



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 L 2/20

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 L / 341 712 0

(22) 15.06.90

(44) 24.10.91

(71) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, Unter den Linden 6, O - 1086 Berlin, DE

(72) Jacobi, Hans-Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Montag, Thomas, Dr. med., DE

(73) Humboldt-Universität zu Berlin, Bereich Medizin (Charité), O - 1040 Berlin, DE

(74) siehe (71)

(54) Verfahren und Vorrichtung zur Kaltsterilisation mit einem Sterilisationsmitteldampf

(55) Kaltsterilisation: Kaltsterilisationsvorrichtung; Glutardialdehyd; Sterilisationsmittelabsorbat; Sterilisationsmitteldampf; Inaktivator; Wirkstoffkonzentration

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Kaltsterilisation thermolabiler und korrosionsempfindlicher Güter mit einem Sterilisationsmitteldampf, dessen Wirksubstanz bevorzugt Glutardialdehyd (GDA) ist. Erfindungsgemäß ist, daß als Sterilisationskammer ein nichtmetallischer oder innen mit Plastik beschichteter Behälter verwendet wird und das Sterilisationsmittel als Absorbat an einem porösen granulierten Träger z. B. Kieselgel in dampfdurchlässig verpackter oder unverpackter Form in das Sterilisationssystem eingebracht wird. Das Sterilisationsmittel kann sowohl direkt in den Sterilisationsraum als auch in einem separaten beheizten mit dem Sterilisationsraum in Verbindung stehenden nichtmetallischen Behälter untergebracht werden, wobei in der Sterilisationsphase eine Gasumwälzpumpe einen Gaskreislauf zwischen beiden Behältern gewährleistet. Zum Abbruch der Sterilisation kann das Sterilisationssystem durch einen Inaktivator unwirksam gemacht werden, oder der separate Sterilisationsmittelbehälter wird durch Ventile von der Sterilisationskammer abgetrennt. Die Entfernung des Sterilisationsgases aus dem Sterilisationsraum und vom Sterilgut erfolgt nach Inaktivierung durch Belüften der temperierten Kammer durch mehrmaligen Wechsel zwischen Vakuum und Luftzufuhr mittels Pumpe und gesteuerten Ventilen. Das Verfahren findet Anwendung zur Sterilisation thermolabiler und korrosionsempfindlicher Materialien unter anderem in der Medizin, Biologie und Pharmazie.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Kaltsterilisation mit einem Sterilisationsmitteldampf, **dadurch gekennzeichnet**,
 - daß das Sterilisationsmittelgemisch als körniges, an einen porösen Träger gebundenes Absorbat entweder unverpackt oder dampfdurchlässig verpackt in eine, im Bereich von 40...70°C temperierbare Sterilisationskammer (1) eingebracht wird oder daß es sich in einem mit dem Sterilisationsraum verbundenen separaten, ebenfalls temperierbaren Sterilisationsmittelbehälter (16) befindet, durch den der gasförmige Inhalt des Sterilisationsraumes im Kreislauf geführt wird,
 - daß zum Abbruch der Sterilisation entweder ein Inaktivator zum Sterilisationsmittel zugegeben wird oder daß die Zufuhr des Sterilisationsmitteldampfes unterbunden wird oder daß das Sterilisationsmittel aus dem Sterilisationsraum entfernt wird und
 - daß nach erfolgter Inaktivierung die Sterilisationskammer vor dem Öffnen entweder über eine Vakuumpumpe (9) belüftet oder alternierend Vakuum gezogen und belüftet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Inaktivator von außen zum Sterilisationsmittel zugegeben wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Inaktivator verpackt, zusammen mit dem Sterilisationsmittel in die Sterilisationskammer gegeben wird und daß die Inaktivatorverpackung zum gewünschten Zeitpunkt zerstört wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Sterilisationsrestgase beim Abpumpen durch eine Absorptionsfalle (12) und/oder eine Inaktivierungslösung führt.
5. Vorrichtung zur Kaltsterilisation mit einem Sterilisationsmitteldampf, **dadurch gekennzeichnet**,
 - daß als Sterilisationsbehältnis eine auf 40 bis 70°C temperierbare nichtmetallische oder innen nichtmetallisch beschichtete, für Normaldruck ausgelegte, Kammer (1) verwendet wird,
 - daß die Kammer (1) den Wirkstoff entweder direkt aufnimmt oder daß sich der Wirkstoff in einem separaten, nichtmetallischen ebenfalls beheizbaren Sterilisationsmittelbehälter (16), der innerhalb oder außerhalb der Kammer (1) angeordnet ist und mit dieser über Ventile (20, 21) und eine Umluftpumpe (22) verbunden ist, befindet,
 - daß die Abluftleitung mit einer Absorptionsfalle (12) verbunden ist, und
 - daß gegebenenfalls eine Vorrichtung zum Einbringen einer Inaktivatorlösung oder eine Vorrichtung zur Zerstörung oder Perforierung von Ampullen oder Plastbeuteln (15) angeordnet ist.
6. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorrichtung zum Zerstören oder Perforieren von Ampullen oder Plastbeuteln (15) ebenso wie die Ventile (20, 21) von außerhalb der Kammer (1) bedienbar sind.
7. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorrichtung zum Einbringen einer Inaktivierungslösung aus einem Gefäß (7), einem Ventil (8) und einem Rohr (6) besteht.
8. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umluftpumpe (22) über ein Zusatzventil zugleich mit der Abluftleitung verbunden ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Absorptionsfalle (12) eine Füllung aus Aktivkohle und/oder Inaktivierungsgranulat enthält.
10. Vorrichtung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kammer (1) mit einer Meßeinrichtung für die GDA-Konzentration ausgestattet ist.

