

# Integration eines H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerators großer Leistung in eine Raumlufthanlage

Vielseitiger automatisierter Dekontaminationsprozess für Reinräume, Isolatoren, RABS und Schleusen

Dipl.-Ing. Gerhard Lauth • Steris Deutschland GmbH, Köln

**Korrespondenz:** Dipl.-Ing. Gerhard Lauth, Steris Deutschland GmbH, Eupener-Str. 70, 50933 Köln; **E-Mail:** Gerhard\_Lauth@steris.com



## Zusammenfassung

Die ersten Wasserstoffperoxid-Gasgeneratoren, die Anfang der 1990er Jahre mit dem „trockenen“ Wasserstoffperoxid-Verfahren (Vaporized Hydrogen Peroxide) entwickelt wurden, waren mobil und sollten Isolatoren effizient entfeuchten, dekontaminieren, anschließend belüften sowie den Druck im Containment kontrollieren. Diese H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren, die einen geschlossenen Luft- bzw. Gasstrom (Closed Loop) aufweisen, sind begrenzt auf ein zu dekontaminierendes Raum- oder Containment-Volumen von ca. 280 m<sup>3</sup>.

Als bei den Anwendern in der pharmazeutischen Industrie die Prozessautomatisierung verbessert wurde und auch Labor- und Reinräume >200 m<sup>3</sup> mit kurzen Zykluszeiten dekontaminiert werden sollten, wurden stationäre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren größerer Leistung mit einem offenen Prozess (Open Loop) entwickelt. Diese H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren werden in die Raumluftechnik (RLT) des zu dekontaminierenden Raumes integriert und vom Gebäudemanagementsystem gesteuert und überwacht. So können automatisiert Containments mit einem Reinraumvolumen von bis zu 1 000 m<sup>3</sup> mit nur einem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator dekontaminiert werden.

## Einleitung

Für Containment-Dekontaminationen mit verdampftem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurden anfänglich hauptsächlich mobile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren für Sterilitätstest- und Produktionsisolatoren in der aseptischen Produktion eingesetzt. Obwohl diese Konfiguration für Isolatoren, Schleusen und Räume bis ca. 280 m<sup>3</sup> weiterhin häufig verwendet wird, werden für die Dekontamination von Isolatoren zur pharmazeutischen Produktion und für Reinräume mehr und mehr integrierte, stationäre Gasgeneratoren installiert. Eine Dekontamination

großer oder mehrerer Räume kann so mit sehr viel kürzeren Dekontaminationszyklen ausgeführt werden. Sobald ein Containment gereinigt und durch die Raumluftechnik (RLT) auf ≤50 % relative Feuchte entfeuchtet wurde, wird verdampftes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zur Dekontamination eingeleitet. Üblicherweise sollen Geobacillus-stearothermophilus-Sporen um 4–6 Logstufen inaktiviert werden. So können Reinraumbereiche mit bis zu 1 000 m<sup>3</sup> Raumvolumen automatisch mit nur einem in der RLT integrierten stationären H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator dekontaminiert werden.

## Key Words

- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Generator
- Dekontamination mit verdampftem Wasserstoffperoxid
- Closed Loop und Open Loop
- Raumluftechnik (RLT)
- Reinraum-, RABS- und Isolatordekontamination
- Zyklusentwicklung

## Integration eines stationären H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerators in eine RLT

Wie auch in mobilen Gasgeneratoren [1] wird in den stationären Gasgeneratoren (Abb. 1) flüssiges 35%iges Wasserstoffperoxid hoher Reinheit eingesetzt, welches für die Blitzverdampfung (Flash Evaporation [2]) ohne Rückstände in einem entfeuchteten und erhitzten Luftstrom geeignet ist. Dabei wird keine häufig zu reinigende Heizplatte zur Verdampfung verwendet, sondern eine elektrisch erhitzte Verdampferkammer. Die Entfeuchtung des Luftstroms zur



Abbildung 1: Integrierter Generator zur Erzeugung von max. 200 m<sup>3</sup>/h verdampftem Wasserstoffperoxid zusammen mit einem Luftentfeuchter (Quelle aller Abbildungen: Steris).

Verdampferkammer geschieht bei stationären H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren mit einem vorgeschalteten Luftentfeuchter – wegen dessen höheren Trocknungsleistung. Am Bedientouch-Panel des H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerators können der bei der Zyklusentwicklung [3] anwendungsspezifisch ermittelte optimale Volumenstrom im Bereich 60–200 m<sup>3</sup>/h eingestellt und alle weiteren Zyklusparameter im H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator gespeichert werden. An Reinräume oder Isolatoren wird der Volumenstrom verdampften Wasserstoffperoxids durch wärmeisolierte Rohrleitungen geleitet und z. B. durch Umluftbetrieb durch die RLT verteilt. Um eine möglichst hohe Konzentration von verdampftem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zur schnellen Dekontamination eines Raums ohne Kondensation zu ermöglichen, wird die Luftfeuchte im Reinraum oder Isolator in der ersten Zyklusphase durch die RLT auf ≤50 % relative Feuchte bei Raumtemperatur entfeuchtet. Nach der Dekontaminationsphase wird das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontaminationsgas durch Freispülung des begasteten Raums mit durch High Efficiency Particulate Air Filter (HEPA) gereinigter Frischluft über das Dach entfernt. Optional kann auch ein Katalysator ergänzt werden.

