer Stelle des Filters ist N_P . An einer Stelle des Filters wird über die

Zeit T_S gemessen. Die gemessene maximal zulässige Reinluftkonzentration $c_{L,2}$ lässt sich dann folgendermaßen beschreiben:

$$c_{L,2} = \frac{N_P}{T_S * q_{vs}}$$

Da das Filtermaterial kontinuierlich abgetastet wird, hängt die Verweilzeit der Sonde an einer Stelle des Filters (= T_S) ab von der Geschwindigkeit S_r , mit der gescannt wird, und der Sondenabmessung in Abtastrichtung D_p :

$$T_S = \frac{D_p}{S_r}$$

T_S eingesetzt in $c_{L,2}$ und c_L und $c_{L,2}$ gleichgesetzt ergibt:

$$k * p_S * c_C = \frac{N_P * S_r}{D_p * q_{vs}}$$

Umgestellt nach c_C erhält man die Formel für die Rohluftkonzentration:

$$c_C = \frac{N_P * S_r}{D_p * q_{vs} * k * p_S}$$

Diese Formel drückt den Zusammenhang zwischen Rohluftkonzentration (c_C) und der Anzahl an Partikeln aus, die ein Leck kennzeichnen (N_P) bei gegebener Scangeschwindigkeit (S_r), Sondenabmessung in Abtastrichtung (D_p) und Volumenstrom des Partikelzählers (q_{vs}) bezogen auf die jeweilige Filterklasse ($k * p_S$).

Der Volumenstrom des Partikelzählers sowie die jeweilige Filterklasse können direkt entsprechend des eingesetzten Equipments und des zu prüfenden Filters definiert werden. Es bleiben also die Variablen Anzahl an Partikeln, die ein Leck kennzeichnen, die Sondenabmessung und die Scangeschwindigkeit.

Teil 2 dieses Beitrags wird in Ausgabe 1/2018 erscheinen.

Leckprüfung am eingebauten Filtersystem nach DIN EN ISO 14644-3:2006

Regulatorische Hintergründe, messtechnische Theorie und Praxis – Teil 2^{*)}

Markus Kopf • Testo industrial services GmbH, Kirchzarten

Korrespondenz: Markus Kopf, Marktmanager Vertrieb GMP, Testo industrial services GmbH, Gewerbestraße 3, 79199 Kirchzarten; **e-mail:** mkopf@testotis.de

Scangeschwindigkeit und Sondenabmessung

Die Scangeschwindigkeit kann durch Umstellen der Formel für die Rohluftkonzentration ermittelt werden. Die ISO 14644-3 macht außerdem die Angabe, dass eine Geschwindigkeit von 8 cm/s nicht überschritten werden sollte. In der Praxis weit verbreitet ist eine Scangeschwindigkeit von 5 cm/s. Durch den manuellen Vorgang des Scans ergeben sich hier mögliche Variabilitäten durch den Bediener, die die Messung beeinflussen können.

Die Sondenabmessung sollte so gewählt werden, dass sich am Eingang der Probenahmesonde eine Isokinetik einstellt. Die Geschwindigkeit, mit der Luft am Sondeneingang durch den Partikelzähler angesaugt wird (U_s), sollte also gleich der Geschwindigkeit sein, mit der die Luft aus dem Filter austritt (U). Bei Geschwindigkeitsunterschieden spricht man von einer Hyper- oder Hypokinematik (Abb. 3).

Die Sondenabmessung lässt sich aus dem Zusammenhang zwischen U , U_s und q_{vs} ermitteln. An dieser Stelle wird ein praxisbezogener Ansatz ausgewählt und von einer üblichen Probenahmesonde ausgegangen, mit den Maßen 8 cm breit und ca. 1,5 cm lang (Abb. 4).

