

VEREIN
DEUTSCHER
INGENIEURE

Reinraumtechnik
Biokontaminationskontrolle

VDI 2083

Blatt 18 / Part 18

Cleanroom technology
Biocontamination control

Ausg. deutsch/englisch
Issue German/English

Die deutsche Version dieser Richtlinie ist verbindlich.

The German version of this guideline shall be taken as authoritative. No guarantee can be given with respect to the English translation.

Inhalt	Seite	Contents	Page
Vorbemerkung	2	Preliminary note	2
Einleitung	2	Introduction	2
1 Anwendungsbereich	5	1 Scope	5
2 Normative Verweise	6	2 Normative references	6
3 Begriffe	6	3 Terms and definitions	6
4 Abkürzungen	9	4 Abbreviations	9
5 Hygienegerechte Gestaltung	9	5 Hygienic design	9
5.1 Hygienegerechte Gestaltung von Betriebsmitteln	10	5.1 Hygienic design of equipment	10
5.2 Hygienegerechte Gestaltung von Reinräumen	10	5.2 Hygienic design of cleanrooms	10
5.3 Bewertungsgrundlagen	11	5.3 Basis for evaluation	11
5.4 Eignung von Betriebsmitteln für die verschiedenen GMP-Reinraumklassen	11	5.4 Suitability of equipment for the various GMP grades	11
6 Materialauswahl	12	6 Selection of materials	12
6.1 Materialien	12	6.1 Materials	12
6.2 Materialeigenschaften	13	6.2 Material characteristics	13
7 Reinigung/Desinfektion	15	7 Cleaning/disinfection	15
7.1 Reinigung	15	7.1 Cleaning	15
7.2 Desinfektion	18	7.2 Disinfection	18
8 Biomonitoring von Reinräumen	20	8 Biomonitoring of cleanrooms	20
8.1 Biomonitoring	20	8.1 Biomonitoring	20
8.2 Allgemeines	20	8.2 General	20
8.3 Messverfahren	20	8.3 Measuring methods	23
Anhang Testmethoden	23	Annex Test methods	23
A1 Nachweis der chemischen Beständigkeit von Oberflächen	23	A1 Proof of chemical resistance of surfaces	23
A2 Verfahren zur Beurteilung der Partikelanreicherung	24	A2 Methods for evaluation of particle removal	24
A3 EG-GMP Annex 1	26	A3 EU-GMP Annex 1	26
Schrifttum	28	Bibliography	28

VDI-Gesellschaft Bauen und Gebäudetechnik (GBG)

Fachbereich Technische Gebäudeausrüstung

VDI-Handbuch Reinraumtechnik

Vorbemerkung

Der Inhalt dieser Richtlinie ist entstanden unter Beachtung der Vorgaben und Empfehlungen der Richtlinie VDI 1000.

Alle Rechte, insbesondere das des Nachdrucks, der Fotokopie, der elektronischen Verwendung und der Übersetzung, jeweils auszugsweise oder vollständig, sind vorbehalten.

Die Nutzung dieser VDI-Richtlinie ist unter Wahrung des Urheberrechts und unter Beachtung der Lizenzbedingungen (www.vdi-richtlinien.de), die in den VDI-Merkblättern geregelt sind, möglich.

Allen, die ehrenamtlich an der Erarbeitung dieser VDI-Richtlinie mitgewirkt haben, sei gedankt.

Eine Liste der aktuell verfügbaren Blätter dieser Richtlinienreihe ist im Internet abrufbar unter www.vdi.de/2083.

Einleitung

Diese Richtlinie gibt Hinweise zum Planen, Erzeugen, Erhalten, Wiederherstellen und Nachweisen der erforderlichen hygienischen Produktionsumgebung sowie der raumlufttechnischen Komponenten in reinen und hygienekritischen Bereichen nach VDI 2083 Blatt 1 bzw. DIN EN ISO 14644-1.

