



Kontaminations- freie Sterilitätstests

VHP Schleuse mit
H₂O₂-Begasung
© CARLO ERBA Reagents GmbH

**Zeitsparende und wirtschaftliche
Durchführung mittels H₂O₂-Begasung**



Sebastian Lamprecht

Die Dekontamination durch H₂O₂-Begasung in Isolatoren hat sich als technischer Standard etabliert. Unter den üblichen Begasungsverfahren zeigt das Nebelverfahren in der Praxis große Vorteile für Sterilitätstests in der Pharmaindustrie.

Im Bereich der Medikamentenfertigung und Produktionsüberwachung gelten besonders strenge hygienische Maßstäbe. Daher liegt großes Augenmerk auf den Sterilitätstests für medizinische Produkte, mit denen die Produktqualität regelmäßig durch Stichproben überprüft wird. Daraus ergibt sich zwingend, dass auch die Testumgebung steril sein muss, um Kontamination mit Partikeln und Mikroorganismen oder Kreuzkontamination mit anderen Messreihen zu vermeiden.

Sterilitätstests werden daher in Isolatoren durchgeführt, die als Überdruckkammern der Reinraumklasse A (ISO 5) konzipiert sind. Die

umgebende Raumluft — typischerweise ein Reinraum D (ISO 8) — wird vom Belüftungssystem des Isolators angesaugt, über Schwebstofffilter auf Reinraumklasse A gebracht und für maximalen Produktschutz unidirektional durch den Nutzraum geführt. Permanente Partikelzählung und Luftüberwachung im Isolator gewährleisten dabei eine saubere Arbeitsumgebung.

Biodekontamination mit H₂O₂

Vor den Tests erfolgt die nötige Biodekontamination möglicher Mikroorganismen auf den Oberflächen von Produktbehältern sowie der Test-

ausstattung. Dabei lassen sich sowohl einzelne Arbeitsbereiche separat, wie z. B. Schleusen, als auch der gesamte Innenraum behandeln. Dafür gilt die H₂O₂-Begasung als aktueller und künftiger Standard und es stehen zwei unterschiedliche Methoden zur Verfügung:

- Trockenverfahren
- Nebelverfahren

Deutliche Verfahrensunterschiede

Beim Trockenverfahren wird gasförmiges Wasserstoffperoxid erzeugt und in die Isolatoratmosphäre eingebracht. Beim Nebelverfahren wird

?

entweder eine konzentrierte H_2O_2 -Lösung auf einer heißen Platte verdampft und in den Kammern verteilt — auch VHP-Technologie (vaporized hydrogen peroxide) genannt. Oder die Lösung wird mittels Sprühtechnik direkt und sehr fein über spezielle Düsen in der Kammer verteilt. In beiden Fällen bildet sich ein mikrobiologisch wirksamer Film auf den Oberflächen, der als Mikrokondensation bezeichnet wird.

In der Praxis zeigen sich Unterschiede, die sich direkt auf Prozesskosten und Einsatzbreite auswirken. Beim Trockenverfahren herrschen im Arbeitsraum Temperaturen von $40^\circ\text{--}60^\circ\text{C}$, sodass die Einsatzmöglichkeiten auf temperaturunempfindliche Produkte beschränkt sind. Für einen wirksamen Prozess ist eine Luftfeuchte unter 30 % notwendig, wodurch zusätzlich ein Arbeitsschritt zur Entfeuchtung nötig wird. Ein weiterer Aspekt ist die Kondensation des H_2O_2 auf Metall- oder Glasoberflächen der Isolatoren. Deren Wände müssen daher oft mit Heizschleifen ausgerüstet werden, was erhöhte Betriebskosten zur Folge hat.

„Wie lange dauert das?“

Die zentrale Rolle für Anwender spielt der Zeitfaktor, der den größten Einfluss auf Prozesskosten, Effizienz und Anlagenerfügbarkeit hat. Beim umfangreichen Zyklus „Beladung — H_2O_2 -Erzeugung und Konzentrationsaufbau — Dekontamination — Sterilitätstest — Belüftung — Ausschleusen“ sind die Wartezeiten für den Konzentrationsaufbau, die Dekontamination sowie die Belüftung die zeitbestimmenden Phasen. Da solch ein Zyklus nicht nur routinemäßig über Nacht, sondern auch vor jeder Produkteinschleusung und gemäß prozessbedingten Vorgaben notwendig wird, ist ein

Tabelle 1: Im direkten Vergleich ergeben sich deutliche Zeitvorteile beim Nebelverfahren gegenüber dem Trockenverfahren bei einer Kammergröße von 1 m^3 . Bei gleicher Kammergröße halbiert sich die Belüftungsdauer und gesamthaft ist nur rund ein Drittel der Zeit nötig.