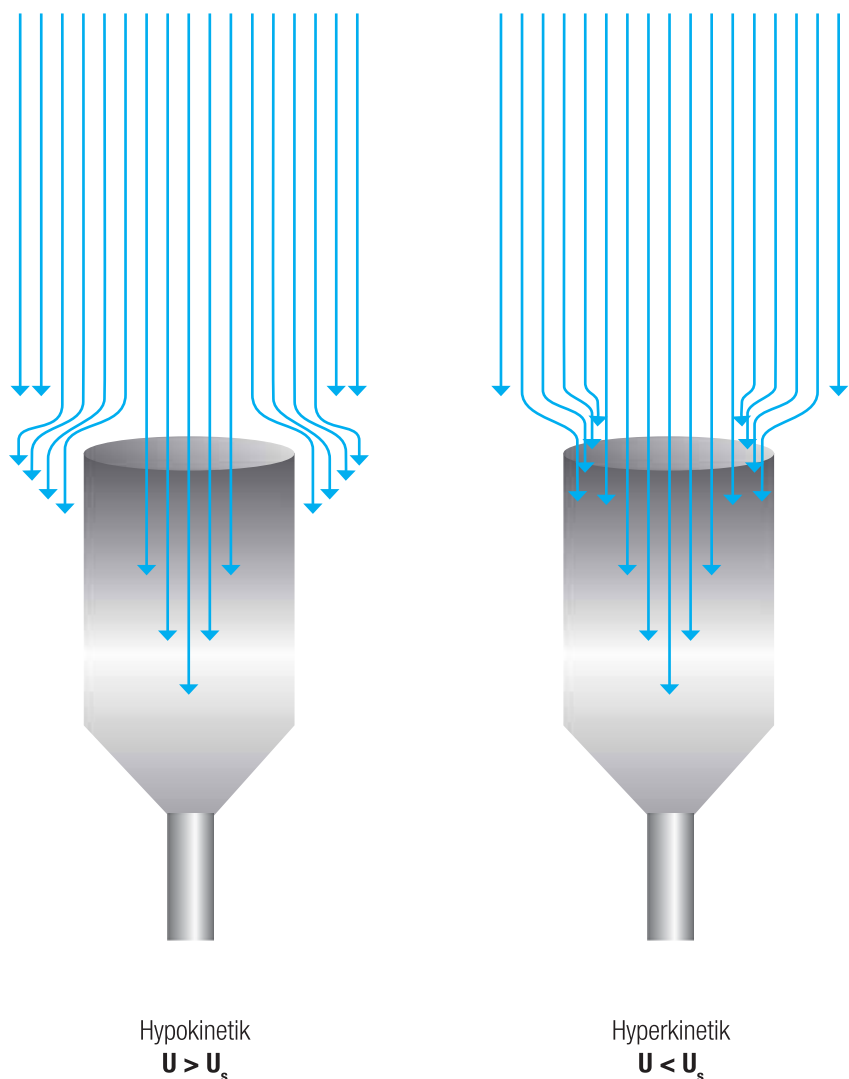


Abbildung 3: Hyper- oder Hypokinematik an Probenahmesonden (Quelle: Testo industrial services).

^{*)}Teil 1 dieses Beitrags ist erschienen in TechnoPharm 7, Nr. 6, 336-341 (2017).

Anzahl an Partikeln, die ein Leck kennzeichnen

Der Wert von N_p soll während des kontinuierlichen Ab tastens mögliche Lecks kennzeichnen, d.h., wird an einer Stelle des Filters während des Sondendurchgangs eine Anzahl an Partikeln $\geq N_p$ detektiert, ist an dieser Stelle ein potenzielles Leck. N_p kann generell frei definiert werden und ist immer proportional zur Rohluftkonzentration (siehe Formel für c_c). Praktikabel ist ein Wert, der durch den Bediener bei sprunghaftem Anstieg sicher erkannt werden kann. N_p sollte daher nicht zu klein gewählt werden. In der Praxis hat sich ein N_p zwischen 5 und 10 Partikel etabliert. Im weiteren Verlauf dieser Abhandlung wird von $N_p = 5$ Partikel ausgegangen.

Ableitung der Rohluftkonzentration

Nun kann die Rohluftkonzentration abgeleitet werden. Dazu wird folgendes Praxisbeispiel herangezogen:

- Filterklasse H14;
 $p_L = k * p_S = 10 * 0,005 \% = 10 * 0,00005$
- Partikelzähler mit
 $q_{vs} = 28,3 \text{ l/min} = 1 \text{ ft}^3/\text{min}$
- $S_R = 5 \text{ cm/s} = 300 \text{ cm/min}$
- $D_p = 1,5 \text{ cm}$

$$c_c = \frac{N_p * S_r}{D_p * q_{vs} * k * p_s}$$

$$= \frac{5 P * 300 \frac{cm}{min}}{1,5 cm * 1 \frac{ft^3}{min} * 10 * 0,00005}$$

$$= 2\,000\,000 \frac{P}{ft^3}$$



Abbildung 4: Probenahmesonde (Quelle: Topas).

