

Betreuung von Reinräumen durch eine virtuelle Gebäudetechnik-Organisation

Peter E. Häfliger

Die Erzeugung und Bereitstellung von pharmazeutischen Produkten und Wirkstoffen erfordert ein hohes Mass an Qualität. Um diese Qualitätsansprüche zu sichern, ist für die Einhaltung der Qualitätssicherungsvorgaben ein kompetentes Qualitätsmanagement und eine effiziente Organisation notwendig. Die entsprechenden Massnahmen erfordern einen hohen Aufwand an Qualifizierungsarbeiten, die nur von ausgebildeten Fachleuten durchgeführt werden können.

Damit die notwendigen Fachleute für diese Arbeiten rechtzeitig zur Verfügung stehen, die entsprechenden Messeinrichtungen rechtzeitig reserviert werden können und der Qualifizierungsablauf überblickbar bleibt, ist für den jeweiligen Auftrag ein umfangreicher organisatorischer Aufwand notwendig. Derartige Mandate können in Zukunft nur noch mit einer virtuellen Gebäudetechnikorganisation gelöst werden, wobei nebst der Personal- und Materialdisposition auch die umfangreichen Dokumentationen jederzeit verfügbar sein müssen.

Einleitung

Produkteerzeugnisse, Umgebung

Für die ständige Nachfrage nach neuen Medikamenten und Wirkstoffen mit spezifischer Wirkung benötigt der Hersteller von pharmazeutischen Produkten entsprechend des internen Forschungsstandes zuerst eine Versuchsanlage (Pilotplant) und später eine Produktionsanlage.

Konsequenzen für die Gebäudetechnik

Für die Planung und Ausführung der Gebäudetechnik, die einen Einfluss auf die Qualität der Produkte hat, bedeutet dies:

- Eine systematische Qualitätssicherung in jeder Planungsphase.
- Eine umfangreiche Dokumentierung der Anlagen und deren Funktionsabläufe.
- Eine gewissenhafte qualitätsrelevante Inbetriebnahme und Abnahme und
- eine effiziente Instandhaltung, damit die Lebensdauer der Produktionsanlage verlängert, die Ausfallkosten infolge Pannen gesenkt und die Betriebskosten bezüglich Energie- und Medienverbrauch reduziert werden.

Mit Hilfe dieser Anlagen werden die notwendigen Wirkstoffe und pharmazeutischen Produkte in verschiedenen Darreichungsformen wie flüssig, halbfest und fest oder als Aerosole hergestellt, wobei die diversen Arbeitsschritte in steriler, keimarmer oder keimkontrollierter Umgebung durchgeführt werden müssen.

Qualitätsvorschriften

Die erzeugten Produkte müssen vorgeschriebene Qualitätskriterien erfüllen. Vor der Marktreife muss der Hersteller den Nachweis erbringen, dass die vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen erfüllt werden und keine gesundheitlichen Folgeschäden entstehen können. Dieser Nachweis wird in verschiedenen Ländern von den Aufsichtsbehörden kontrolliert. Die beantragten Produkte werden für den Verkauf erst freigegeben, wenn die vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen nachgewiesen sind.

Damit das Qualitätsziel – eine zuverlässige, gleichbleibende und reproduzierbare Qualität – garantiert werden kann, muss während sämtlichen Planungs- und Ausführungsphasen diese Qualität bei den Verfahren, den Anlagen, der Infrastruktur und den Ausgangsstoffen gesichert werden.

Inspektoren überprüfen – auch ohne vorherige Ankündigung – durch Stichproben vor Ort, ob der Qualitätssicherungsstandard vom Hersteller auch eingehalten wird.

Marktanforderungen

Qualitätsanforderungen an die Produkte und die Produktionsumgebung

Zur Erreichung der Qualitätsziele müssen folgende Bedingungen erfüllt werden:

- Die Herstellung der pharmazeutischen Produkte und Wirkstoffe muss gemäss den im Vertriebsgebiet vorgeschriebenen Qualitätsanforderungen erfolgen.
- Die Produkte müssen einwandfrei und ohne Beeinträchtigung durch Staubpartikel und Mikroorganismen hergestellt und verpackt werden.
- Dies bedingt während den einzelnen Produktionsphasen eine genaue

Einhaltung biologischer, chemischer und physikalischer Anforderungen in der unmittelbaren Umgebung der Produkte und bei der Infrastruktur, die mit den Produkten in Kontakt kommt.

Damit dies garantiert werden kann, ist unter anderem ein durchgehender Betrieb der raumlufttechnischen Anlagen, kontrollierte Herstellungsabläufe, ein kontrolliertes Verhalten des Personals und die Einhaltung der vorgeschriebenen Daten notwendig.

Betriebswirtschaftliche Ziele

Die Produktion muss kostengünstig sein. Dies erfordert:

- Eine gesamtheitliche, vorausschauende Planung, Inbetriebnahme und Wartung.
- Eine Reduktion der Schnittstellen, damit unnötige Umtriebe infolge Fehlinformationen und Missverständnissen bei der Realisierung und Beschaffung vermieden werden können.
- Ein planmässiges und systematisches Vorgehen zur Einhaltung der Qualitätssicherung, damit Folgearbeiten und Folgekosten verringert und die Versuchsphase verkürzt werden kann.

Dieser Aufwand wird auch notwendig, wenn von bestehenden Anlagen nachträglich eine «retrospektive Qualifizierung» verlangt wird.

Für die Erstellung der verlangten Unterlagen und für die umfangreichen Messungen ist der Einsatz von geschulten Qualifizierungsfachleuten und die Einrichtung komplexer Messanlagen notwendig.