Integrierte stationäre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren mit Open-Loop-Prozess für große Leistung bieten die bekannten Vorteile der Dekontamination mit verdampftem Wasserstoffperoxid. Sie verbessern zudem die Validierbarkeit der Dekontamination großer Reinräume und senken die Arbeits- und Gesamtkosten, da weniger Gasgeneratoren für große Installationen benötigt werden. Weitere Vorteile sind:

- Es ist keine Aufstellung oder Installation von Ventilatoren zur Gasverteilung erforderlich.
- Das System wird im Technikbereich außerhalb des sauberen Bereichs installiert und gewartet.
- Es gibt keine Verschleppung von Verunreinigungen durch manuell zubewegende Generatoren.
- Der Volumenstrom des verdampften Wasserstoffperoxids kann über die Raumluftanlage automatisiert zur Dekontamination mehrere Räume genutzt werden.

Für eine Installation mit integriertem stationärem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator und optimaler Prozessleistung ist eine funktionsübergreifende Zusammenarbeit von Prozessingenieuren, Automatisierungsprogrammierern, Qualitäts-, Validierungs- und Umwelt-

schutzpersonal erforderlich. Derzeit sind bereits Hunderte von integrierten Systemen mit Open-Loop-Prozess installiert, v. a. in Europa und Asien [4]. Dies ist ein klarer Beweis dafür, dass diese verbesserte und automatisierte Begasungstechnologie durch Integration stationärer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren großer Leistung insbesondere zur Biodekontamination von Reinräumen in der pharmazeutischen Industrie Akzeptanz gefunden hat.

## Planungskriterien

Die Entscheidung für eine Implementierung eines stationären Prozesses erfordert auch den Vergleich mit den Vor- und Nachteilen von Systemen mit mobilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren. Die Wahl hängt häufig von der vorhandenen oder geplanten Infrastruktur, den zu überbrückenden Distanzen zwischen Räumen und Generator(en), den technischen Ressourcen und der beabsichtigten Häufigkeit sowie der gewünschten Benutzerfreundlichkeit ab.

## Autor



Dipl.-Ing. Gerhard Lauth

Dipl.-Ing. Gerhard Lauth studierte Allgemeiner Maschinenbau an der FH in Hannover. Er arbeitete 9 Jahre als Konstrukteur bei FAG und war 4 Jahre als Area Sales Manager bei E.C.H Will für Papierverarbeitungsmaschinen tätig. Seit 1993 ist er bei Steris (vormals Amsco) im Bereich Life Science als Marketing & Sales Manager D/A/CH zuständig für mobile und stationäre VHP-Generatoren sowie Steris Finn-Aqua VHP-Materialschleusen. Seit einigen Jahren gehören auch Sterilisatoren mit VHP-Vakuum-Prozess als Ersatz für ETO bei Implantaten und gefüllten Spritzen in Blister-Verpackungen zu seinem Aufgabenbereich. Er ist ISPE- und VDI-Mitglied und hat einige Veröffentlichungen zum Thema Begasungen mit verdampftem Wasserstoffperoxid verfasst.



## Sicherheit

Die Sicherheit einer Anlage sollte bereits in der Vorentwurfsphase immer im Vordergrund stehen. Hier beschriebene Begasungssysteme verwenden zumeist flüssiges Wasserstoffperoxid mit 35 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gehalt (in einigen Fällen auch 59%iges  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und einer speziellen Formulierung, die eine Verdampfung ohne Rückstände ermöglicht und so eine Reinigung des Verdampfers erübrigt. Lagerung und Handhabung der  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gebinde müssen den Gesundheits- und Sicherheitsvorschriften entsprechen. Die Anforderungen gemäß  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Sicherheitsdatenblatt [5] sind unbedingt zu beachten. Das verwendete  $\text{H}_2\text{O}_2$  (CAS-Nummer: 7722-84-1) sollte gemäß der EU-Verordnung bzgl. Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) und dem Europäischem Chemikalienrecht (European Chemical Agency – ECHA) als Biozid zugelassen und registriert sein [6].

Das Verhindern und Erkennen einer Undichtigkeit an Förderleitungen oder einem Containment sollte ebenfalls Hauptanliegen sein. Türen, durchströmte Leitungen und Lüftungskanäle können z. B. eine Quelle für einen Gasaustritt sein. Wasserstoffperoxid zerfällt zwar selbstständig in Sauerstoff und Wasser, aber das verdampfte Wasserstoffperoxid darf nicht in angrenzende Bereiche dringen und so zur Überschreitung des dort zulässigen Grenzwert Derived No-effect Level (DNEL) von 1 ppm führen. Ein Kurzzeit-Spitzenwert von 2 ppm über 15 Minuten nach REACH ist in Europa zulässig.