Das heißt,

- bei Annahme von 5 Partikeln, die ein Leck anzeigen sollen,
- bei einer Ab tastgeschwindigkeit von 5 cm/s,
- bei Nutzung einer Probenahme sonde mit Abmessung in Ab tast richtung von 1,5 cm,
- bei Nutzung eines 1 ft³/min-Partikelzählers,
- beim Lecktest an einem H14-Filter sollte die Rohluftkonzentration $c_c \geq 2\,000\,000 \text{ P/ft}^3$ betragen.

Ersetzt man den H14- durch einen H13-Filter

($p_L = k * p_S = 10 * 0,05 \% = 10 * 0,0005$) ergibt sich: $c_c = 200\,000 \text{ P/ft}^3$.

Diese Herleitung beinhaltet einerseits bereits einige Bezüge aus der Praxis, andererseits sind folgende Sachverhalte noch nicht betrachtet worden:

- Die Scangeschwindigkeit wird durch den Bediener bestimmt und wird niemals reproduzierbar genau 5 cm/s betragen.
- Bei der Auslegung der Probenahmesonden gehen Hersteller von einer Luftgeschwindigkeit am Filter $U = 0,45 \text{ m/s}$ aus. An TAV-Flächen wird die Luftgeschwindigkeit auf diesen Wert eingestellt. In turbulenten Reinräumen, in denen die Luftgeschwindigkeit am Filterauslass nicht geregelt wird und stark von den luftführenden Systemen abhängt, kann der Wert jedoch schwanken. Dieser Sachverhalt ergibt sich aus den regulatorischen Anforderungen: Während in TAV-Bereichen die Luftgeschwindigkeit am Filterauslass definiert ist ($0,45 \text{ m/s} \pm 20 \%$), wird in turbulenten Räumen der Raumluftwechsel betrachtet.

Um für die Praxis Angaben machen zu können, wie hoch die Rohluftkonzentration beim Filterlecktest generell eingestellt werden sollte, werden diese Themen noch näher beleuchtet. In solchen Fällen ist es für die praktische Durchführung sinnvoll, Worst-Case-Szenarien zu definieren und diese bei der Auslegung der Prüfung heranzuziehen.

Scangeschwindigkeit: Ausgleich der Bedienerunsicherheit

Die Geschwindigkeit, mit der gescannt wird, unterliegt immer einer Schwankung. Bleiben alle restlichen Parameter konstant, wirkt sich diese Schwankung wie in Tab. 4 dargestellt aus (angenommen wird ein H14-Filter).

Je höher die Geschwindigkeit ausfällt, mit der gescannt wird, desto höher ist auch die Konzentration an Partikeln oberhalb des Filters, die notwendig ist, um die zulässige Leckpenetration mit einem $N_p = 5 \text{ P}$ zu kennzeichnen. Das heißt also: Wird schneller gescannt, muss ebenfalls die Rohluftkonzentration erhöht werden, damit 5 Partikel auch weiterhin eine potenzielle Leckstelle kennzeichnen.

Als Worst Case wird eine Scangeschwindigkeit von 8 cm/s (entspricht $c_c = 3\,200\,000 \text{ P/ft}^3$) herangezogen. Niedrigere Scangeschwindigkeiten sind für die Auslegung des Filterlecktests unkritisch, weil potenziell so an einer Stelle mehr Partikel gezählt werden.

Tabelle 4	
Zusammenhang zwischen Scangeschwindigkeit S_r und Rohluftkonzentration c_c .	
Scangeschwindigkeit S_r in cm/s	Rohluftkonzentration c_c in P/ft ³
2	800 000
3	1 200 000
4	1 600 000
5	2 000 000
6	2 400 000
7	2 800 000
8	3 200 000

Luftgeschwindigkeit am Filter: Ausgleich von Hypokinetik

Wie oben beschrieben, können verschiedene Luftgeschwindigkeiten am Filterauslass und am Sondeneinlass zu einer Hyperkinetik ($U < U_S$) oder einer Hypokinetik ($U > U_S$) an der Sonde führen. Der Worst Case wird durch eine Hypokinetik dargestellt, da weniger Luft eingesogen wird als an einer Stelle aus dem Filter ausströmt, und so auch potenziell weniger Partikel detektiert werden können.