Weil diese Einsätze meistens nur für eine begrenzte Einsatzdauer und zu einem bestimmten Termin verlangt werden, kann der organisatorische Aufwand nur mit einer virtuellen Gebäudetechnikorganisation sinnvoll bewältigt werden.

Anforderungen der Benutzer an die Reinräume und Reinzonen

Reinraumanforderungen, Reinzonen

Staubpartikel und Keimzahlen

Abhängig von den herzustellenden Erzeugnissen und den erforderlichen Arbeitsprozessen wird für die Reinräume ein Zonenkonzept erstellt, in dem die verschiedenen Herstellungsbereiche und die erforderlichen Reinraumzonen definiert werden.

Für jede dieser Zonen müssen bestimmte Staubpartikelkonzentrationen

Beispiele eines Zonenkonzeptes für die Pharmazeutische Entwicklung

Tabelle 1 Zonen für die sterile, halbfeste oder flüssige Darreichungsform sowie für Aerosole

Zone	Reinraum Klasse Norm US FS 209 E	Beschreibung der Reinheit	Partikelzahllimite pro m ³ /h Luft				Keimzahl/m ³ /h Luft	
			Ruhezustand		Arbeitszustand		Ruhezustand	Arbeitszustand
			> 0,5 µm	>5 µm	>0,5 µm	>5 µm		
A	100	steril (kritische Zone)	350	-	3 500	«keine»	0	< 1
B	1000	steril (Umgebung)	3 500	-	35 000	«keine»	5	5
C	10 000	keimarm	350 000	-	350 000	2000	50	100
D	100 000	keimkontrolliert	3 500 000	-	3 500 000	2000	200	500
E	-	sauber	-	-	-	-	-	-

In den einzelnen Zonen werden folgende Funktionen und Prozesse ausgeführt:
 A = Sterilraum ohne Personenaufenthalt. B = Sterilraum mit Personen. C = Vorbereitung, Umkleide2, Waschraum, Herstellung, Sterilisatorenraum, Ansatzraum, Abfüllung, Verpackung. D = Schleusen, Umkleide1, Abfüllung Aerosole. E = Zwischenlager, Technikräume, Aufenthaltsraum Personal, Büros, Gangzonen.

Tabelle 2 Zonen im Herstellbereich für die feste Darreichungsform und für die Tablettenform

Zone	Beschreibung	Partikelzahllimite pro m ³ /h Luft				Keimzahllimite m ³ /h Luft	
		Ruhezustand		Arbeitszustand		Ruhezustand	Arbeitszustand
		> 0,5 µm	>5 µm	> 0,5 µm	>5 µm		

eingehalten werden. Die maximal vorgeschriebenen Keimzahlkonzentrationen dürfen dabei nicht überschritten werden. Die Reinraumklassen und die entsprechenden Partikelkonzentrationen basieren auf der US Norm US Federal Standard 209 E oder der deutschen Norm VDI 2083 mit den Reinheitsklassen 1 bis 6.

Übrige Raumluftzustände und Raumdaten

Zur Verhinderung der Infiltration kontaminierter Umgebungsluft muss ein Luftüberdruck zur Umgebung vorhanden sein. Dies bedingt eine absolut dichte Ausführung des Raumes und aller Leitungsdurchführungen durch die Trennwände, Decken und Böden. Abhängig von der Beschaffenheit der Produkte und des Herstellungsprozesses sowie aus Gründen der Behaglichkeit kann je nach Situation die Einhaltung der Daten gemäss Bild 1 verlangt werden.

Zur Vermeidung gesundheitlicher Schäden und zum Schutz der Produkte kann je nach Situation auch die Einhaltung von Grenzwerten vorgeschrieben sein, nämlich

- n die maximal zulässige gasförmige Verunreinigung durch Lösungsmittel und Dämpfe,
- n die maximal zulässige biologische Verunreinigung durch Mikroorganismen wie Bakterien und Viren,
- n die maximal zulässige nukleare Verunreinigung durch ionisierende Strahlungen.

Betriebsanforderungen

Qualitätssicherung
 In Reinräumen müssen die Qualitätsanforderungen durch eine systematische Qualitätssicherung überprüft werden. Die Vorbereitungen beginnen bereits am Anfang der Vorprojektphase mit der Erstellung des Validierungsmasterplanes sowie gegen Ende des Vorprojekts mit der Ausarbeitung eines Qualifizierungsplanes und enden nach

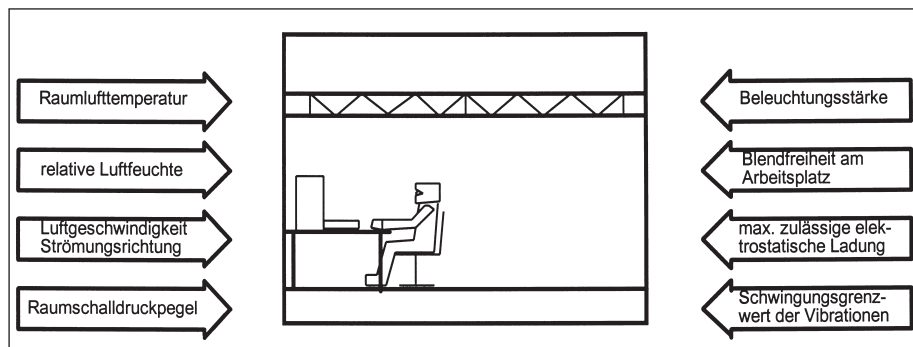


Bild 1.