In angrenzenden Bereichen montierte Messgeräte mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Sensor können für eine automatische Überwachung eingesetzt werden. Davon generierte akustische und optische Signale können das Personal im Falle einer Grenzwertüberschreitung warnen und auch als Zyklus-Abbruchsignal an den Generator geschickt werden. Tragbare, handgroße  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Sensoren können ebenfalls für den Personenschutz, aber auch zum Detektieren von Leckagen eingesetzt werden.

## Dekontaminationshäufigkeit, $\text{H}_2\text{O}_2$ -Konzentrationen, Prozessmonitoring und Dokumentation

Die beabsichtigte Dekontaminationshäufigkeit sollte bereits während der Vorentwurfsphase berücksichtigt werden. Für selten durchzuführende Begasungen lassen sich Türen auch mit Klebeband abdichten. Allerdings sollten Türen mit pneumatischen Dichtungen bei häufigen Begasungen (etwa bei Materialschleusen) bevorzugt installiert werden.

Bei Labor- und Reinräumen mit Raumtemperatur werden häufig  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Konzentrationen im Bereich 200–500 ppm realisiert, bei Materialschleusen und Isolatoren oft gut darüber im Bereich 500–1 000 ppm, da hier schneller eine gute Gasverteilung erreicht werden kann. Welche Konzentration bei der jeweiligen Anwendung maximal ohne Kondensation erreichbar ist, wird in der Zyklusentwicklung ermittelt. Dies geschieht i. d. R. durch einen Anwendungstechniker des Lieferanten.

Die Prozessvalidierung wird üblicherweise mit biologischen Indikatoren (BI) durchgeführt. Die verwendeten und validierten Zyklusparameter (Soll- und Ist-Werte) können unter Einhaltung von CFR21 Part 11 in einem  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gasgenerator gespeichert und z. B. über PROFINET an ein kundenseitiges Netzwerk gegeben werden. Diese Daten werden zudem mit einem Zyklusdatendrucker des Generators dokumentiert. Damit die RLT die Steuerung der Lüftungsklappen entsprechend der jeweiligen Zyklusphase übernehmen kann, werden die prozessrelevanten Signale dafür mit der RLT ausgetauscht. Die Steuerung der RLT übernimmt die „Master-Funktion“ und der  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gasgenerator ist „Slave“. Das bedeutet: Die RLT oder die Gebäudeleittechnik (GLT) gibt das Startsignal für den Dekontaminationszyklus nach der Prüfung, ob alle relevanten Containment-Zugänge verschlossen und die Klappen der Lüftungskanäle in korrekter Stellung für eine Begasung sind sowie ob bei Umluftbetrieb zur Gasverteilung dieser

zugeschaltet ist. Nach der Dekontaminationsphase werden diese Klappen für eine Entgasung des Containments umgestellt. Ist die Entgasung mit Erreichung des zulässigen Arbeitsplatzgrenzwertes von 1 ppm abgeschlossen, wird die RLT automatisch wieder in den Normalbetrieb zurückgesetzt. Im Falle von Störungen werden Alarmmeldungen generiert und weitergeleitet. Zum Monitoring der Konzentrationskurve können elektrochemische  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Sensoren für den hohen Konzentrationsbereich im zu begasenden Containment implementiert werden.

## Freiliegende Oberflächen

Das Dekontaminationsverfahren mit verdampftem Wasserstoffperoxid ist bekanntlich nur für trockene, saubere, frei zugängliche Oberflächen geeignet; es werden also keine durch eine Abdeckung geschützte Mikroorganismen abgetötet. Schwer zugängliche Spalte und nicht zu durchströmende Rohre sollten daher vermieden werden oder nur geringe Tiefe aufweisen. Mit der Platzierung von Bio-Indikatoren an Worst-Case-Positionen ist eine ausreichende Dekontamination nachzuweisen. Eine Standardarbeitsanweisung (SOP), die die Positionierung oder Beladung insbesondere von Materialschleusen festlegt, kann den Dekontaminationsprozess zuverlässig und wiederholbar bzw. validierbar machen. Vorangehende regelmäßige Reinigungsabläufe sollten ebenfalls in die SOP aufgenommen werden.

## Anforderungen an die RLT zur Integration von stationären $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gasgeneratoren

Zu berücksichtigende Konstruktionsfaktoren sind:

- Integrierte  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gasgeneratoren (Abb. 1) verfügen nicht über eine eigene Entfeuchtung. Diese erfolgt über einen separaten, dem  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Gasgenerator vorgeschalteten Luftentfeuchter, um eine höhere Leistung zu ermöglichen. Auch ein  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Katalysator ist nicht integriert, da das gasförmige  $\text{H}_2\text{O}_2$  zumeist beim Open-Loop-Prozess

nicht zum Generator zurückgeführt wird, sondern über das Dach abgegeben wird. Eine Raumdruckregelung und eine Leckageüberwachung der durchströmten Lüftungskanäle müssen bauseitig vorgesehen werden. Bei den meisten Integrationen von  $H_2O_2$ -Gasgeneratoren in der pharmazeutischen Produktion werden programmierbare Master-Logiksteuerungen in Abstimmung mit dem Gebäudemanagementsystem eingesetzt.