Die ISO 14644-3 stellt folgende Anforderung an die Luftgeschwindigkeit über der Sonde:

$$(U + 20\%) \geq U_S \geq (U - 20\%)$$

Geht man von einem U von 0,45 m/s aus, darf U_S zwischen 0,36 m/s und 0,54 m/s schwanken. Für die Abbildung des Worst Case wird hier mit 0,36 m/s gerechnet.

Um den Einfluss auf die Rohluftkonzentration c_C zu beschreiben, lässt sich eine einfache Regressionsgleichung aufstellen (für c_C wird hier direkt mit dem Worst-Case-Wert entsprechend der Scangeschwindigkeit weitergerechnet):

$$\begin{aligned} c_{C,regr.} &= c_C * \frac{U}{U_S} \\ &= 3\,200\,000 \frac{P}{ft^3} * \frac{0,45 \frac{m}{s}}{0,36 \frac{m}{s}} \\ &= 4\,000\,000 \frac{P}{ft^3} \end{aligned}$$

Die signifikanten Einflüsse auf die Messung sind damit beschrieben. Für die praktische Durchführung kann mit einem Wert für die Rohluftkonzentration von 4 000 000 P/ft³ gearbeitet werden. Größere Rohluftkonzentrationen sind dabei unkritisch zu sehen. Durch die Verschiebung des Akzeptanzkriteriums wird die Messung durch hohe Rohluftkonzentrationen „sicherer“. Allerdings erhöht sich dabei auch die Wahr-

scheinlichkeit für falsch positive Befunde, also mögliche Leckstellen zu finden, die eigentlich in Ordnung sind.

Im Verlauf dieser Abhandlung wurde von potenziellen oder möglichen Leckstellen gesprochen, die während des kontinuierlichen Abtastens erfasst werden. Nach dem Scan muss also noch die eigentliche Messung erfolgen, mit der ein mögliches Leck tatsächlich als ein solches identifiziert wird.

Nachmessung an Stellen erhöhter Partikelexposition

Gibt es während des Scans Stellen, an denen erhöhte Partikelzahlen $\geq N_p$ detektiert werden, gilt es diese Stellen nach dem Scan einzeln zu untersuchen. Praktisch hat sich eine Nachmessung mit ruhender Sonde über 1 min etabliert.

Das Akzeptanzkriterium ergibt sich folgendermaßen:

$$N_{Pa} = c_C * p_L * q_{vs} * T_R$$

Die Anzahl der gemessenen Partikel darf N_{Pa} nicht überschreiten.

Mit einer Rohluftkonzentration von 4 000 000 P/ft³ ergibt sich für einen H14-Filter theoretisch ein N_{Pa} von 2 000 Partikeln.

$$\begin{aligned} N_{Pa} &= 4\,000\,000 \frac{P}{ft^3} * 0,0005 \\ &* 1 \frac{ft^3}{min} * 1 \text{ min} = 2\,000 P \end{aligned}$$

Das heißt, die in der Nachmessung erfassten Partikelzahlen sollten unter dem Wert von $N_{Pa} = 2\,000$ Partikel liegen. Ansonsten liegt eine Leckstelle vor.

Praktische Durchführung

Für die praktische Durchführung in der Routine sollte in jedem Fall eine anwenderorientierte Prüfprozedur erstellt werden. Diese sollte (anders als die theoretische Herleitung) die

technischen Anforderungen zum Filterlecktest wiedergeben.

Der vierstufige Ablauf des Filterlecktests wird an dieser Stelle nochmals aufgenommen und um einige praktische Hinweise ergänzt:

- Vor dem eigentlichen messtechnischen Lecktest ist das Filtermaterial (nach Demontage des Drallauslasses) auf mechanische Beschädigungen zu prüfen. Sind solche sichtbar vorhanden, ist eine messtechnische Verifizierung nur noch zu Dokumentationszwecken von Interesse. Der Filter muss i. d. R. getauscht werden.

