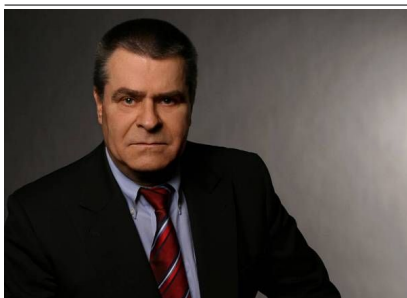




Bestimmung der Reinheitsklasse in einem Heißluft-Sterilisationstunnel

Dohm Pharmaceutical Engineering

Autor



Dr.-Ing. Wolf Ziemer

info@dphe.de

Juni 2008; 1 Auflage

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung des Reports außerhalb der Grenzen der Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung und Bearbeitung in Datenverarbeitungsanlagen.

Ein Warenzeichen kann urheberrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Warenzeichen fehlt.

Einleitung

1 Einleitung

1.1 Aufgabenstellung

Im Rahmen der Qualifizierung (OQ) sollte die Integrität der HEPA Filter der Filterklasse H 13 und die Reinheitsklasse in einem Heißluft-Sterilisationstunnel im kalten Zustand (23°C) gemessen werden.

Es handelt sich dabei um einen Heißluft-Sterilisationstunnel für die Sterilisierung und Depyrogenisierung von Vials.

In diesem Report soll nun die Frage diskutiert werden, ob es erforderlich und sinnvoll ist, die Reinheitsklasse auch *in operation*, also im heißen Zustand (240°C) nachzuweisen. Die Reinheit im Tunnel hängt im wesentlichen von dem Rückhaltevermögen der Filter und der Güte der Probenahme im heißen Zustand ab:

1. Wie verhält sich ein HEPA Filter bei höheren Temperaturen?
2. Welchen Einfluß übt die höhere Temperatur auf die Probenahme aus?

1.2 Begriffe

1.2.1 Definition: *at rest (kalt)*

Die Reinheitsklassen werden im Annex 1, EG-Leitfaden für zwei Betriebszustände definiert: *at rest* und *in operation*.

Für den Nachweis der Reinheitsklasse in einem Heißluft-Sterilisationstunnel bedeutet der Betriebszustand *at rest* aus unserem Verständnis eine Prüfung im kalten Zustand, d.h. es befinden sich keine Vials auf dem laufenden Transportband, die Ventilatoren für die Luftversorgung des Tunnels laufen, aber die Heizung für den Heizteil ist abgeschaltet.

1.2.2 Definition: *in operation (heiß)*

Für den Nachweis der Reinheitsklasse in einem Heißluft-Sterilisationstunnel bedeutet der Betriebszustand *in operation* aus unserem Verständnis eine Prüfung im heißen Zustand, d.h. es befinden sich keine Vials auf dem laufenden Transportband, die Ventilatoren für die Luftversorgung des Tunnels laufen und die Heizung ist für den Heizteil eingeschaltet.

1.3 Ziel

Das Ziel dieses Berichtes besteht darin, den Nachweis darüber zu führen, dass die Reinheitsklasse im Heißluft-Sterilisationstunnel im Betriebszustand *at rest (kalt)* gemessen werden sollte. Dafür sprechen zwei Gründe:

1. Der Abscheidegrad der HEPA Filter steigt bei höheren Temperaturen und verbessert dadurch die Reinheitsklasse.
2. Bei höheren Temperaturen nimmt auch die Abscheidung der Aerosolteilchen im Ansaugsystem des Partikelzählers aufgrund der verstärkten Thermophorese zu. Dadurch ist der Nachweis der Reinheitsklasse im Betriebszustand *in operation (heiß)* mit größeren Messunsicherheiten behaftet als im kalten Zustand.

Filtercharakteristik

2 Filtercharakteristik

2.1 Penetrationskurve und MPPS

Unter der Filtercharakteristik versteht man den Funktionsverlauf der Penetration in Abhängigkeit von der Partikelgröße. Kleine Aerosolteilchen werden aufgrund der BROWNSchen Bewegung (EINSTEINSche Diffusion) abgeschieden, große Teilchen werden aufgrund des sog. Sperrreffektes und ihrer Trägheit abgeschieden. Aerosolteilchen, die bereits zu groß sind, um noch wirksam durch Diffusion abgeschieden zu werden, aber nicht groß genug sind, um wirksam durch Trägheitseffekte abgeschieden zu werden, weisen den größten Durchgang auf, MPPS genannt: *Most Penetrating Particle Size* oder Partikelgröße maximaler Penetration.