- Die Weiterleitung des verdampften  $H_2O_2$  aus dem Gasgenerator zum Containment erfordert eine Verrohrung, die geeignet ist für einen Volumenstrom von 60–200  $m^3/h$ . Diese sollte wärmeisoliert sein und aus einem geeigneten Polymer – wie chloriertem Polyvinylchlorid (cPVC) oder Polypropylen (PP) – bestehen [7]. Die Temperatur der Rohrleitung und die möglichst ungehinderte Durchströmung bestimmen die maximal zulässige Rohrlänge für eine Durchleitung ohne Kondensation. Mehrere Reinräume können mit einem Verteilsystem aus Rohrleitungen nacheinander oder zeitgleich dekontaminiert werden. Bei Bedarf sorgen Ausgleichsklappen für einen optimalen Volumenstrom auch bei Abzweigungen. Die sequenzielle Dekontamination ist typisch für mehrere Reinräume, wobei ein Satz von Räumen dekontaminiert wird, während der vorherige Satz die Verweil- oder Belüftungsphase durchläuft [7]. Gut durchdachte

Systeme erfordern keine manuelle Vorbereitung wie etwa die Versiegelung von Räumen mit Klebeband oder die Aufstellung von Ventilatoren zur Gasverteilung.

### Nachrüstung oder Neubau

Die effizientesten Systemintegrationen können bei Neubauten realisiert

werden. Hier optimiert ein modernes Betriebs-Management-System (BMS) Luftströme, Ventilfunktionen, Dämpfer, Ansteuerung der Lüftungsklappen und die Begasungszyklusauswahl für das jeweilige Containment.

Trotzdem werden die meisten integrierten Dekontaminationssysteme in bereits bestehenden Anlagen instal-

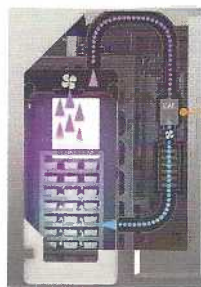


# STERIS

Life Sciences



**Materialschleusen  
mit integriertem  
VHP®-Prozess,  
Katalysator und  
Partikel-Absaugung**



**STERIS Deutschland GmbH**

Eupener Str. 70 • D-50933 Köln

Tel.: +49 221 466120 20 • E-Mail: Gerhard\_Lauth@steris.com

[www.STERISlifesiences.com](http://www.STERISlifesiences.com)

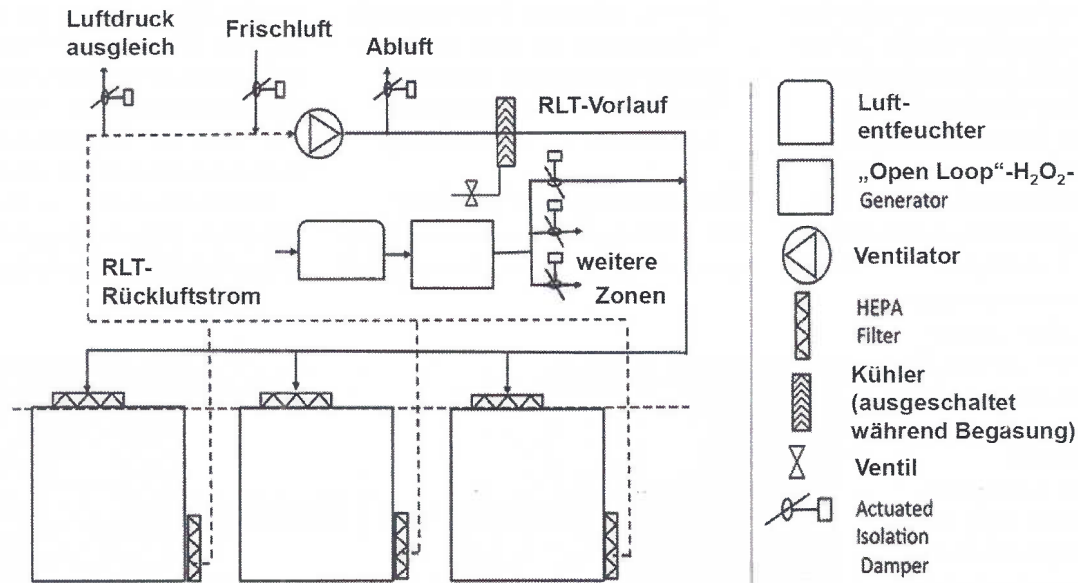


Abbildung 2: RLT mit Umluftbetrieb und integriertem Open-Loop-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator [7].

liert. Die Integration eines H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerators in eine Raumlufttechnik (RLT) mit Umluftbetrieb ist möglich, aber auch die Installation eines Mehrsystems in eine Anlage mit Single-Pass je Raum. Eine Raumlufttechnik mit Umluftbetrieb benötigt nur einen einzelnen Anschluss für die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gaseinleitung zur RLT, um die gesamte Zone mit mehreren Räumen zu versorgen, während eine Raumlufttechnik ohne gemeinsamen Umluftbetrieb mindestens einen Anschluss pro Raum benötigt.