1. Rohluftaufgabe

- Die Rohluftaufgabe sollte generell so erfolgen, dass eine gute Durchmischung des Aerosols mit der Zuluft gegeben ist. Die Strecke von Rohluftaufgabe bis zum Messpunkt der Rohluft sollte ausreichend lang sein, um die Durchmischung zu sichern.

- In Abb. 2 ist die Rohluftaufgabe über den Filterkasten dargestellt. Je nach baulichen Bedingungen ist auch eine Rohluftaufgabe an einer zentralen Stelle bzw. in der Zwischendecke möglich/nötig.

2. Rohluftmessung

- Die Rohluftmessung kann punktuell vor und nach dem Lecktest erfolgen oder kontinuierlich während des Tests. So soll sichergestellt werden, dass sich die Rohluftkonzentration während des Lecktests nicht unerlaubt verändert. Die VDI 2083 Blatt 3 empfiehlt eine maximale Schwankung von 25 %.

- Für die Messung sollte eine Verdünnungsstufe zwischen Sonde und Partikelzähler geschaltet werden, um Fehlzählungen aufgrund zu hoher Partikelzahlen (Koinzidenzfehler) zu vermeiden.

- Zur Bewertung der Prüfung sollte der kleinste Rohluftwert herangezogen werden (Worst Case).

3. Scan des Filters auf der „Reinluft“-Seite

- Vor dem Scan sollte der Filter mit einer Strömungsschürze von Querströmungen aus dem Raum

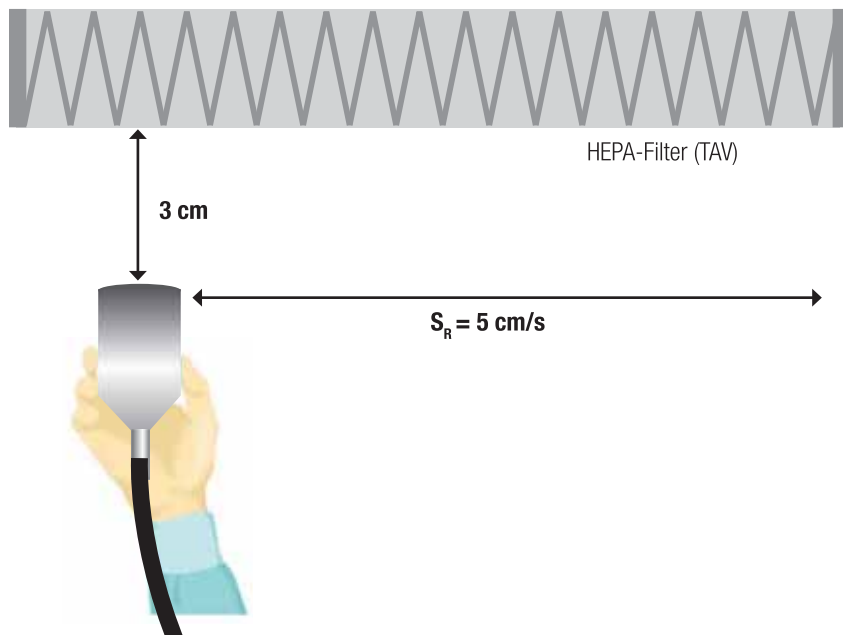


Abbildung 5: Abstand der Probennahmesonde zum Filter und Scangeschwindigkeit (Quelle: Testo industrial services).

Partikelzähler entsprechend zu programmieren (Tab. 5):

$$T_{scan} = \frac{2 \cdot (L_{Filter} + B_{Filter})}{S_r} + \frac{(L_{Filter} \cdot B_{Filter})}{S_r \cdot (W_p - B)}$$

- Der erste Teil der Formel enthält die Zeit für den Dichtsitztest, der zweite Teil enthält den eigentlichen Scan (aufgerundet auf ganze Minuten). Für S_r wird hier mit 5 cm/s gerechnet, da es hier um die Ermittlung eines gerundeten Zeitwertes für den Scan geht und nicht um die Herleitung der Rohluftkonzentration.
 - Die Scanzeit kann auf Messungen von jeweils 1 min aufgeteilt werden. Diese Methode ergibt bei größeren Filtern Sinn, bei denen entsprechende Messraster definiert sind.
4. ggf. Einzelnachmessungen an Stellen mit erhöhter Partikelexposition
- Die Sonde ist ruhig unter eine Stelle mit erhöhter Penetration zu halten. Es werden alle Partikel über die Zeit T_R gezählt. Dies ist der entscheidende Schritt zur Bewertung der Prüfung, falls es im Scan verdächtige Stellen gab.