Anforderungen an die Infrastruktur

Raumlufttechnik

- n Filtrierung mit Schwebstofffiltern und Luftzufuhr mit hoher Luftwechselzahl zur Verdünnung der Staubpartikel-, der Keimzahl- und der Schadstoffkonzentrationen zum Schutz der Produkte und der Personen.
- n Minimaler Aussenluftanteil als Frischluftfrate für die Personen und zur Regulierung des Überdruckes zu den angrenzenden Zonen mit geringerer Luftreinheit.
- n Luftdichte Ausführung des Luftverteilnetzes zur Vermeidung von Leckverlusten und zur Verhinderung der Infiltration verunreinigter Luft.
- n Garantierte Zugänglichkeit zur Reinigung der Lüftungskanäle.
- n Absperrmöglichkeiten mit gasdichten Klappen für die periodische Desinfektion.
- n Parallel gerichtete Verdrängungsströmung (Laminarflow) in Zonen mit erhöhten Anforderungen an die Luftreinheit und einer geringen Keimkonzentration.
- n Messsystem mit Monitor zur stetigen Erfassung der Raumluftzustände.
- n Luftkonditionierungssystem für die Luftreinhaltung, Lüftererneuerung, Lufterwärmung, Befeuchtung und die Luftkühlung.
- n Explosionsgeschützte Ausführung der Apparate.

Beleuchtung, Tageslichteinfall

- n Blendfreie Beleuchtung mit optimaler Ausleuchtung der Arbeitsplätze und praktische Reinigungsmöglichkeit der Beleuchtungskörper.
- n Explosionsgeschützte Ausführung der Beleuchtung (Vorschaltgeräte).
- n Sonnen- und Blendschutzvorrichtungen bei Tageslichteinfall.

Sanitäranlagen, Medienversorgung

- n Versorgung mit entsalztem und entkeimtem Wasser für die Befeuchtung und die Reinigung.
- n Abwasserreinigung bei Kontaminationsgefahr.
- n Sicherheitseinrichtungen zur Überwachung der Zufuhr von gasförmigen Medien.

Elektroanlagen, Sicherheitsanlagen

- n Explosionsgeschützte Ausführung der Elektroinstallation.
- n Übersichtliche und effiziente Überwachungs- und Sicherheitssysteme.
- n Optimale Kommunikationssysteme.

Inbetriebnahme und Übergabe der Anlagen mit dem Qualifizierungsbericht. Bei Änderungen und dem Ersatz von Apparaten mit veränderten Daten muss gemäss Change Control die Qualifizierung für alle betroffenen Teile und Anlagen erneut vorgenommen werden.

Betriebssicherheit

Für die Einhaltung der Qualitätsziele ist die Betriebssicherheit eminent wichtig.

Für den Produkteschutz als auch für den Schutz der Personen sind Sicherheitseinrichtungen und Massnahmen zur Vermeidung von Explosionen, Brandausbrüchen, Luft- und Gewässerverschmutzungen, Produkteverunreinigungen und zur Vermeidung der gesundheitlichen Gefährdung von Personen absolut notwendig.

Instandhaltung

Durch die regelmässige Wartung und Inspektion können betriebliche Veränderungen und Nachteile frühzeitig erkannt und Pannen weitgehend vermieden werden.

Eine umfassende Instandhaltung hat aber auch noch den Vorteil, dass der Betrieb dabei optimiert wird, wobei die Betriebskosten durch gezielte Sparmassnahmen beim Energie- und beim Medienverbrauch um einiges reduziert werden können.

Reinraumtechnik

Aufbau und Infrastruktur von Reinräumen

Aufbau der Reinräume

Ein Reinraumbereich besteht aus unterschiedlichen Räumen oder Raumzonen mit einer speziell hohen Reinheit der Raumluft. Der Bereich ist durch Schleusen für den Personenzugang aus den Umkleideräumen und durch Materialtransportschleusen nach aussen abgeschirmt.

Zur Vermeidung der Infiltration von verschmutzter Umgebungsluft werden die Reinräume mit einem nach aussen abgestuften Überdruck betrieben.

Je nach Tätigkeit werden mehrere Räume mit unterschiedlichen Reinheitsklassen und unterschiedlichem Raumluftüberdruck nebeneinander platziert.

Um die Transportwege der Medien wie Luft, Wasser, Druckluft und Vakuum möglichst kurz zu halten, befindet sich im Idealfall direkt über den Räumen eine Technikzentrale mit den gebäu-

detechnischen Einrichtungen für die Luftkonditionierung und die Luftverteilung sowie für die Nachbehandlung und Verteilung der Medien.

Infrastruktur

Energie und Medienversorgung: Dies umfasst die Versorgung und Verteilung von Dampf, Heisswasser, Warmwasser, Kaltwasser, Weichwasser, Abwasser, Druckluft, Vakuum und Gasen, also Heizungs- und Sanitärinstallationen.

Raumlufttechnik: Ein Beispiel eines Anlagenschemas ist in Bild 2 ersichtlich.

- n Zuluftanlage für die Konditionierung der Aussenluft mit Filter, Schalldämpfer, Ventilatoren, WRG, Kühler, Befeuchter, Nachwärmer, Feinstaub- und externen Schwebstofffiltern.
- n Abluftanlage mit Filter, Schalldämpfer, WRG und Ventilatoren.
- n Umluftanlage mit Ventilator, Schalldämpfer, Kühler, Feinstaub- und Schwebstofffiltern.
- n Kälteanlage.

Elektroinstallationen

- n Starkstrominstallation und Schaltschränke für die Apparate.
- n Beleuchtung und Notstromanlage.
- n Installationen für die Mess-, Steuer- und Regeltechnik.
- n Sicherheitssysteme, Alarmierung.
- n Kommunikationssysteme (Telefon, Computernetze, Gegensprechanlage, Personensuchanlage, Lautsprecheranlage, Uhrenanlage und Signalisierung).