2.2 MPPS-Prüfung

Die Penetrationskurve sieht aus wie eine umgekehrt liegende Parabel und besitzt ein ausgeprägtes Maximum im MPPS. Genau an dieser Stelle wird nach DIN EN 1822 das Filter geprüft und klassifiziert. Die Lage des MPPS hängt von weiteren Parametergrößen des Filtermediums ab, z.B.:

- mittlere Faservolumendichte oder Packungsdichte
- Blattdicke des Filtermediums (*caliper*)
- Faserdurchmesser bzw. Fasergrößenverteilung
- Anströmgeschwindigkeit zum planen Filtermedium
- Temperatur der Luft (Dispersionsmedium)
- Umgebungsdruck

2.3 Berechnung der Penetration

Seit mehr als 70 Jahren wird die Filtertheorie kontinuierlich ausgebaut. Unter Filtertheorie wird die mathematisch-physikalische Theorie der Filtration von Aerosolen in Faserfiltermedien verstanden. Mit Hilfe geeigneter Struktur- und Strömungsmodellen kann der Abscheidegrad bzw. die Penetration der Aerosolteilchen in Faserfiltermedien berechnet und der Einfluß der o.g. Parameter untersucht werden. Das von uns benutzte Filtermodell ist in den 1970-er Jahren von FUCHS, STECHKINA und KIRSCH [1] entwickelt worden und wird nachfolgend FSK-Modell genannt.

2.4 HEPA-Filter H 13

2.4.1 Technische Daten

Im Heizteil eines Heißluft-Sterilisationstunnels wurde hier beispielweise ein H 13 Filter der Fa. Camfil angenommen, Modell bzw. Filterbezeichnung: 1FRKV-725-1W. Solche temperaturbeständigen HEPA-Filter sind meist nur in der Qualität H 13 erhältlich. Das Filtermedium besteht meist aus Quarzglasfasern ohne Bindemittel, das bei den hohen Temperaturen ohnehin verdampfen würde. Zur Versteifung der Konstruktion und Separation der Plisseefalten werden gewellte Metallseparatoren verwendet, die beständig gegen die hohen Temperaturen sind.

Die folgenden technischen Daten wurden aus dem Camfil-Prospekt (Absolute 1FRK) bzw. dem Filtertestbericht entnommen:

- Abmessungen $B \times H \times T$: $610 \times 457 \times 292$ jeweils in mm und als Außenmaße des Filterrahmens
- Filterfläche A_F : $16,4 \text{ m}^2$
- Volumenstrom, nominal \dot{V}_{nom} : 1500 bzw. $1420 \text{ m}^3/\text{h}$

Nachweis der RHKlasse

- Druckdifferenz: 250 Pa
- Geschwindigkeit zum planen Filtermedium:

$$U_0 = \frac{\dot{V}_{nom}}{A_F}$$

$$U_0 = \frac{1420 \dots 1500 \text{ [m}^3/\text{h]}}{\frac{3600 \text{ [s/h]}}{16,4 \text{ [m}^2]}}$$

$$U_0 \simeq 2,5 \text{ cm/s}$$

2.4.2 Ergebnis

Bei normaler Umgebungstemperatur von 23°C wird die Filtercharakteristik für das H 13 Filter ausgedrückt durch einen Abscheidegrad von 99,95 % im MPPS bzw. eine maximale Penetration (P_{max}) von 0,05 % bzw. absolut 5×10^{-4} im MPPS:

$$\begin{aligned} P_{max} &= 5,00 \times 10^{-4} & (1) \\ \text{MPPS} &= 0,133 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Bei einer Temperatur von 240°C steigt der Abscheidegrad bzw. sinkt die Penetration aufgrund der verbesserten Diffusionsabscheidung und daraus erhält man nach dem FSK-Modell die folgende Filtercharakteristik:

$$\begin{aligned} P_{max} &= 7,63 \times 10^{-5} & (2) \\ \text{MPPS} &= 0,158 \mu\text{m} \end{aligned}$$

Wie man sieht, verringert sich die Penetration bei 240°C gegenüber der Penetration bei 23 °C um den Faktor 6. Die Angaben über den MPPS bei 0,3 μm in den Filtertestberichten der Camfil können nicht korrekt sein. Der berechnete MPPS liegt bei 0,133 bis 0,158 μm .

3 Nachweis der RHKlasse

3.1 Messung im Raum

Der Nachweis der Reinheitsklasse erfolgt nach der Methode, die in der ISO 14644-1 beschrieben ist. Man benutzt einen Optischen Partikelzähler (kurz OPZ), mit dem die Partikelanzahlkonzentration in den Reinräumen gemessen wird. Diese Messung erfolgt bei den üblichen Umgebungstemperaturen. Auch sind alle Orte, an denen man die Reinheitsklassen nachzuweisen hat, einfach zugänglich, so daß keine Ansaugsysteme in Form von Ansaugschläuchen erforderlich sind.