Bewertung der Prüfergebnisse

Im Zentrum vieler Prüfberichte zu Filterlecktests findet man die Angabe des errechneten Abscheidegrades in Prozent. Tatsächlich ist dieser Wert für die Beurteilung des Lecktests höchstens von informellem, letztlich aber nebensächlichem Charakter. Der Abscheidegrad und damit die Integrität des Filters wird über die Leistungsprüfung nach DIN EN 1822-1:2011 bestimmt [8]. Dabei handelt es sich um eine Einzelprüfung des Herstellers und keine in-situ-Prüfung. Eine Abscheidegradmessung ist somit in situ nicht möglich.

Auch die ISO 14644-3 B.6.7 Prüfberichte fordert nicht die Angabe eines aus dem Filterlecktest abgeleiteten Abscheidegrades, der sich mit der be-

Tabelle 5	
Formelzeichen zur praktischen Durchführung.	
Formelzeichen	Bedeutung
T_{scan}	Zeit für den Abtastvorgang (Scan), in min
L_{Filter}	Länge des Filters, in mm
B_{Filter}	Länge des Filters, in mm
W_p	Sondenbreite, in cm
B	Überlappung, in cm
N	Anzahl der während T_{scan} gezählten Partikel
$N_{Pa, Messung}$	Anzahl der während T_R gezählten Partikel
C_{rein}	Theoretische Reinluftkonzentration, in P/ft ³
A	Abscheidegrad, in %

abgeschirmt werden. Solche Strömungen können erheblichen Einfluss auf das Messergebnis haben und führen des Öfteren dazu, dass der Dichtsitz des Filters fälschlicherweise infrage gestellt wird.

- Entsprechend Abb. 5 ist die Probennahmesonde senkrecht ca. 3 cm unter dem Filter zu halten.
- Zunächst wird der Rahmen des Filters abgefahren. Das N_p ist für diesen Teil des Scans nicht aus-

sagekräftig, da hier der Dichtsitz des Filters geprüft wird. Erhöhte Partikelzahlen weisen darauf hin, dass der Filter nicht korrekt eingesetzt ist.

- Danach wird die Filterfläche gesannt. Dies sollte in überlappenden Bahnen durchgeführt werden, um sicherzugehen, dass jede Stelle des Filters sorgfältig geprüft wird.
- Die Zeit für den Filterscan muss im Vorfeld berechnet werden, um den

schriebenen Testmethode auch nicht ermitteln lässt.

Neben Angaben zur Rohluftkonzentration müssen der Zählwert des Scans angegeben werden sowie der Zählwert jeder definierten Nachmessung an einer definierten Stelle.

Die Prüfung gilt als bestanden, wenn anhand der oben definierten Akzeptanzkriterien kein Leck detektiert wurde, wenn es entweder im Scan keine verdächtigen Stellen gab oder wenn bei jeder Nachmessung an einer Stelle das Akzeptanzkriterium eingehalten wurde.

Dazu ein Rechenbeispiel:

Filterklasse: H14; 600 mm x 600 mm; Abscheidegrad: 99,995 %
Scangeschwindigkeit: 5 cm/s
Sonde: Breite: 8 cm; Länge: 1,5 cm;
Überlappung: 1 cm

Rohluftkonzentration:
5 000 000 P/ft³

Reinluftseitig detektierte Partikel während des Scans: N = 165 P während einer Messzeit T_{scan} = 3 min. An einer Stelle wurde über 1 min nachgemessen und dabei N_{PA, Messung} = 2 600 P detektiert.