Betriebsicherheit

Sicherheitssysteme

Zur Aufrechterhaltung der Betriebsicherheit dienen folgende Systeme, nämlich

- n eine Brandmeldeanlage,
- n Installationen für Explosionsschutzeinrichtungen und Überstromableitung,
- n eine Notstromanlage,
- n eine Lautsprecheranlage und diverse Signalisierungen,

Dienstleistungen der virtuellen Gebäudetechnikorganisation

- n Mitwirkung bei der Erstellung des Validierungsmasterplanes.
- n Erstellung des Qualifizierungsplanes.
- n Lieferung der Grundlagen für die Qualifizierung von Anlagen der Raumlufttechnik, der Heizungs- und Sanitärtechnik, der Kältetechnik sowie der Aufzugstechnik.
- n Durchführung der Kalibrierung von Messeinrichtungen.
- n Durchführung von Partikelmessungen und Messungen der Raumluftzustände.
- n Durchführung der Design-, Installations-, Funktions- und Leistungsqualifizierung von Anlagen, Apparaten und Instrumenten der Gebäudetechnik.
- n Erstellung des Qualifizierungsberichtes.

- n eine Personenüberwachungs- und eine Türverriegelungsautomatikanlage,
- n eine Anlage zur Überwachung der Raumluftzustände der Reinräume mit Alarmierung bei Überschreitung der Staubpartikel und Keimgrenzwerte
- n sowie eine Alarmanlage mit Übertragung der Alarme zur Alarmzentrale und zur Überwachungszentrale der Gebäudetechnik.

Betriebsüberwachung

Der Betrieb wird während 24 Stunden und 7 Tagen automatisch überwacht. Die Daten werden laufend erfasst, auf Monitoren angezeigt und bei der Überschreitung von Grenzwerten als Alarm weiter geleitet und protokolliert.

Nebst der zentralen Überwachung der Gebäudetechnik erfolgt vor Ort eine periodische Überwachung der Betriebseinrichtungen durch die Gebäudebetreuer.

Ausserdem werden die Gebäudetechnikanlagen durch ein professionelles Instandhaltungsteam betreut und durch Inspektionen laufend überprüft.

Qualitätssicherung

Grundsätzliche Massnahmen

Die Qualitätssicherung basiert auf der Methode der Anlagenqualifizierung, wobei das Vorgehen und die Einhaltung einer umfangreichen Qualitätssicherungskette in Funktion der Planungsphasen vorgeschrieben ist.

Parallel zu den Qualifizierungsphasen müssen als Nachweis für die eingehaltenen Vorgaben detaillierte Dokumente erstellt werden, in denen die Qualitätskriterien plausibel und nachvollziehbar dargestellt sind. Diese Anforderungen dienen dazu, dass die Qualität der Produkte jederzeit zuverlässig und reproduzierbar ist.

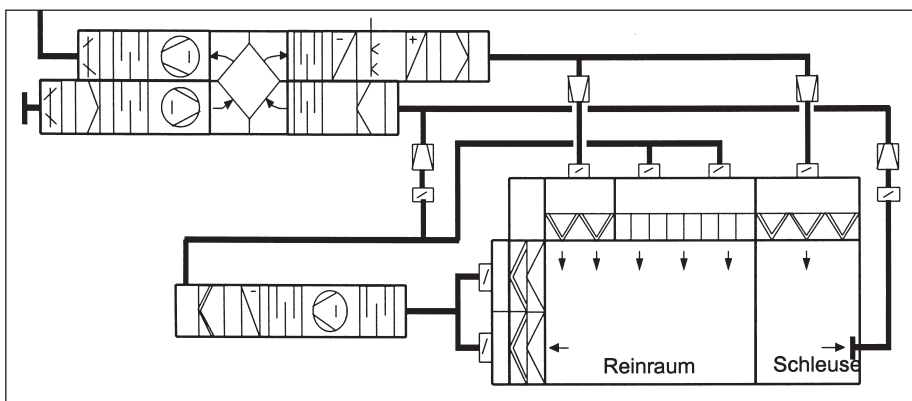


Bild 2.

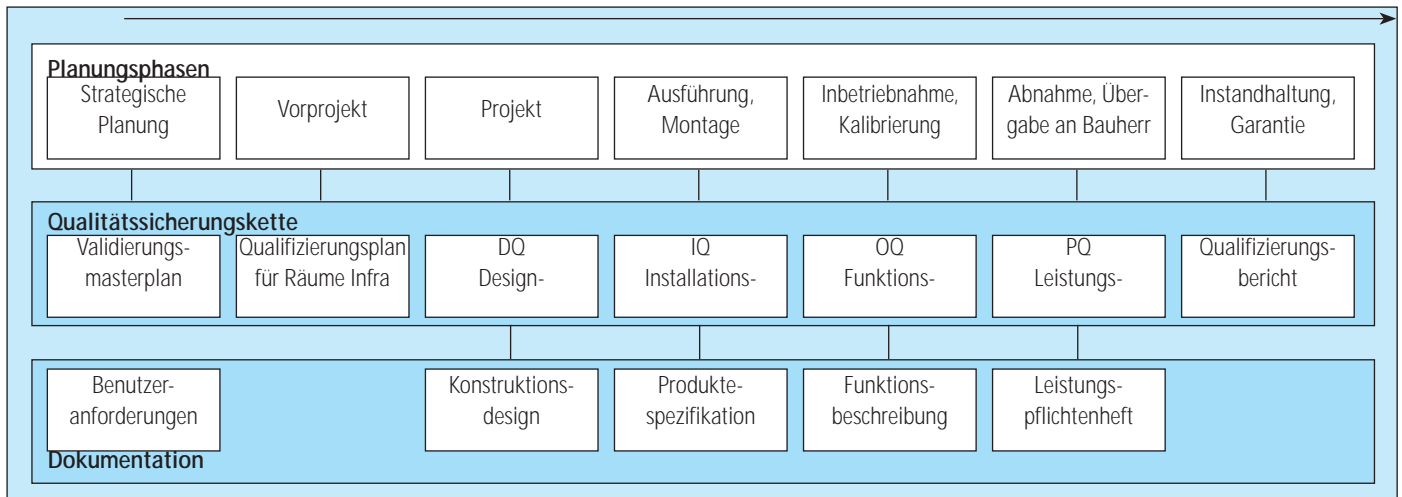


Bild 3.