Anforderungen, Verfahren und Nachweismethoden sind stark abhängig von der reinraumtechnischen Aufgabenstellung (Produktschutz, Arbeitsschutz) und vom zulässigen Verunreinigungsniveau bzw. von der erforderlichen Luftreinheitsklasse. Das Endziel aller reinraumtechnischen Maßnahmen ist das Erreichen einer festgelegten Produktqualität.

Ziel dieser VDI-Richtlinie ist eine standardisierte Vorgehensweise zur Qualifizierung von Betriebsmitteln und raumlufttechnischen Komponenten hinsichtlich ihrer Reinheitstauglichkeit für hygienekritische Prozesse. Die hier beschriebenen Prinzipien sollen zur Anwendung angemessener Hygienepraktiken beitragen.

In hygienekritischen Bereichen werden Hygieneverfahren oder Verfahren zur Biokontaminationskontrolle eingesetzt, um sichere Produkte von gleich bleibender Qualität zu erzeugen. Dazu gehört auch der Einsatz von entsprechender Reinraumtechnik.

Mikrobiologische Kontamination hat ihre Ursache meist in Verunreinigungen von produktberührenden Teilen der Produktionsumgebung und einer keimbelasteten Luft (Prozessluft und Umgebungsluft). Keimherde an unzureichend gereinigten Stellen, in Ecken und Vertiefungen stellen zusammen mit eingeschleppten Mikroorganismen (Kleidung, Zuluft usw.)

Preliminary note

The content of this guideline has been developed in strict accordance with the requirements and recommendations of the guideline VDI 1000.

All rights are reserved, including those of reprinting, reproduction (photocopying, micro copying), storage in data processing systems and translation, either of the full text or of extracts.

The use of this guideline without infringement of copyright is permitted subject to the licensing conditions specified in the VDI Notices (www.vdi-richtlinien.de).

We wish to express our gratitude to all honorary contributors to this guideline.

A catalogue of all available parts of this series of guidelines can be accessed on the internet at www.vdi.de/2083.

Introduction

This guideline offers guidance on planning, creating, maintaining, restoring and validating the required hygienic production environment and the air-handling components in clean environments and environments where hygiene is critical, as specified in VDI 2083 Part 1 and DIN EN ISO 14644-1.

Requirements, techniques and validation methods strongly depend on the contamination-control task at hand (protection of product, health and safety) and on the permissible level of contamination or the air cleanliness class required. Eventually, all measures for contamination control aim to achieve a specified product quality.

This VDI guideline aims to provide a standard procedure for qualifying equipment and air-handling components with regard to their compatibility with the cleanliness required for processes where hygiene is critical. The principles described here are intended to contribute to applying adequate hygiene practices.

In processes where hygiene is critical, hygiene techniques or techniques for biocontamination control are used to manufacture safe products with a constant quality. This includes the use of appropriate contamination control.

Microbial contamination is mostly caused by contamination of parts of the production environment which are in contact with the product and by germ-laden air (process air and ambient air). Deposits of germs in insufficiently cleaned places, in corners and recesses, together with microorganisms carried into the production environment (on clothing, borne by

die größte Gefahrenquelle dar. Diese gilt es zu kontrollieren oder vorzugsweise sogar zu vermeiden. Eine geeignete Werkstoffauswahl, geeignetes hygienegerechtes Design der Anlagen und Produktionsumgebungen, sachgerecht durchgeführte Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen und ein entsprechendes Biomonitoring sind für die Kontrolle der Produktion Umgebung unabdingbar.

Im Sinne dieser Quellenbetrachtung stellen Vermeidungsstrategien wirksame Maßnahmen dar, um die Konzentrationen mikrobiologischer Kontamination von Produkten unter den Grenzen zu halten, ab denen sie eine schädigende Wirkung auf den Prozess und das Produkt haben.