Hierzu 3 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Kaltsterilisation thermolabiler und korrosionsempfindlicher Güter mit einem Sterilisationsmitteldampf, dessen Wirksubstanz bevorzugt Glutardialdehyd (GDA) ist.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Thermolabile und korrosionsempfindliche Güter können entweder zentral in Strahlensterilisationsanlagen oder durch Einwirkung mikrobizider Flüssigkeiten und Gase chemisch sterilisiert werden.

Die Strahlensterilisation setzt das Vorhandensein einer aufwendigen Anlage und die Unempfindlichkeit der Kunststoffe gegen die hohe Bestrahlungsenergie voraus. Die Anwendung von keimtötenden Flüssigkeiten im Tauchverfahren erfordert die Spülung mit sterilem Wasser und wird wegen des fehlenden Kontaminationsschutzes als aseptische Bereitung von der Sterilisation abgetrennt.

Als Gase und Dämpfe werden Peressigsäure, Ethylenoxid, Formaldehyd und Glutardialdehyd eingesetzt.

Das Gassterilisationsverfahren mit Peressigsäure hat wegen der erheblichen Korrosionswirkung nur beschränkte Anwendungsgebiete.

Das am häufigsten angewandte Ethylenoxid-Verfahren hat große Nachteile, die in der hohen Explosionsgefahr, Toxizität und Mutagenität liegen. Bei den hohen Aufwandmengen von 500–2000 mg/l entstehen weitere Gefahren durch Rückstände in den sterilisierten Gegenständen, Raumluftkonzentrationen und Umweltverschmutzungen.

Formaldehyd vermeidet die meisten dieser Gefahren. Die Aufwandmenge liegt auch beträchtlich niedriger als bei Ethylenoxid. Große Probleme ergeben sich jedoch bei der Prozeßführung in der Aufrechterhaltung einer bestimmten notwendigen Gaskonzentration und Feuchte unabhängig davon, ob man von einer wäßrigen Lösung oder von festem Paraformaldehyd und Wasserdampf ausgeht. Außerdem gibt es bei der Anwendung von Formaldehyd beträchtliche Bedenken hinsichtlich der Kanzerogenität und der stark allergenen Wirkung dieser Substanz.

Beim Glutardialdehyd-Dampf-Sterilisationsverfahren liegt die Aufwandmenge noch einmal um eine Zehnerpotenz niedriger als beim Formaldehyd. Die Toxizität des Glutardialdehyds (GDA) ist gering, Kanzerogenität nicht bekannt. Die allergene Wirkung ist deutlich niedriger. Kontaktallergien wurden nicht festgestellt. Gesundheitsschäden und Umweltbelastungen werden drastisch herabgesetzt. Der apparative Aufwand ist minimiert, weil weder eine bestimmte Luftfeuchtigkeit reguliert werden muß noch Über- oder Unterdruck erforderlich ist.

Dennoch hat sich ein Verfahren mit GDA als Sterilisationsmittel bisher vielleicht wegen der langen Einwirkungszeit nicht durchgesetzt.