### HEPA-Filter

Eine weitere notwendige Überlegung betrifft die Auswahl von HEPA-Filtern für Anwendungen, bei denen diese zur Dekontamination durchströmt werden. Cellulose-Filtermaterialien absorbieren Wasserstoffperoxid in hohem Maße. Daher sind HEPA-Filter in Metallgehäusen mit Glasfaser-Filtermaterial vorzuziehen.

### Zuleitungen und Kanalnetz

Viele ältere Kanalnetze weisen erfahrungsgemäß Undichtigkeiten auf. Kanäle mit Überdruck während des Betriebs können daher verdampftes Wasserstoffperoxid in die benachbarten Bereiche austreten lassen. Bei der Erstinbetriebnahme und nach

Wartungsarbeiten an der RLT sollten Kanäle und Rohrleitungen daher auf Leckagen untersucht und evtl. vorhandene Leckagen abgedichtet werden. Die Verwendung tragbarer Wasserstoffperoxid-Messgeräte mit Sensoren für niedrige Konzentrationen kann zur Lokalisierung von Leckagen sehr hilfreich sein.

### Schemata von RLT-Anlagen

Abbildung 2 zeigt vereinfacht eine typische RLT für einen Reinraum mit Umluftbetrieb, einem integrierten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator und einem kontinuierlich betriebenen Luftentfeuchter. Das verdampfte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wird in den zentralen Zuluftkanal über eine wärmeisolierte (oft auch beheizte) Rohrleitung transportiert und an die zu dekontaminierenden Zonen verteilt. Kühlaggregate in der RLT sind deaktiviert und ihre Abflüsse sind geschlossen. Um Kondensation zu vermeiden, sollten sich Zuluftkanäle entfeuchten lassen, bevor sie von verdampftem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durchströmt werden. Wasserstoffperoxid-Kondensat kann Kupferkühlschlangen mit Lötstellen aufgrund galvanischer Korrosion schädigen. Die Umluft sollte zum Druckausgleich geregelt sein, um den Volumenstrom weitestgehend

ohne Gegendruck einleiten zu können. Sobald die Dekontaminationsphase abgeschlossen ist, wird die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Einspritzung vom Gasgenerator gestoppt und Frischlufteinlass und -auslass werden von der RLT maximal geöffnet, um eine schnelle Gasreduzierung durch eine Belüftung durch HEPA-gefilterte Frischluft zu ermöglichen.

Abbildung 3 zeigt ein Single-Pass-System mit einem integrierten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator und einem dem Generator vorgeschaltetem Luftentfeuchter. Während der Dekontamination wird der Zuluftkanal geschlossen; verdampftes Wasserstoffperoxid wird durch gut positionierte Anschlüsse direkt in den Reinraum geleitet. Luftausgleich und Raumdruck werden mit einem separaten, proportionalen Abgasstrom aufrechterhalten. Ein Umluftkanal mit Ventilator wie in Abb. 2 kann ergänzt werden, um verdampftes Wasserstoffperoxid während der Dekontaminationsphase im Raum zu verteilen. Der Luftstrom für Normalbetrieb wird nach der Dekontaminationsphase wieder aufgenommen. So kann das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Dekontaminationsgas durch die Zufuhr von gefilterter Frischluft über den dann geöffneten Abluftkanal aus dem Containment entfernt werden.



## Luftstrom-Verteiler

Die Vielseitigkeit eines einzelnen integrierten Gasgenerators kann noch erheblich verbessert werden, indem dieser mit einem oder mehreren Luftstromverteiltern kombiniert wird. Abbildung 4 zeigt eine Zuleitung mit mehreren Abzweigungen, die jeweils mit einem Ein-/Aus-Ventil ausgestattet sind, um das verdampfte  $H_2O_2$  zur gewünschten Zielzone zu leiten. Luftstromverteiler können auch nacheinander angeordnet sein, um das Gas zu mehreren Räumen oder Zonen zu leiten.

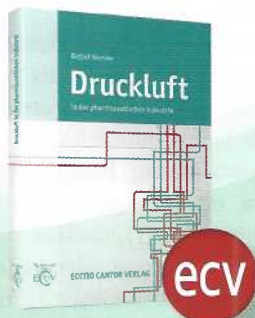
## Zyklusphasen für große Räume

Eine Entfeuchtungsphase des Containments auf eine relative Feuchte  $\leq 50\%$  bei Raumtemperatur wird üblicherweise vor der Einleitung von verdampftem  $H_2O_2$  durchgeführt.