Der Reinraum für hygienekritische Produktionsprozesse unterscheidet sich wesentlich von anderen Reinraumanwendungen nur hinsichtlich des darin verarbeiteten Produkts und der Gefahr seiner mikrobiologischer Kontamination. Dem Risiko einer mikrobiologischen Kontamination wird durch entsprechende Reinraumkonzepte, Reinigungs-, Desinfektions- und Sterilisationschritte, Kontrollmechanismen und durch erhöhte hygienische Maßnahmen begegnet. Ebenfalls kann der Erhalt einer gezielt dotierten Umgebung für die Produktion notwendig sein. Folgende Gesichtspunkte gilt es zu beachten:

- Reinraumplanung
 - Auswahl von Standorten mit möglichst niedriger mikrobiologischer Belastung
 - Ausrichtung der Ansaugrichtung von Außenluftanlagen, sodass die möglichen äußeren Quellen mikrobiologischer Belastung (Kompostieranlagen, Abluft von Klimaanlage usw.) unter Berücksichtigung der Hauptwindrichtung keine oder lediglich geringen Einflüsse haben
 - Verwendung geeigneter Filter und Anlagen zur Filtration der Zuluft und Schaffung einer kontrollierten Reinraumumgebung
 - lufttechnische Trennung von Reinraumbereichen mit hohen hygienischen Anforderungen von Bereichen mit niedriger hygienischer Relevanz (Minimierung des Risikos von Kreuzkontamination)
 - hygienegerechtes Design und verwendete Werkstoffe
 - Verwendung reinraumtauglicher Werkstoffe in Bezug auf optimierte Reinigbarkeit und Desinfizierbarkeit (Oberflächenrauheit, chemische Beständigkeit, Verstoffwechselbarkeit usw.)
 - Reinigung und Desinfektion
 - Verwendung geeigneter Reinigungs- und Desinfektionsmittel, die möglichst rückstandsfrei angewendet werden können
- supply air, etc.), are the major hazard sources. Such contamination is to be controlled or, preferably, avoided. A suitable choice of materials, appropriate hygienic design of the installations and product environments, properly executed cleaning and disinfection measures and suitable biomonitoring are prerequisites to controlling the product environment.
- In the context of such consideration of sources, strategies for avoidance are effective measures to keep the concentrations of microbial contamination of products below the limits from where they would affect the process or the product.
- A cleanroom for production processes where hygiene is critical is essentially different from other cleanroom applications only where the product being processed and its risk of microbial contamination are concerned. The risk of microbial contamination is countered by means of adequate cleanroom concepts, cleaning, disinfection and sterilization steps, control mechanisms and increased hygiene measures. Maintaining a controlled doting of the environment may also be vital to production. The following aspects are to be considered:
- cleanroom planning
 - selection of sites with the lowest possible microbial contamination
 - orientation of the outdoor-air intakes in such a way that, taking into account the prevailing wind direction, any external sources of microbial contamination (such as compost facilities, exhaust air from air-conditioning systems, etc.) are ineffective or have but small effects
 - use of appropriate filters and systems for filtering the supply air and creating a controlled clean environment
 - separation, in terms of air handling, between controlled environments with strict hygiene requirements and areas of low hygiene relevance (minimization of the risk of cross-contamination)
 - hygienic design and materials used
 - use of cleanroom-compliant materials for optimized cleanability and disinfectability (surface roughness, chemical resistance, metabolization, etc.)
 - cleaning and disinfection
 - use of appropriate cleaning agents and disinfectants, which are to allow application with the least possible residue