Prospektive Anlagenqualifizierung während den Planungsphasen

Das aufgezeichnete Verfahren zeigt das Prinzip der Qualitätssicherungskette, die bei der Planung und Ausführung neuer Anlagen angewendet wird.

Die Qualifizierung beginnt mit der Erstellung des Validierungsmasterplanes am Anfang des Vorprojekts und des anschließenden Qualifizierungsplanes während der Projektierungsphase, indem der Umfang und der Ablauf bestimmt wird, alle technische Dokumentationen festgelegt und die Ziele abgesteckt werden.

Während den Qualifizierungsphasen ist es wichtig, dass alle Tätigkeiten gewissenhaft ausgeführt werden und dass vor der Durchführung der Funktionsqualifizierung sämtliche Einregulierungs- und Kalibrierungsarbeiten abgeschlossen und dokumentiert sind. Die Qualifizierung endet mit dem Qualifizierungsbericht nach Abschluss der Abnahme der Anlagen und der erbrachten Garantieleistungen.

Im Qualifizierungsbericht werden alle Untersuchungsergebnisse bezüglich der Akzeptanzkriterien kommentiert.

Räume

- Qualifizierungsrelevant
- n Austausch einer Pharmafilterwand mit einer nicht typengleichen Wand.
 - n Änderung der Zone.
 - n Installation einer Filter-Einheit im Raum, → Schnittstelle zur Infrastrukturqualifizierung.
 - n Einsatz einer neuen Wand oder neue Raumaufteilung (andere Luftströmung), → Schnittstelle zur Infrastrukturqualifizierung.
 - n Montage eines neuen Ventilatorotyps (Änderung der Luftströmung), → Schnittstelle zur Infrastrukturqualifizierung.
 - n Änderung des Verwendungszweckes des Raumes (Beispiel Neumöblierung → Mikrobiologie!). Nachrüsten einer fest installierten Maschine oder Anlage im Raum (mit festen Verbindungen).

Nicht qualifizierungsrelevant

- n Austausch einer baugleichen Pharmawand.
- n Austausch von baugleichen Bauelementen: Schnittstelle zur Infrastrukturqualifizierung berücksichtigen.
→ Kontrolle durch Facilityingenieur, → Kontrolle, ob durch den Einbau des neuen Elementes der ursprüngliche Zustand im Raum wieder hergestellt worden ist.
- n Einbau eines zusätzlichen Steckers oder eines einfachen zusätzlichen Anschlusses. Merke: Bei einer Summierung erfolgt Requalifizierung.
- n Installieren einer provisorisch oder vorübergehend installierten Anlage im Raum

Schematisches Vorgehen bei der Qualifizierung von Anlagen

In Bild 3 ist das schematische Vorgehen in allen Teilpunkten dargestellt.

Qualifizierung infolge Umstellungen oder Änderungen

In den nachfolgenden Tabellen «Infrastruktur» und «Räume» wird aufgelistet, bei welchen Situationen eine Requalifizierung durchgeführt werden muss.

Qualifizierungsservice bei der Gebäudetechnik

Aufgaben, Zielsetzungen, Dienstleisterorganisation

Spezialisierte Gebäudetechnikfirmen befassen sich seit jeher mit der Instandhaltung von Anlagen der Gebäudetechnik mittels Inspektion, Wartung, geplanter und ungeplanter Instandsetzung, während das Gebäudetechnikinformationssystem mit der zentralen Gebäudeüberwachung, dem Anlagejournal, der Gebäudedatenbank und dem Archiv für die Anlagedokumentation in den meisten Fällen durch den Anlagebetreiber betreut wird.

Andererseits werden durch die Gebäudetechnikfirmen Engineeringdienstleistungen wie Messungen und Expertisen durchgeführt.

Weil durch diese Tätigkeiten umfangreiche Anlageinformationen notwen-

- Infrastruktur**
- Qualifizierungsrelevant
- n Austausch einer HEPA Filtereinheit durch ein neues Modell.
 - n Neue Wasserverteilung oder Ausbau von Netzen.
 - n Neue Energien.
 - n Neue Raumaufteilung (andere Luftströmung), → Schnittstelle zur Raumqualifizierung.
 - n Montage eines neuen Ventilatorotyps, → Schnittstelle zur Raumqualifizierung.
 - n Installation eines neuen Pumpentyps im Wasserversystem (beim Ersatz einer Pumpe mit einem identischen Modell erfolgt eine eingeschränkte Requalifizierung).
 - n Änderung an der UV-Anlage des Wasserversystems.
 - n Änderung an der Ozon-Anlage des Wasserversystems.

- Nicht qualifizierungsrelevant
- n Ersatz eines defekten Ventils durch ein bauartgleiches Element ohne Einflussnahme auf das Gesamtsystem.
 - n Ersatz einer Dichtung oder eines Membranventils (bauartgleich).
 - n Ersatz von bauartgleichen Verschleißteilen.
 - n Austausch der Filter beim Luft- und Wasserversystem.
 - n Austausch von Keilriemen bei der Lüftung.
 - n Wechsel einer Gasflasche.

dig sind, ist es naheliegend, für die mit sehr vielen Istaufnahmen und vielen messtechnischen Arbeiten verbundene Durchführung der Qualifizierung ein gesamtheitliches Dienstleistungspaket anzubieten.