3.2 Messung im kalten Tunnel

Die Besonderheiten, die beim Nachweis der Reinheitsklasse in einem Heißluft-Sterilisationstunnel zu beachten sind, bestehen darin, dass nunmehr ein Ansaugsystem erforderlich wird. Um die entfernteren Orte im Tunnel zu erreichen, braucht man einen Ansaugschlauch mit einer Länge von mehr als 3 m. Üblicherweise benutzt man zur Verbindung der isokinetischen Ansaugsonde mit dem Partikelzähler einen sog. Getränkeschlauch (Bev-A-Line), der im Innern sehr glatt und elektro-statisch ableitfähig ist, um eine Abscheidung der Aerosolteilchen aufgrund elektrischer Ladung zu vermeiden, oder wenigstens zu minimieren. Dennoch kann man eine Abscheidung der Teilchen nicht vermeiden. Im Schlauch herrscht eine turbulente Rohrströmung und die Turbulenz verursacht eine turbulente Querbewegung und eine Trägheitsabscheidung der Teilchen an die Rohrinneoberfläche.

Für Teilchen der Größe 0,5 μm ist diese Abscheidung vernachlässigbar, für die der Größe 5 μm allerdings erheblich je länger der Schlauch ist. Dadurch entsteht eine Messunsicherheit, denn es können ja nur die Teilchen gezählt werden, die das Sichtvolumen (*view volume*) des Partikelzählers auch erreichen.

Zusammenfassung

3.3 Messung im heißen Tunnel

Wenn die Anforderung gestellt wird, die Reinheitsklasse im Heizbetrieb zu messen, also *in operation*, muss das Ansaugsystem verändert werden. Wegen der hohen Temperaturen muss ein Ansaugrohr aus Edelstahl genommen werden, das mit einer Mantelkühlung versehen ist. Die Kühlung der Probenahmeluft dient zum Schutz des Partikelzählers. Bei einer Temperatur von 240°C würden alle optischen und elektronischen Bauteile im OPZ zerstört.

Durch die Kühlung entsteht ein Temperaturgradient, d.h. die Temperatur der Probenahmeluft in unmittelbarer Nähe zur inneren Wandoberfläche des Probenahmerohres ist deutlich höher als die der Wandoberfläche selbst. Dieser Temperaturgradient verursacht eine Thermodiffusion, auch Thermophorese genannt, und treibt die Teilchen an die kalte Rohroberfläche. Die Abscheidung der Teilchen wird verstärkt.

4 Zusammenfassung

1. Es gibt keine dezidierte regulatorische Anforderung, die einen Nachweis der Reinheitsklasse im heißen Zustand für Heißluftsterilisatoren (o.ä.) empfiehlt oder vorschreibt.
2. Ein Nachweis der Reinheitsklasse im Heißlufttunnel *in operation* bringt keinen Vorteil, weil der Abscheidegrad der HEPA-Filter bei höheren Temperaturen ansteigt und die Reinheitsklasse besser wird bzw. dadurch die Partikelanzahlkonzentration im Tunnel sinkt.
3. Durch die Kühlung des Probenahmesystems, die bei einem Nachweis *in operation (heiß)* zum Schutz des Partikelzählers erforderlich wird, ist mit einem erheblichen Partikelverlust aufgrund der Thermodiffusion zu rechnen. Teilchen, die den OPZ nicht erreichen, können nicht gezählt werden und stellen eine große Messunsicherheit dar bzw. stellen

den Nachweis der Reinheitsklasse überhaupt in Frage.