Die Sterilisationszeit ist mit 5–8 Stunden im Vergleich zu Ethylenoxid und Formaldehyd zwar beträchtlich länger. Die wesentlich geringere Aufwandmenge von nur 1–3 mg GDA/l führt jedoch auch zu einer geringeren Absorption des Aldehyds in poröse Materialien wie Plaste, Elaste und dergleichen. Folglich ist die Desorptionsphase verkürzt und die zusätzliche für die Sterilisation aufgewendete Zeit ist bei der Desorption wieder zurückgewinnbar.

Das bisher beschriebene GDA-Dampfsterilisationsverfahren (DD 136215) besitzt jedoch Nachteile, die in der unzureichenden Konstanz der notwendigen Dampfkonzentration liegen. In den üblichen kommerziellen Metall-Sterilisationskammern lassen sich diese Mängel nicht beseitigen.

Weitere Nachteile des Verfahrens liegen in der Dosierung des flüssigen Sterilisationsmittels, der Optimierung der Einstellung des Dampfsättigungsgleichgewichts und der unzureichenden Entfernung des Sterilisationsmittels nach Abschluß der Sterilisationsphase aus dem Sterilisationsraum, die sich auch auf den Restgasanteil im Sterilgut negativ auswirkt.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist es, ein einfach beherrschbares, sicheres und dabei kostengünstiges Verfahren und eine dazugehörige Vorrichtung zur Kaltsterilisation thermolabiler und korrosionsempfindlicher Güter zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine dazugehörige Vorrichtung zu schaffen, die es ermöglichen, in einem Sterilisationsraum konstante, reproduzierbare und eine für die Sterilisation ausreichende Wirkstoffkonzentration zu erzeugen. Dabei sollen sowohl die Dosierung als auch die vollständige Entfernung oder die Inaktivierung des Wirkstoffes nach der Sterilisation wesentlich verbessert werden.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabenstellung dadurch gelöst, daß die Sterilisationskammer als ein auf 40°C–70°C, vorzugsweise 50°C–60°C nichtmetallischer temperierbarer Behälter oder als Metallbehälter mit nichtmetallischer Beschichtung ausgeführt ist, in den der Wirkstoff eingebracht wird. Als Wirkstoff wird eine GDA-Lösung in Form eines granulierten Absorbats aus Kieselgel, porösem Glas oder anderen porösen körnigen Materialien angewendet. Zur Aktivitätssteigerung kann dem Träger ein festes Alkalisierungsmittel zugefügt werden. Das Absorbat kann in einem Behälter innerhalb oder außerhalb des Sterilisationsraumes eingebracht werden.

Wird das Absorbat direkt in den Sterilisationsraum hineingegeben, kann die mikrobizide Substanz, ein Aldehyd, durch Zugabe eines Inaktivators zum frei wählbaren Zeitpunkt inaktiviert werden. Der Inaktivator kann aus mit Aldehyden spezifisch reagierenden Substanzen z.B. Hydroxylamin, Hydrazin und Derivaten, Semi- und Thiosemicarbazid bestehen, nichtreaktive Addukte z.B. mit Hydrogensulfit bilden oder Oxidationsmittel enthalten. Das die aktive Substanz enthaltende Absorbat kann auch in einer dampfdurchlässigen Verpackung appliziert werden. Der Inaktivator kann gemeinsam mit der aktiven Substanz in einer dichten Verpackung in den Sterilisationsraum eingeführt werden. Die Inaktivierung erfolgt dann durch mechanische Zerstörung der Verpackung des Inaktivators. Nach Inaktivierung des Aldehyds erfolgt die Entfernung des im Dampfraum und im Sterilgut verbliebenen Sterilisationsmittels durch Belüftung oder wiederholtes alternierendes Erzeugen eines Vakuums bei entsprechender Betätigung eines Belüftungsventils.