Aus der reinluftseitig gemessenen Partikelzahl lässt sich mit der Messzeit und dem Probenahmevolumenstrom (q_{vs} = 1 ft³/min) eine theoretische Reinluftkonzentration c_{rein} ableiten:

$$c_{rein} = \frac{N}{q_{vs} * T_{scan}}$$

$$= \frac{165 P}{1 \frac{ft^3}{min} * 3 min} = 55 \frac{P}{ft^3}$$

Bezogen auf c_c lässt sich ein theoretischer Abscheidegrad A ermitteln:

$$A = \left(1 - \frac{c_{rein}}{c_{roh}}\right) * 100 \%$$

$$= \left(1 - \frac{55 \frac{P}{ft^3}}{5\,000\,000 \frac{P}{ft^3}}\right) * 100 \%$$

$$= 99,998 \%$$

Die Angabe des Abscheidegrades ist irreführend, da sie einen intakten Filter suggeriert.

Um die Nachmessung zu bewerten, werden N_{pa} und N_{pa, Messung} miteinander verglichen.

$$N_{pa} = c_c * p_L * q_{vs} * t_a$$

$$= 5\,000\,000 \frac{P}{ft^3} * 0,0005$$

$$* 1 \frac{ft^3}{min} * 1 min = 2\,500 P$$

Da N_{pa, Messung} = 2 600 P größer ist als N_{pa} = 2 500 P, liegt ein Leck vor.

Der Filter muss ausgetauscht oder repariert werden. Nach diesen Maßnahmen ist der Filter erneut zu prüfen.

In zweifelhaften Fällen, also auch wenn N_{pa, Messung} kleiner als N_{pa} ist, aber eine im Vergleich erhöhte Partikelzahl unter der betreffenden Stelle gefunden wird, sollte unabhängig von der Leckdefinition risikobasiert entschieden werden, wie weiter verfahren wird. In kritischen Bereichen sollte auch dann ein Filtertausch in Erwägung gezogen werden.

Fazit

Der Filterlecktest ist eine der wichtigsten Prüfungen zur regelmäßigen Bestätigung der Reinraumkonditionen. Besonders in kritischen Bereichen wie der aseptischen Abfüllung können nicht identifizierte Leckstellen im Filtermaterial ein unmittelbares Risiko für das Produkt darstellen (Direct Impact). Umso wichtiger sind eine korrekte Auslegung, Ausföhrung und Bewertung der Prüfung.

Die Testintervalle sollten nach aktuellen GMP-Richtlinien und der ISO 14644-2 risikobasiert festgelegt werden (Risk-based Approach). Die Herleitung der Rohluftkonzentration ist die Basis für die korrekte Auslegung des Tests. Sie sollte definiert und festgeschrieben sein. Für die durchführenden Messtechniker sollte eine praxisorientierte Anweisung zur Durchführung des Tests vorliegen. Besonders die Bewertung

der Prüfergebnisse ist hier entscheidend. Der Filterlecktest soll durch den Einbau bzw. während des Betriebs entstandene Leckagen aufdecken. Es geht nicht darum, den Abscheidegrad des Filters zu bestimmen. Auf Grundlage belastbarer Ergebnisse der Prüfung müssen qualitätsbestimmende Entscheidungen abgeleitet werden. Auch hier sollte immer mit einem risikobasierten Ansatz gearbeitet werden.

Literatur

- [1] EudraLex; The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use; Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products; 25. Nov. 2008.
- [2] PI 032-2, PIC/S Recommendation, GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of most important changes for the manufacture of sterile medicinal products, Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme, 8. Januar 2010.
- [3] Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice (Aseptic Guide), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Sept. 2004.
- [4] DIN EN ISO 14644-2:2016, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 2: Überwachung zum Nachweis der Reinraumleistung bzgl. Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration); Deutsche Fassung EN ISO 14644-2:2015.
- [5] DIN EN ISO 14644-3:2006, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche, Teil 2: Prüfverfahren; Deutsche Fassung EN ISO 14644-3:2005.
- [6] VDI 2083, Reinraumtechnik, Blatt 3: Messtechnik in der Reinraumluft, Juli 2005.
- [7] Reinraum-Qualifizierungsmessungen im Sterilbereich – Teil 2, Stefan Erens, TechnoPharm 4, Nr. 4, S. 198-206, Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2014.
- [8] DIN EN 1822-1:2011, Schwebstofffilter (EPA, HEPA und ULPA) - Teil 1: Klassifikation, Leistungsprüfung, Kennzeichnung; Deutsche Fassung EN 1822-1:2009.