Diese Phase wird von der RLT-Anlage übernommen und ermöglicht nicht nur die Erwärmung der durchströmten Zuleitungen, sondern auch eine höhere Konzentration des  $H_2O_2$ -Gehalts in den Räumen während der Dekontaminationsphase ohne Kondensation des verdampften Wasserstoffperoxids. Zum eigentlichen Verdampfungsprozess verwenden die hier beschriebenen  $H_2O_2$ -Gasgeneratoren mit dem trockenen  $H_2O_2$ -Verfahren einen entfeuchteten Luftstrom zum Verdampfer im Generator. Dafür wird bei einem in eine RLT integrierten System ein separater Luftentfeuchter dem Generator vorgeschaltet. Dieser ermöglicht einen entfeuchteten Luftvolumenstrom von über  $200\text{ m}^3/\text{h}$ . Eine anfängliche Konditionierungsphase wird verwendet, um mit einer hohen  $H_2O_2$ -Injektionsrate (einstellbar bei manchen Generatoren bis zu max.  $96\text{ g}/\text{min}$ .)

schnell eine hohe  $H_2O_2$ -Gaskonzentration – aber immer noch unterhalb der Raumluft sättigung – im Containment zu erreichen. Diese Konzentration wird mit einer geringeren  $H_2O_2$ -Injektionsrate in der anschließenden Dekontaminationsphase über die erforderliche Zeit hinweg konstant gehalten, um eine Inaktivierung von Bio-Indikatoren mit *Geobacillus-stearothermophilus*-Sporen in der Population  $10^5$  oder  $10^6$  sicher zu erreichen. Anschließend erfolgt die Belüftungsphase mit dem Freispülen des Containments vom  $H_2O_2$  durch die RLT. Eine evtl. mögliche Erhöhung der Luftwechselrate durch die RLT kann die erforderliche Spülzeit bis zum Erreichen des maximalen Arbeitsplatzgrenzwertes von  $1\text{ ppm}$  verkürzen. Während der Belüftung spült der Gasgenerator noch in den Leitungen verbliebenes Wasserstoffperoxid heraus.

## Druckluft in der pharmazeutischen Industrie



### Zielgruppen:

- Pharmazeutische Verfahrenstechnik
- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Maschinen- / Anlagenbau
- Auftragshersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)

ISBN 978-3-87193-461-2

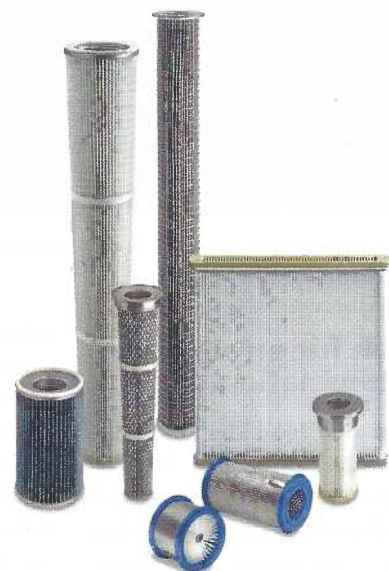
- 78,11 €
- 1. Auflage 2018
- 216 Seiten, 17 x 24 cm, Softcover
- Werner D, Ruppelt E, Koehler D

### Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

## R + B Filterelemente für die Luft- und Staubfiltration



### Für die Produktion von Lebensmitteln und Pharmazeutika

- Zertifiziert nach **DIN EN 1935** und US FDA
- Individuelle Formen und Größen
- Kompetente technische Beratung



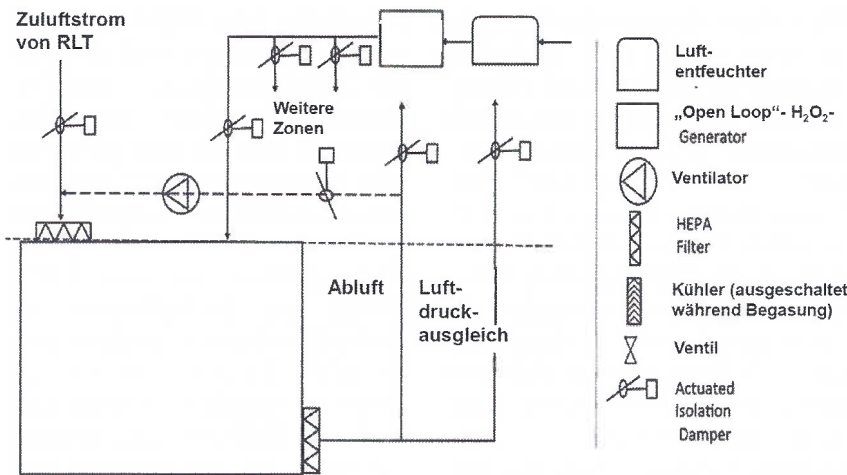


Abbildung 3: RLT mit optionalem Bypass (gestrichelte Linie) mit Ventilator für Umluftbetrieb zur Gasverteilung mit Open-Loop-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator [7].