- Einhaltung eines in verschiedenen technischen Regelwerken (z.B. EHEDG-Richtlinien) vorgeschriebenen hygienegerechten Designs von Maschinen, Anlagen und Umgebung
- Biomonitoring
 - Zur Beurteilung der Reinraumbedingungen ist die Partikelmessung als alleinige Messung bei hygienekritischen Anwendungen nicht geeignet.
 - Die regelmäßige Überprüfung der mikrobiologischen Luft- und Oberflächenreinheit in den jeweiligen Produktionsumgebungen und präventive Maßnahmen zur Senkung des Risikos mikrobiologischer Kontaminationen sind notwendig.
- Notwendigkeiten beim Betrieb eines Reinraums
 - Bedienungs- und Wartungsvorschriften für Prozesse unter Reinraumbedingungen, die der Möglichkeit der periodischen oder ungewollten Freisetzung von Mikroorganismen Rechnung tragen
 - Hilfsmittel zur Durchführung von Wartungsarbeiten, die es erlauben, die jeweiligen Arbeiten ohne Freisetzung von mikrobiologischen Kontaminationen durchzuführen, und die Auswirkungen von kontaminiertem Verbrauchsmaterial auf die Reinraumumgebung verhindern
 - Schulung von Bedienungs- und Wartungspersonal hinsichtlich der Auswirkungen benachbarter Prozesse sowie Schulung präventiver Maßnahmen zur Verhinderung der Freisetzung
 - Die in den Reinraum eingebrachten Packmittel und Packhilfsmittel dürfen kein Kontaminationsrisiko beinhalten.
 - Die mit dem Betrieb der Anlage verbundenen Risiken sind zu ermitteln (z.B. mittels HACCP oder FMEA).
 - Maßnahmen müssen ergriffen werden, diese Risiken auf ein akzeptables Minimum zu reduzieren.
 - Die Wirksamkeit der Maßnahmen ist in regelmäßigen, geplanten und zulässigen Intervallen zu überprüfen.
 - Gegebenenfalls sind Korrekturmaßnahmen umzusetzen. Ihre Wirksamkeit ist zu überprüfen.
- observing a hygienic design as specified in various technical rules (such as EHEDG Guidelines) for machinery, installations and environment
- biomonitoring
 - Particle measurements alone are not sufficient for evaluating the cleanroom conditions in applications where hygiene is critical.
 - Regular scheduled checks of the microbial cleanliness of air and surfaces in the production environments in question and preventive measures for reducing the risk of microbial contamination are required.
- necessities in cleanroom operation
 - operating and maintenance instructions for processes under cleanroom conditions, taking into account the possibility of a periodic or unintentional release of microorganisms
 - maintenance tools allowing to perform the respective works without emitting microbial contamination and to prevent the effects of contaminated consumables on the controlled environment
 - training of operating and maintenance personnel with regard to the effects on neighbouring processes and training in preventive measures serving to bar the release
 - Packagings and packaging aids must not involve a contamination risk.
 - The risks associated with operating the installation shall be determined (using, e.g., HACCP or FMEA).
 - Action shall be taken to reduce these risks to an acceptable minimum.
 - The effectiveness of such measures must be subject to verification at regular, scheduled and permissible intervals.
 - Corrective action shall be taken, if necessary, and its effectiveness shall be verified.

Beispiele für Industriezweige, in denen diese Richtlinie Anwendung finden kann, sind:

- Pharmazie und Biotechnologie
- Medizin und Medizintechnik
- Nahrungs- und Genussmittelindustrie
- Kosmetikindustrie
- pharmaceutical and biotechnological industries
- health care and medical engineering
- food and luxury goods industries
- cosmetics industry

The following are examples of branches of industry where this guideline can be used:

1 Anwendungsbereich

Mikrobiologische Kontaminationen der Oberflächen und der Luft (auch der Reinraumluft) im Sinne dieser Richtlinie sind alle vermehrungsfähigen Mikroorganismen (Bakterien, Bakteriensporen, Pilze, Pilzsporen) die in der Lage sind, Produkte durch ihre Besiedelung und Vermehrung zu schädigen. Nicht eingeschlossen sind organische Zellfragmente und Stoffwechselprodukte biotischer Herkunft.

Die vorliegende Richtlinie beschreibt Ursprünge und mögliche Folgen mikrobiologischer Kontamination in der Luft und auf Oberflächen von Reinräumen und ihren Betriebsmitteln, ihre Detektion, Quantifizierung, Vermeidung, Verminderung und Kontrolle (Beherrschung von Biokontamination). Sie bezieht die Auswirkungen mikrobiologischer Kontamination auf die in Reinräumen befindlichen Menschen, auf gefertigte oder gelagerte Rohstoffe und Produkte sowie Hilfsmittel mit ein. Die Richtlinie legt allgemeine Grundsätze zur Behandlung, Handhabung, Vermeidung und Verminderung mikrobiologischer Kontamination in Reinräumen fest. Diese Grundsätze basieren auf den Leistungsmerkmalen bekannter und verfügbarer technischer Lösungen sowie auf den ökonomischen Merkmalen dieser Lösungen.