Wird das Absorbat nicht direkt in den Sterilisationsraum eingebracht, ist die Inaktivierung nicht erforderlich. Erfindungsgemäß wird das erreicht, indem der aktive Träger in einem mit der Sterilisationskammer verbundenen oder innerhalb der Sterilisationskammer angeordneten, temperierten, nichtmetallischen separaten Behälter auf einem keramischen oder anderen

Inerten Siebboden- oder Lochplattenträger untergebracht wird. Der Behälter ist mit dem Sterilisationsraum durch zwei inerte Rohrleitungen mit je einem Ventil verbunden. Auf eine der beiden Rohrleitungen ist eine Gasumwälzpumpe wirksam. In Abhängigkeit von der Dosierung des Sterilisationsmittels kann mit einer Füllung einmal oder mehrmals die Sterilisation durchgeführt werden. Die erforderliche Dampfkonzentration kann gegebenenfalls durch übliche analytische Verfahren ständig oder zweifach gemessen werden. Während der Sterilisationszeit wird durch die Pumpe ein Luftstrom im Kreislauf durch den Träger und die Sterilisationskammer geführt. Zum Abbruch der Sterilisation werden die Ventile geschlossen und damit das Sterilisationsmittel von der Kammer getrennt. Die Entfernung des Sterilisationsmittels aus der Sterilisationskammer erfolgt wie vorstehend beschrieben. Durch Einbau eines zusätzlichen Ventils und einer nach außen führenden Zweigleitung kann die Umwälzpumpe gleichzeitig als Belüftungspumpe fungieren.

Die aus dem Sterilisator abgepumpten GDA-Gase können durch Kohlefilter und nachgeschalteten Inaktivatorgranulat vollständig absorbiert werden, so daß keine Umweltverschmutzung auftreten kann. Bei gründlicher Entgasung in der beheizten Sterilisationskammer läßt sich die Restmenge des am Sterilgut haftenden Sterilisationsmittels stark vermindern, wodurch die Ablüfungszeit weiter verkürzt werden kann.

Vorteile des Verfahrens und der Vorrichtung liegen darin, daß die Toxizität und die Aufwandmengen des Sterilisationsmittels im Vergleich zu Ethylenoxid und Formaldehyd wesentlich geringer ist. Allergenität wurde nicht nachgewiesen. Das Verfahren benötigt keine Kontrolle zusätzlicher Parameter, wie Druck und Wasserdampfkonzentration.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen näher erläutert werden. Die dazugehörigen Zeichnungen zeigen in

Fig. 1: die Anordnung nach Beispiel 1

Fig. 2: die Anordnung nach Beispiel 2

Fig. 3: die Anordnung nach Beispiel 3.

Die Erfindung ist jedoch in keiner Weise auf die Einzelheiten dieser Ausführungsformen eingeschränkt.

Beispiel 1

In eine auf ca. 52°C–54°C beheizte teflonbeschichtete Kammer 1 von 50 l Inhalt wird in einer herausziehbaren Glasschale 2 20 g Kieselgelgranulat 3, das 10 ml 25%ige GDA-Lösung enthält, eingebracht. Als Testkeime werden auf einem Zwischenboden 4 Sporen von *Bac. stearothermophilus* auf Papierblättchen mit 10⁸ Keimen pro Plättchen und vegetative an Katheterstückchen angetrocknete Keime von *Staph. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida albicans* eingelegt. Die Keimträger werden in einer PE-Papier-Verbundfolie eingeschweißt. Die Kammer wird anschließend luftdicht mit einer durchsichtigen Glas- oder Placryl-Tür verschlossen. Nach 6 Stunden werden durch ein etwa bis auf den Boden der Schale reichendes Rohr 6 20 ml 25%ige Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung aus einem Gefäß 7 durch Öffnung eines Ventils 8 in die Glasschale 2 gegeben und nach 2 Min. Reaktionszeit mit einer Vakuumpumpe 9 mindestens 20 Min., nach Öffnung der Ventile 10 und 11, Luft durch die Kammer geleitet, oder es wird mehrmals durch alternierendes Schließen und Öffnen von Ventil 11 Vakuum gezogen und belüftet. Zur vollständigen Beseitigung der in der Sterilisationskammer befindlichen Gase kann eine Absorptionsfalle 12 mit Aktivkohle und Inaktivatorgranulat nachgeschaltet werden. Bei Verwendung einer Wasserstrahlpumpe als Vakuumquelle ist die Falle entbehrlich.

Beispiel 2

Die Vorrichtung in Figur 2 ist im wesentlichen mit Figur 1 identisch. Die Einlaßvorrichtung für die Inaktivierungslösung, bestehend aus Rohr 6, Gefäß 7 und Ventil 8 ist durch eine Vorrichtung zur Zerstörung und/oder Perforierung von Ampullen bzw. Plastbeuteln 15 ersetzt.