Denkbar für eine derartige Dienstleistung ist ein mehrjähriger Totalservice (all in service) einer spezialisierten Firma mit einem Pauschalvertrag für die Dauer von beispielsweise 10 Jahren. Weil für die Qualifizierung speziell ausgebildete Fachleute notwendig sind, ist aber auch eine virtuelle Gebäudetechnikorganisation von mehreren Gebäudetechnikdienstleistern denkbar, wobei jeder seine entsprechenden Spezialbereiche einbringt.

Qualifizierungsplanung

Validierungsmasterplan
Ziel und Zweck des Validierungsmasterplanes

Im Validierungsmasterplan wird bestimmt, welche Maschinen und Infrastrukturen zu qualifizieren und welche Systeme und Prozesse zu validieren sind, wobei auch die grundlegenden Anforderungen aufgelistet werden.

Inhalt des Validierungsmasterplanes
Nebst der Einleitung mit der Aufzählung der zu validierenden Bereiche und der zuständigen Verantwortlichkeiten erfolgt eine umfassende Beschreibung des Gebäudes, der betrieblichen Organisation, des Personen- und Materialflusses, der Infrastruktur, der Maschinen, der IT-Systeme und der Prozesse. Ausserdem wird durch das Vorgehen der Validierung/Qualifizierung, die erforderlichen Dokumentationen und die Organisation festgelegt. Für die im Anhang beizufügenden Unterlagen werden die erforderlichen Listen, Pläne und Schemata aufgelistet.

Qualifizierungsplan
Ziel und Zweck des Qualifizierungsplanes

Der Plan legt fest, was im Einzelnen qualifiziert werden soll, wie die Qualifizierung durchzuführen ist, welche Akzeptanzkriterien überprüft werden, wie die Instandhaltung erfolgt, wie das Personal ausgebildet wird, wie Änderungen durchgeführt werden, welche Vorschriften einzuhalten sind usw.

Qualifizierungsdurchführung

Designqualifizierung (DQ)
Ziel und Zweck der DQ
Erstellen eines dokumentierten Nachweises, dass alle qualitätsrelevanten Anlagen- und Systemanforderungen während der Planungsphase richtig und

Messverfahren und Messinstrumente

Messverfahren
Im Rahmen der Qualifizierung werden z. B. folgende Messverfahren eingesetzt:

- n DEHS Filtertest
 1. DEHS Abnahmemessung für Hochleistungs-Schwebstofffilter.
 2. Filterscanning Lecktest.
- n Raumklassierung
Klassierung der Reinnräume entsprechend der Partikel- und Keimkonzentration.
- n Raumluftströmung
 1. Laminare Strömung.
 2. Turbulente Strömung.
- n Messausdruck
 1. Ausdruck der Partikelzählungen.
 2. Ausdruck von Messprotokollen.
- n Recovery Test
- n Strömungsgeschwindigkeit
- n Luftwechselrate
- n Differenzdruck
- n Lufttemperatur- und Feuchtemessung

Messinstrumente
Für die Durchführung der Messungen werden folgende Instrumente eingesetzt:

- Zertifizierte Messinstrumente für
1. Partikelmessung.
 2. Luftgeschwindigkeit und Luftfrichtung.
 3. Dichtsitzeprüfung.
 4. Aerosolerzeugung und Verdünnung.
 5. Statischer Druck, Differenzdruck.
 6. Temperatur.
 7. Relative Feuchte.

nachvollziehbar umgesetzt wurden.

Dienstleistung
Überprüfung und Sicherstellung, dass

- n alle Planungsabläufe klar identifiziert und beschrieben sind (Planungsschritte),
- n die Planungsergebnisse den anerkannten Standards/SOP's entsprechen und
- n jeder Planungsschritt mittels einer genehmigten Arbeitsanweisung erfolgt und dokumentiert wird (Meilensteine des Projekts).

Installationsqualifizierung (IQ)
Ziel und Zweck der IQ
Dokumentierter Nachweis, dass die Installation mit den qualifizierten Planungsdokumenten übereinstimmt.

Dienstleistung
Installationskontrolle und Installationsakzeptanz aufgrund der für den Qualifizierungsplan erstellten Checklisten der zu prüfenden Installationskriterien, indem diese nach Abschluss der Montagearbeiten vor Ort mit den installierten Anlagen und Apparaten verglichen werden.

Kalibrierungen
Ziel und Zweck der Kalibrierung von Instrumenten

Abweichungen gegenüber der Sollgrösse eines Messwertes in regelmässigen Intervallen feststellen und dokumentieren (bei vorbeugender IH durch Inspektion).

Dienstleistung
Durchführung von Messungen und Vergleich mit dem für den Qualifizierungsplan erstellten Messstellenverzeichnis und der Liste der Messarten und der eingesetzten Sensoren.

Funktionsqualifizierung (Operationelle Qualifizierung/OO)

Ziel und Zweck der OO

- n Funktioneller Test des Systems während der Inbetriebsetzungsphase nach erfolgter Kalibrierung und Festlegung aller Einstellwerte für Steuerung und Regelung.
- n Hardware und Softwareprüfung.
- n Chemische und physikalische Medienkontrolle.
- n Dokumentierter Nachweis, dass die Anlage oder das System entsprechend den Anforderungen funktioniert.

Dienstleistung
Funktionsprüfungen gemäss Checklisten über die Regel- und Schaltfunktionen des Qualifizierungsplanes und Vergleich mit dem Funktionsbeschrieb.