Ziel der Richtlinie ist es, dem Betreiber von hygienischen Produktionsprozessen unter Reinraumbedingungen Entscheidungshilfen für die Etablierung optimierter Kontrollkonzepte gegen mikrobiologische Kontamination nach dem Stand der Technik zu geben.

Außer durch Luft können mikrobiologische Kontaminationen auch durch andere Medien erfolgen, insbesondere Wasser, wässrige Lösungen, weitere Prozessflüssigkeiten und Prozessgase. Einflüsse der mikrobiologischen Kontamination durch diese Prozessmedien haben Auswirkungen in allen genannten produzierenden Industrien, insbesondere im Bereich der Nahrungs- und Genussmittel, der Pharmazie, Gentechnik und Medizintechnik.

Prozessmedien sind nicht Bestandteil dieser Richtlinie und bedürfen einer gesonderten Betrachtung.

Der Anwendungsbereich der Richtlinie umfasst alle Reinraumbereiche, das heißt neben Produktionsbereichen auch Lagerbereiche, in denen Produkte und Prozesse mit mikrobiologischer Kontamination in Berührung kommen können.

Unter bestimmten Bedingungen besteht die Möglichkeit, dass die zuständigen Aufsichtsbehörden ergänzende Regelungen oder Einschränkungen auferlegen.

1 Scope

Microbial contaminants on surfaces and in the air (including cleanroom air), as addressed by this guideline, include all microorganisms capable of proliferation (bacteria and their spores, fungi and their spores) and capable of having harmful effects on products by their settling and proliferating on them. Organic cell fragments and metabolic products of biotic origin are not included.

This guideline describes origins and possible consequences of microbial contamination in air and on surfaces of cleanrooms and their equipment, and its detection, quantitative analysis, avoidance, reduction and control (biocontamination control). It gives consideration to the effects of microbial contamination on humans in cleanrooms, on raw materials and products produced or stored in cleanrooms and on auxiliary materials. The guideline specifies general principles for treating, handling, avoiding and reducing microbial contamination in cleanrooms. These principles are based on the performance characteristics of known and available technical solutions as well as on the economic features of these solutions.

The guideline aims to aid the operator of clean production processes where hygiene is critical in decisions for establishing optimized concepts for microbial contamination control in accordance with the state of the art.

Microbial contaminants may be transferred by air as well as by other media; these include, in particular, water, aqueous solutions, further process liquids and process gases. The effects of microbial contaminations by these process media affect all producing industries listed above, especially the food and luxury goods, pharmaceutical, genetic- and medical-engineering industries.

Process media are not covered by this guideline and require separate consideration.

The scope of this guideline covers all types of controlled environments, i.e., in addition to production areas, it also includes storage areas where products and processes may come into contact with microbial contamination.

Under certain conditions, the competent supervisory authorities can impose additional stipulations or limitations.

Als Reinnräume im Sinne der Richtlinie gelten z.B.:

- Gebäude und Gebäudeteile mit aktiven oder passiven technischen Einrichtungen, die geeignet sind, kontrollierte Bedingungen mit Hinblick auf die Merkmale thermodynamischer Luftzustände, auf den Gehalt an Luftinhaltsstoffen und auf die Kontamination von Medien, Oberflächen und Produkten herbeizuführen
- kleinräumige Umgebungen und Räume im Sinne einer Reinheitskaskade, etwa Produktionszellen (Mini-Environments/Isolatoren/RABS und andere Barriersysteme, siehe auch VDI 2083 Blatt 16.1) oder Lagerbehälter

Cleanrooms as defined by this guideline are, e.g.:

- buildings or parts of buildings with active or passive technical installations suitable to establish controlled conditions in terms of the characteristics of thermodynamic air conditions, the content of airborne substances and the contamination of media, surfaces and products
- small-volume environments and spaces within a cleanliness cascade as, e.g., in production cells (mini-environments/isolators/RABS and other barrier systems, see also VDI 2083 Part 16.1) and storage vessels