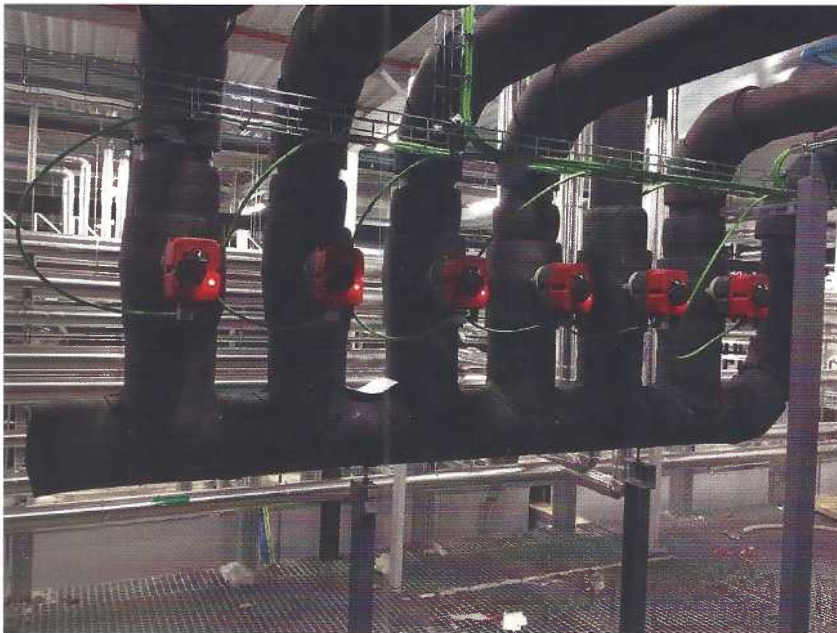


Abbildung 4: Verteiler für verdampftes H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit beheizbaren Rohrleitungen zur Weiterleitung an die Containments.

## Faktoren für erfolgreiche Dekontaminationszyklen

3 Faktoren sind besonders entscheidend für das Erreichen des gewünschten Abtötungs- oder Bioburden-Reduktionsniveaus bei jedem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Begasungssystem: Konzentration, Verteilung und Zeit.

### Konzentration

Da Wasserstoffperoxid als wässrige Lösung in den Verdampfer eingespritzt wird, bewirkt die Blitz- oder auch Flash-Verdampfung einen

gleichzeitigen Anstieg sowohl des Feuchtigkeits- als auch des Wasserstoffperoxids-Gehalts im zu begasenden Containment. Durch Maximieren der Konzentration von verdampftem Wasserstoffperoxid unterhalb der Raumluftsättigungslinie in Abhängigkeit von der niedrigsten Oberflächentemperatur im Containment wird der kürzeste und wirksamste Zyklus erzielt [3, 8]. Das Einbringen und Verteilen von verdampftem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in einen Raum unter Beibehaltung kontinuierlicher Unterschreitung des Taupunkts ist ein

Schlüsselfaktor für die Entwicklung konsistenter, robuster und materialschonender Zyklen. Das Verhindern von Kondensation verbessert die Gasverteilung, erleichtert die Zyklusentwicklung, ermöglicht die Durchdringung von HEPA-Filtern und verkürzt die Zykluszeit wegen der schnelleren Entgasung [9].

### Verteilung

Raumluftanlagen mit Umluftbetrieb verteilen bereits i. d. R. hervorragend verdampftes Wasserstoffperoxid auf alle Oberflächen des Containments. Eine besonders effiziente Verteilung wird durch gute Positionierung der Gasaustritte im Raum (oftmals mehrere) und eine hohe Strömungsgeschwindigkeit erreicht, die Turbulenzen erzeugt und sich dadurch gut mit der Raumluft mischt. Es sind bei Umluftbetrieb i. d. R. keine Schwenkventilatoren im Raum erforderlich, wie sie häufig bei mobilen Generatoren verwendet werden. Die Dekontamination großer Reinräume mit in der RLT integriertem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgenerator wurde bereits vielfach ohne Verwendung von Ventilatoren in den Räumen erfolgreich validiert.

### Zeit

Die meisten Installationen werden mit einem Overkill-Ansatz validiert. Zu Beginn der Zyklusentwicklung wird die Expositionszeit bestimmt, die zur Inaktivierung biologischer Indikatoren erforderlich ist. Bio-Indikatoren werden im gesamten Containment (z. B. Reinraum oder Isolator) bei der Zyklusentwicklung [3] und Validierung angeordnet. Besonders ist Wert darauf zu legen, dass die Platzierung in den Bereichen erfolgt ist, die mithilfe chemischer Indikatoren (CI) nachweislich als die am schwierigsten vom Gasstrom zu erreichenden Positionen sind. Sobald eine minimal erforderliche Dekontaminationszeit ermittelt und nachgewiesen wurde, kann diese mit einem Faktor verlängert werden, um einen definierten Overkill zu erzielen. Dies soll potenzielle Umweltschwankungen bei zukünftigen Dekontaminationen kompensieren.



**Tabelle 1**

**Beispiele integrierter Dekontaminationen mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren [7].**

Anwendung	Materialschleuse 15 m <sup>3</sup>			Fermentationsreinraum: 900 m <sup>3</sup>			
	Zyklus Parameter	Zeit, Min.	Luftstrom m <sup>3</sup> /h	Einspritzung g/min.	Zeit, Min.	Luftstrom m <sup>3</sup> /h	Einspritzung g/min.
Entfeuchtung		5	75	-	30	200	-
Konditionierung		5	75	12	30	200	90
Dekontamination		15	75	7	90	200	30
Entgasung Generator		5	75	-	10	200	-
Entgasung durch RLT	15 Min. bei 300-fachem Luftwechsel/h			200 Min. bei 40-fachem Luftwechsel/h			
Gesamte Zykluszeit	0:45 h:min.			6:00 h:min.			