In PE-Papier-Verbundfolie verpacktes Granulat 13 wird mit der Papierschicht nach oben zusammen mit 20 ml Inaktivierungslösung, die sich in einer Ampulle 14 befindet, in die Glasschale 2 eingebracht. Die Testkeimzugabe erfolgt wie vorstehend beschrieben.

Innerhalb von 1,5 Stunden steigt die GDA-Konzentration auf 1,3 mg/l, und alle Testkeime werden abgetötet.

Nach 6 Stunden wird die Ampulle 14 mit der Vorrichtung zur Zerstörung oder Perforierung von Ampullen oder Plastbeuteln 15 zerstört. Die Schale ist so bemessen, daß die Inaktivierungslösung das verpackte Granulat 13 bedeckt.

Nach Belüftung, wie vorstehend beschrieben, kann die Kammer geöffnet werden.

Beispiel 3

In einer beheizten Kammer 1, analog der Ausführungsbeispiele 1 und 2, von 50 l Inhalt ist ein separater Sterilisationsmittelbehälter 16 angeordnet. In diesem befindet sich ein Siebkorb 17 aus Plast oder einem anderen inerten Material. Durch eine Öffnung 18, die mit einem Schraubendeckel 19 verschließbar ist, werden 20 g Kieselgelgranulat, das 10 ml 25%ige GDA-Lösung enthält, eingebracht. Es kann sowohl loses Granulat 3 oder in PE-Papier-Verbundfolie verpacktes Granulat 13 sein. Nach Verschließen der Öffnung 18 werden, wie im Ausführungsbeispiel 1 beschrieben, Testkeime durch die Tür 5 auf den Zwischenboden 4 in den Sterilisationsraum gebracht.

Danach werden die Ventile 20 und 21 geöffnet und eine Umluftpumpe 22 eingeschaltet, die das Gas durch das Ventil 20 ansaugt, durch das GDA-Granulat leitet und über das Ventil 21 durch ein Verteilerrohr 23 unter dem Zwischenboden 4 verteilt. Nach Beendigung der Sterilisation nach 6 Stunden wird die Umluftpumpe 22 abgeschaltet, die Ventile 20 und 21 werden geschlossen, und das Sterilisationsmittel wird wie im Beispiel 1 nach Betätigung der Ventile 10 und 11 durch die Vakuumpumpe 9 über die Absorptionsfalle 12 entfernt.