Leistungsqualifizierung (Performance Qualification/PQ)

Ziel und Zweck der PQ
Überprüfung der Leistung und der gemessenen Istwerte durch Vergleich mit den geforderten Werten aus dem Pflichtenheft, dem Werkvertrag oder dem Mandatsvertrag als ein dokumentierter Nachweis, dass die Leistungen den festgelegten Anforderungen entsprechen.

Dienstleistung
Leistungsüberprüfung gemäss Checkliste der Leistungstests des Qualifizierungsplanes.

Qualifizierungsbericht
Ziel und Zweck des Qualifizierungsberichtes
Erstellen eines dokumentierten Nachweises aus dem ersichtlich ist, dass alle Qualifizierungsarbeiten durchgeführt, die Mängel behoben und allfällige Abweichungen akzeptiert, begründet und dokumentiert sind.

Dienstleistung
Zusammenstellung aller erforderlichen Dokumente, die entsprechend den im Qualifizierungsplan aufgelisteten Grundlagen den Nachweis der Akzeptanzkriterien erbringen und in denen die Resultate der erfolgten Qualifizierung sichtbar und nachvollziehbar

Inhalt des Qualifizierungsplanes

Im Inhaltsverzeichnis ist ersichtlich, welche Themen ein Qualifizierungsplan umfasst.

- | | |
|---|---|
| <p>1. Einleitung
Beschreibung der in die Untersuchung involvierten Anlagen mit Zweck und Funktion.</p> <p>2. Zielsetzung
Zweck und Ziel des Qualifizierungsplanes, Liste der enthaltenen Phasen (DQ, IQ...).</p> <p>3. Dokumentation
Dokumentenliste (Bestellungen, Werkverträge).
Projektspezifische SOP.
Verwaltung der Dokumentation (Revisionsunterlagen, Raumdatenblätter, RI-Schemata, Funktionsbeschreibung, Massblätter, Revisionspläne, Ersatzteilliste, Positionierung, Messprotokolle, Kennlinien, Wartungsanleitungen, Übergabeprotokolle und Mängellisten).
Messstellenverzeichnis.
Energiespezifikation, Medien und Werkstoffe.
Instandhaltung, Logbuch, SIWAKO-Planung.</p> <p>4. Qualitätssicherung
Vorgehen, zugrunde liegende Arbeitsvorschriften (SOP), spezifische Vereinbarungen, Liste der Messarten und der zu kalibrierenden Sensoren.</p> <p>5. Qualifizierungsaktivitäten</p> <p>5.1 Terminplan.</p> <p>5.2 Designqualifizierung (DQ).</p> <p>5.3 Installationsqualifizierung (IQ)
(Zweck der Qualifizierung, Abnahme beim Hersteller, Vorgehen vor Ort, Liste der zu kontrollierenden Kriterien aufgrund der Materialspezifikationen).</p> <p>5.4 Funktionsqualifizierung (OQ) (Vorgehen vor Ort, Liste der zu kontrollierenden Funktionen aufgrund der RI-Schemata und der Funktionsbeschreibungen).</p> <p>5.5 Leistungsqualifizierung (PQ)
(z. B. Filtertest, Kontrolle und</p> | <p>Messung der Luftströme, Raumklassen-test, Recovery-test, Kontrolle der Apparateleistungen, Kontrolle des Reinraums, Leistungstest inklusive Vorgehen und Tabelle der Tests).</p> <p>5.6 Prozess Validierung (PV).</p> <p>5.7 Computervalidierung (CSV).</p> <p>6. Instandhaltung
Ziele, Grundlagen, Ablauf, Intervalle:
6.1 Vorbeugende Instandhaltung und Wartung.
6.2 SIWAKO

(Sicherheit, Wartung und Kontrolle der Betriebseinrichtungen).
6.3 Ersatzteilliste.
6.4 Ausbildungsprogramm für das Instandhaltungspersonal.</p> <p>7. Ausbildung des Betriebspersonals
Personen, Programm, Dokumentationen.</p> <p>8. Dokumentation
Datenbankkriterien, Datenverwaltung und Ablage.</p> <p>9. Qualifizierungsbericht
Ziele, Vorgehen zur Erstellung, Berichtsinhalt.</p> <p>10. Verantwortlichkeiten, Organisation
Liste der Zuständigkeitsbereiche und der verantwortlichen Personen, Projekt-Organigramm.</p> <p>11. Change Control
Vorgehen bei Änderungen, Festlegung der Requalifizierung.</p> <p>12. Unterschriften
Vorgehen.</p> <p>13. Anhang</p> |
|---|---|

Gesundheit vermehrt wegfallen. Dafür werden die Umweltschutzanforderungen aber noch strenger und erfordern noch effizientere Abluft- und Abwasserreinigungsanlagen sowie den Einsatz ökologisch abbaubarer Werkstoffe, die auch für Recyclingverfahren wiederverwendet werden können. Andererseits muss die Energieversorgung mit erneuerbaren Energien und Alternativsystemen ergänzt werden, wobei die Energienutzungswirkungsgrade der Anlagen und Apparate noch stark verbessert werden müssen.

Effizienzsteigerung, Rationalisierung

Effizienzsteigerung der Überwachung
Die rasante Entwicklung der Datenübertragung und Datenverarbeitung in der Informatik und der Kommunikation ermöglicht in Zukunft vermehrt Grafiken und Bilder in nahezu Echtzeit darzustellen, so dass eine übersichtlichere und damit noch effizientere Überwachung möglich wird.

Durch die immer leistungsfähiger werdenden Sensoren werden sogar noch zusätzliche Überwachungsfunktionen möglich.

Simulationen aufgrund von Einzelmessungen und Ausbreitungsmodellen vermitteln gesamtheitliche Informationen über die Raumluftzustände und ermöglichen allfällige Abnormitäten sofort zu erkennen.