	Zykluszeiten (Min)	
	Trockenverfahren	Nebelverfahren (Sprühtechnik)
Entfeuchten	10	-
H_2O_2 erzeugen / Konzentration aufbauen	30	2
Haltephase / Dekontamination	30	10
Belüftung	20	25
Gesamtdauer	90	37

schneller Zyklus bei gleichbleibend zuverlässiger Dekontaminationsleistung Grundlage einer effizienten Zeitplanung im Prüflabor.

Unter den Begasungsverfahren zeigt das Nebelverfahren mittels Sprühtechnik deutliche Vorteile, weshalb Carlo Erba Reagents bei ihren Isolatoren ausschließlich auf diesen Prozess setzt. Den größten Einfluss hat das direkte Einsprühen des H_2O_2 , das praktisch sofort die biologisch wirksame Dosis in den Isolatoren aufbaut, während beide Alternativverfahren deutlich mehr Zeit aufwenden. Zugleich wird insgesamt weniger H_2O_2 benötigt, was die laufenden Kosten des Systems senkt. Eine Regulierung der Luftfeuchte entfällt, sofern die Medikamente selbst das nicht notwendig machen.

Muss nur eine Schleuse dekontaminiert werden, was bspw. bei gleichbleibenden Produktserien der Fall ist, verfügt der Isolator über eine Schnellbegasung. Diese nimmt in der Regel weniger als 15 Minuten in Anspruch.

Ausgereifte Filtertechnik

Die Belüftung hängt davon ab, ob der Arbeitsraum über eine Abluftanlage verfügt. Ist dies nicht der Fall, wird die Isolatoratmosphäre zunächst über einen Katalysator geleitet, der H_2O_2 in Wasser und Sauerstoff spaltet, bevor die Luft in den Raum abgegeben wird. Bei bestehenden Abluftleitungen wird die Isolatoratmosphäre direkt und zeitsparend in diese abgeleitet.

Der Einfluss der Filtertechnik auf die Belüftungsphase wird aktuell noch unterschätzt. Die meisten Isolatoren nutzen HEPA-Filter aus Glasfaser. Diese besitzen die Eigenschaft, H_2O_2 im Begasungsprozess zu adsorbieren und beim Belüften auszugasen. Carlo Erba Reagents stattet alle Geräte mit ePTFE-Filtern aus. Diese speichern kein H_2O_2 und ermöglichen im Vergleich eine zeitsparendere Belüftung. Das Filtermaterial ist mit Standzeiten von rund 10.000 Betriebsstunden zudem beständiger, was die Systemverfügbarkeit erhöht und die laufenden Kosten senkt.

Vollintegriertes Steuerungssystem

Jedes Begasungsverfahren benötigt einen eigenen Generortyp für die H_2O_2 -Erzeugung. Grundsätzlich wäre es möglich, bestehende Isolatoren mit externen Generatoren auszustatten und über Schnittstellen in die Isolatorsteuerung

zu integrieren. In der Praxis kann das zu Steuerungsfehlern führen oder dazu, dass nicht alle Schritte vollautomatisch ablaufen.

In den Systemlösungen sind die Komponenten von Beginn an integriert und die komplette Steuerung läuft bedienerfreundlich über ein einziges Bedienfeld. Die Steuerung verfügt daher auch über automatische Sicherheitsfunktionen, sodass die Schleusentüren bspw. nicht geöffnet werden können, solange die integrierte Messtechnik noch zu hohe H_2O_2 -Konzentrationen misst.

Dem Reinraum angepasste Bauweise

Ein weiterer Vorteil ergibt sich aus der vollständigen Einhausung des Systems: Der H_2O_2 -Generator ist im Gehäuse verbaut. Das hilft signifikant, die Reinraumklasse zu erhalten, Partikelquellen zu minimieren und ermöglicht zeitsparenden Unterhalt und Reinigung. Auch im Servicefall oder bei regelmäßigen Validierungen wird nur ein Ansprechpartner benötigt. Das minimiert die Standzeit des Systems und erleichtert die Abläufe.

Alle Systeme werden mit einem kompletten Validierungspaket angeboten einschließlich Design Qualification (DQ), Factory Acceptance Test (FAT), Installation Qualification (IQ) und Operational Qualification (OQ). Ob Serienprodukt oder Konfektionierung nach Kundenwunsch, die Isolatoren entstehen auf Basis von 2D-Entwürfen und 3D-Modellen, damit die jeweils bestehenden technischen Anforderungen und gewünschten H_2O_2 -Zykluszeiten optimal eingehalten werden.



Abb. 1: Sterilitätstestisolator mit H_2O_2

© CARLO ERBA Reagents GmbH

KONTAKT

Sebastian Lamprecht

CARLO ERBA Reagents GmbH, Emmendingen
Tel.: +49 7641 468819-0
info.de@cer.dgroup.it
www.carloerbareagents.de