4. Der Nachweis der Reinheitsklasse *at rest (kalt)* stellt die strengere Prüfung dar und ist deshalb zu empfehlen.

Literaturverzeichnis

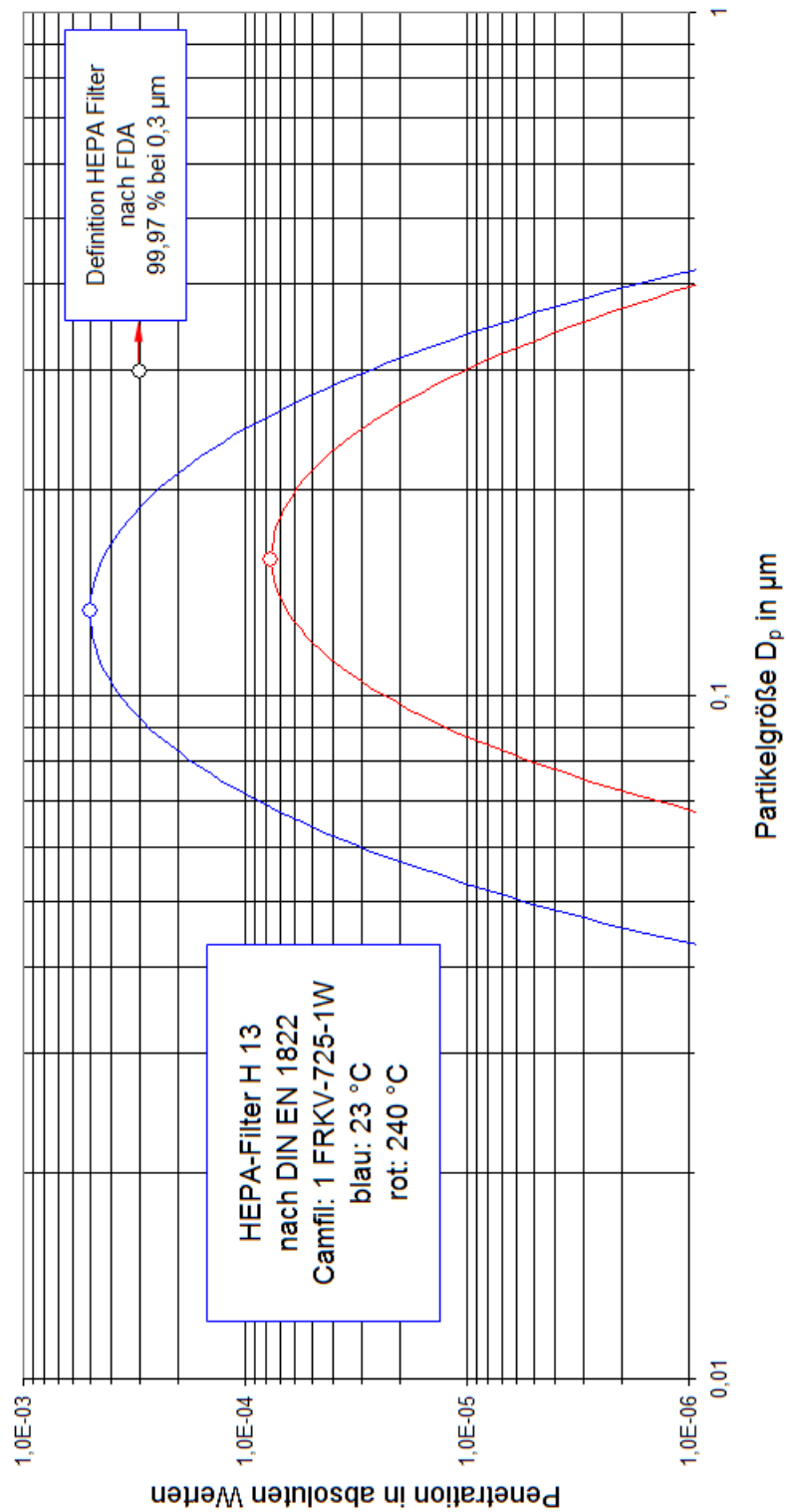
- [1] KIRSCH, A. A. and STECHKINA, I. B.: *The Theory of Aerosol Filtration with Fibrous Filters*, Chapter 4, pp.:165-256, in *Fundamentals of Aerosol Science*, ed. D. T. SHAW, John Wiley & Sons, New York, 1978

Impressum

Dohm Pharmaceutical Engineering
Machandelweg 7
14052 Berlin
email: info@dphe.de

Anhang

Filtercharakteristik am Beispiel eines Heißluft-Sterilisationstunnels



Unser Leistungsspektrum



CONSULTING
ENGINEERING

KONZEPTE
BAULEITUNG
ABNAHMEN

QUALIFIZIERUNGEN

ANLAGEN
HVAC
REINSTMEDIEN

AKKREDITIERTER PRÜFDIENST

REINRAUMQUALIFIZIERUNG
SATTDAMPFPRÜFUNGEN NACH DIN 285
DRUCKGASANALYTIK
KALIBRIERUNG

VALIDIERUNGEN

PROZESS
REINIGUNG
OPTIMIERUNG

TROUBLE SHOOTING

RISIKOANALYSEN
STATISTISCHE VERSUCHSPLANUNG
PROZESSANALYSEN

SCHULUNGEN

DOHM Pharmaceutical Engineering

Machandelweg 7
D-14052 Berlin
Germany

Knollstraße 50
D-67061 Ludwigshafen
Germany

Parkstraße 46
D-61476 Kronberg
Germany

Tel.: +49-30-300 964-0
Fax: +49-30-300 964-29
E-Mail: info@dphe.de

+49-621-589 1554
+49-621-566 4263

+49-6173-325 12-61
+49-6173-325 12-41
www.dphe.de