Mit der Einführung von ferngesteuerten Robotern und programmierten Prozessabläufen wird das Geschehen in Zukunft vermehrt via Kontrollmonitoren ausserhalb der Reinraumzonen überwacht.

Rationalisierung der Qualitätskontrolle

Infolge der vorher geschilderten technologischen Entwicklungen können sämtliche Sollwerte einprogrammiert und bei Änderungen sofort korrigiert werden. Weil der Vergleich zum Istzustand konstant erfasst wird, kann nach der Realisierung der etwas aufwendigeren Programmierarbeit auf die Durchführung von stets zu wiederholenden systemunabhängigen Messungen verzichtet werden.

Die Kalibrierung der Messeinrichtungen ist jedoch auch zukünftig noch notwendig. Möglicherweise kann man sich dann bei der Qualifizierung auf einzelne Stichproben beschränken, weil alle Messpunktdaten des gesamten Messerfassungssystems bezüglich der Programmierung voneinander abhängen.

Zukünftiges Dienstleistungskonzept,

dargestellt sind.

Zukünftige Entwicklung, Kundennutzen

Problemstellung, zukünftige Marktsituation

In der Schweiz ist der Markt für den Vertrieb von Pharmaprodukten und Produkten der Spezialitätenchemie relativ klein, so dass in Zukunft neue Produktionsbetriebe vermehrt im EG-Raum, in Amerika und in Asien und dabei vor allem in den «Pharma-Entwicklungsländern» erstellt werden.

Deshalb werden in der Schweiz in erster Linie neue Versuchsbetriebe (Pilotplant) eingerichtet. Je nach Anforderung und Aufwand werden hierfür entweder bestehende Anlagen, die den Vorschriften entsprechen und kaum genutzt werden, für neue Versuche umgebaut oder es werden neue Anlagen in kleine-

rem Umfang erstellt, als dies bis heute üblich war.

Die verlangten Dienstleistungen werden sich deshalb in Zukunft vor allem auf Änderungen, Requalifizierungen und GMP-gerechte Instandhaltungen beschränken.

Zukünftige Nutzung der Einrichtungen, Änderung der Anforderungen

Um Kosten zu sparen werden die Einrichtungen in Zukunft vermehrt für den Mehrzweckbetrieb gebaut, so dass für kurzfristige Umstellungen flexible Infrastrukturen verlangt werden.

Dies wiederum erfordert leicht anpassbare Mess-, Steuer- und Regelprozesse. Arbeiten werden zudem vermehrt mit ferngesteuerten oder programmierbaren Robotern betrieben, so dass die Behaglichkeitskriterien für den Menschen und die Massnahmen zum Schutz der

Kundennutzen

Ausgehend von den oben geschilderten zukünftigen Entwicklungen und dem Trend nach Vereinfachung und Reduktion der Schnittstellen hat ein Dienstleistungsangebot nur noch eine Chance, wenn dieses einen gesamtlichen Qualifizierungsservice anbietet, in dem sämtliche Installations- und Funktionsqualifizierungen und sämtliche Messungen enthalten sind.

Um einer derartigen Leistungsanforderung bei einem relativ kleinen Markt zu entsprechen, kommt für derartige Aufträge nur noch eine virtuelle Gebäudetechnikorganisation in Frage. Dies auch deshalb, weil die künftigen Anforderungen die Möglichkeiten einer einzelnen Firma bei weitem übersteigen werden.

Weil der Markt für die Qualifizierung von Reinräumen innerhalb der Schweiz für eine einzelne Firma mit allen erforderlichen Dienstleistungen zu klein ist, müssen die Aktivitäten

auf den europäischen Raum erweitert werden. Damit könnte das Know How auch besser genutzt und vermarktet werden.

Wenn das Betriebsengineering, die Instandhaltung und der Qualifizierungsservice als kombiniertes Dienstleistungsangebot möglich wird, zum Beispiel in Form eines Totalserviceunternehmers oder einer virtuellen Gebäudetechnikorganisation, kann der Kunde von wesentlichen Kostenreduktionen profitieren. Dies insbesondere infolge Reduktion des Aufwandes bei der Qualifizierung und durch die Einsparung von Betriebskosten, weil diverse Arbeitsschritte wie Istaufnahmen, Datenzusammenstellungen, Messkonzepterstellung, Inspektion usw. nur einmal durchgeführt werden müssen und mit diversen Qualifizierungsarbeiten kombiniert werden können.

Literatur:

Beiträge in Fachzeitschriften

- Nutzung des Internet für die Gebäudetechnik, Spektrum^{GT} Nr.1/98, von P.E.Häfliger
 - Virtuelle Organisation im Dienste der Gebäudetechnik mittels Internet, Spektrum^{GT} Nr.3/98, von P.E.Häfliger
- Richtlinien und Empfehlungen
- Reinraumtechnik, interne Unterlagen der Novartis Services AG, Gebäudetechnik (GBT 24), von E. Buser, W. Braun, E. Schieck, T. Wissler und A. Traugott
 - FED STD 209E Airbone Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones, Sept. 92
 - VDI Richtlinien Reinraumtechnik Messtechnik VDI 2083 Blatt 3, Feb. 83
 - VDI 2066, 1955 Staubmessung in strömenden Gasen, gravimetrische Bestimmung der Staubbelastung
 - IES-Recommended Practice-CC-006-84-T «Testing Clean Rooms»
 - IES-Recommended Practice-CC-001-86 «HEPA-Filter»
 - IES-Recommended Practice-CC-007-89 «Testing of ULPA-Filters»
 - DIN 24184 und DIN 24185
 - Eurovent 4/8 (DEHS-(DOP)-Aerosoltest)