**RABS, Dekontaminationskammern und Schleusen**

Neben der Verwendung in Rein- und Laborräumen können Systeme mit in der RLT integrierten H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren eine Vielzahl weiterer Containments dekontaminieren, einschließlich Restricted Access Barrier Systems (RABS), Dekontaminationskammern und Schleusen. Auch in einem Reinraum befindliche RABS können zusammen mit diesen dekontaminiert werden. Das RABS-Lüftungssystem zieht das eingebrachte Gas entweder direkt (aktives RABS) oder über die an der Decke montierten HEPA-Filter (passives RABS) aus dem Reinraum und leitet es zurück in den Reinraum. Alle Innenflächen im RABS werden so dekontaminiert, während die Türen des RABS geschlossen bleiben. Eine Abfüllanlage im RABS sollte bei der Begasung laufen, um auch die beim Stillstand der Maschine verdeckten Oberflächen durch ihre Bewegung dem Gas zugänglich zu machen.

Integrierte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren werden häufig auch während der regulären Produktionszeiten betrieben, um Schleusen mit den darin befindlichen Gütern inklusive elektronischer Gerätschaften zu dekontaminieren. Große Reinräume hingegen werden meist während nächtlicher Stillstände oder an Wochenenden dekontaminiert.

**Beispiele**

Die zur Dekontamination eines Containments (z. B. Reinraum, Schleuse

oder Isolator) erforderliche Zeit hängt weitestgehend vom Gesamtvolumen und der Frischluftaustauschrate während der Entgasung ab. 2 Beispiele für validierte Anwendungen sind in Tab. 1 aufgeführt.

**Fazit**

Insbesondere bei großen Reinräumen werden stationäre H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Gasgeneratoren in die RLT integriert. Am häufigsten geschieht dies für Umgebungen der ISO-Klasse 7 und höher. Raumluftanlagen werden üblicherweise für einen oder mehrere der Prozessschritte eingebunden, einschließlich der Einleitung und Verteilung von verdampftem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sowie der Belüftung zur Entfernung des Wasserstoffperoxids nach der Raumdekontamination. Die Initiative für ein integriertes System kann vom beratenden Ingenieur oder vom Endnutzer ausgehen. Bei der Implementierung sind meist funktionsübergreifende Teams mit guten Kenntnissen der Produktionsprozesse involviert. Obwohl Neubauten die größte Flexibilität für die Integration ermöglichen, werden die meisten integrierten Systeme in vorhandenen Einrichtungen installiert. Die Vielseitigkeit integrierter Installationen kann durch die Einbindung der GLT zum Betrieb der Luftstromverteiler erhöht werden, um verdampftes Wasserstoffperoxid zu einer Vielzahl von Containments zu leiten, einschließlich der Reinräume ohne und mit RABS, Schleusen, Dekontaminationskammern und Isolatoren.

**Literatur**

- [1] Janke, M., and G. Lauth. "Biodecontamination of a Large Volume Filling Room with Hydrogen Peroxide Vapor." *Pharmaceutical Engineering* 17, no. 4 (July-Aug. 1997).
- [2] C. Hultmann, A. Hill, J. McDonnell, "The physical Chemistry of Decontamination with Gaseous Hydrogen Peroxide", *Pharmaceutical Engineering*, Jan.-Feb. 2007
- [3] Steris Corporation. *Cycle Development Guide. VHP Biodecontamination Products. Parameters That Affect Decontamination Efficacy.* Part no. P129372-711. 2006.
- [4] International Society for Pharmaceutical Engineering. "Takara Bio Inc." *Pharmaceutical Engineering* 36, no. 3. *Facility of the Year Supplement* (May-June 2016): 42-47.
- [5] Vaprox Sicherheitsdatenblatt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gemäß Verordnung (EG) 453/410, jeweils aktuelle Ausgabe
- [6] ECHA-Datenbank, <https://echa.europa.eu/documents/10162/264f3d61-0256-aeb8-f3f3-4f708983a545>
- [7] J. Klostermyer, PhD, B. Aze, A. Garcia, D. Eddington "Integrated VPHP Decontamination Systems: The Emerging Utility", *Pharmaceutical Engineering*, Nov.-Dec. 2017
- [8] Bergan, B., and M. Greenbank. "Case Study: "The Selection and Evaluation of an Isolator System for Rapid Response Pharmaceutical Compounding." Presented at the Eighth Pharmaceutical Isolator Conference, Warwick, England, 2004, and the ISPE Barrier Isolation Technology Forum, Prague, Czech Republic, 2005. [http://www.aseptd.com/case\\_study/baxter\\_case\\_study.pdf](http://www.aseptd.com/case_study/baxter_case_study.pdf)
- [9] D. Reichenbacher, M. Thanheiser, U.J. Weber, D. Krüger, „Inaktivierung von Abluftfiltern in gentechnischen Hochsicherheitslaboren: Verfahrensvalidierung der Wasserstoffperoxid-Begasung“, *HygMed* 2013; 38 (4)

Alle Links wurden zuletzt am 05.08.2020 geprüft.