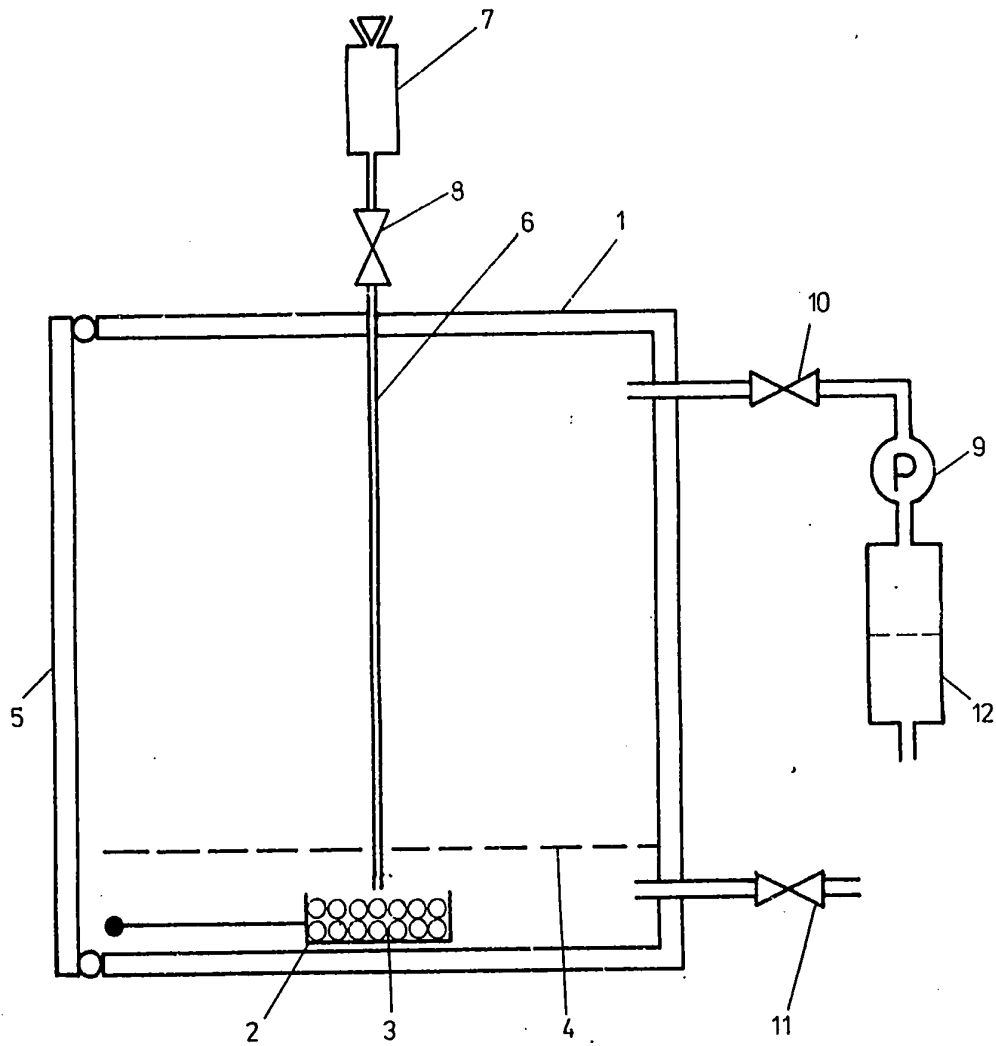


Fig. 1

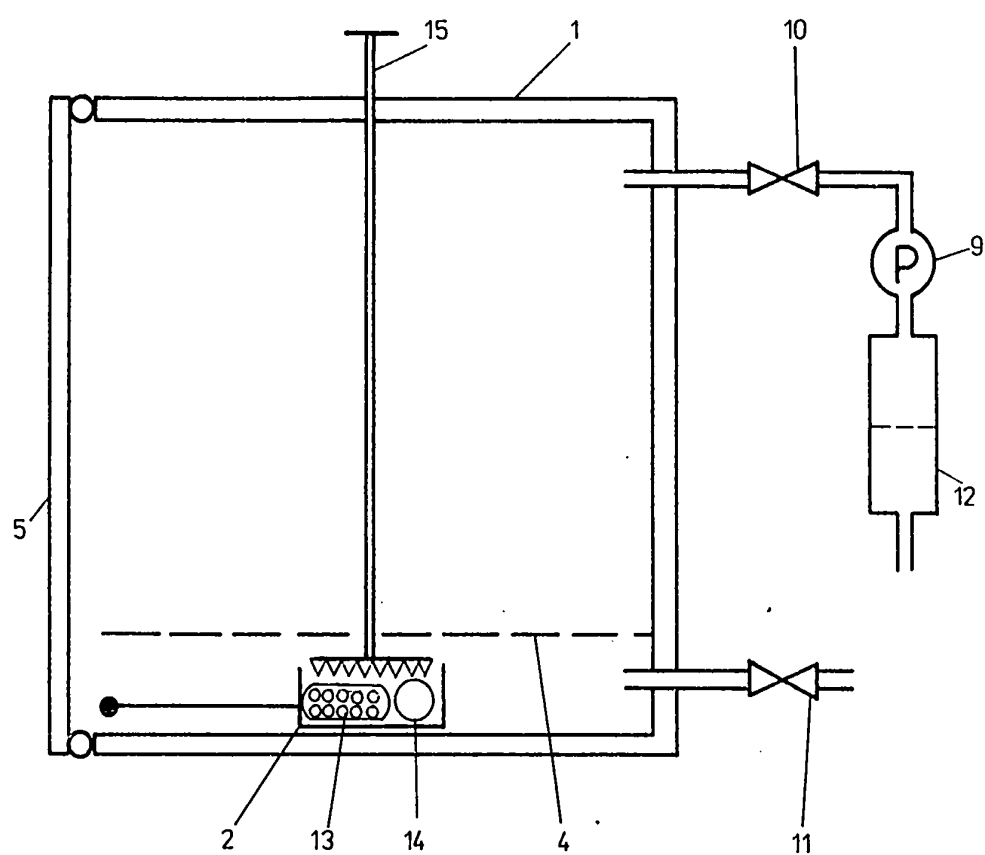


Fig. 2

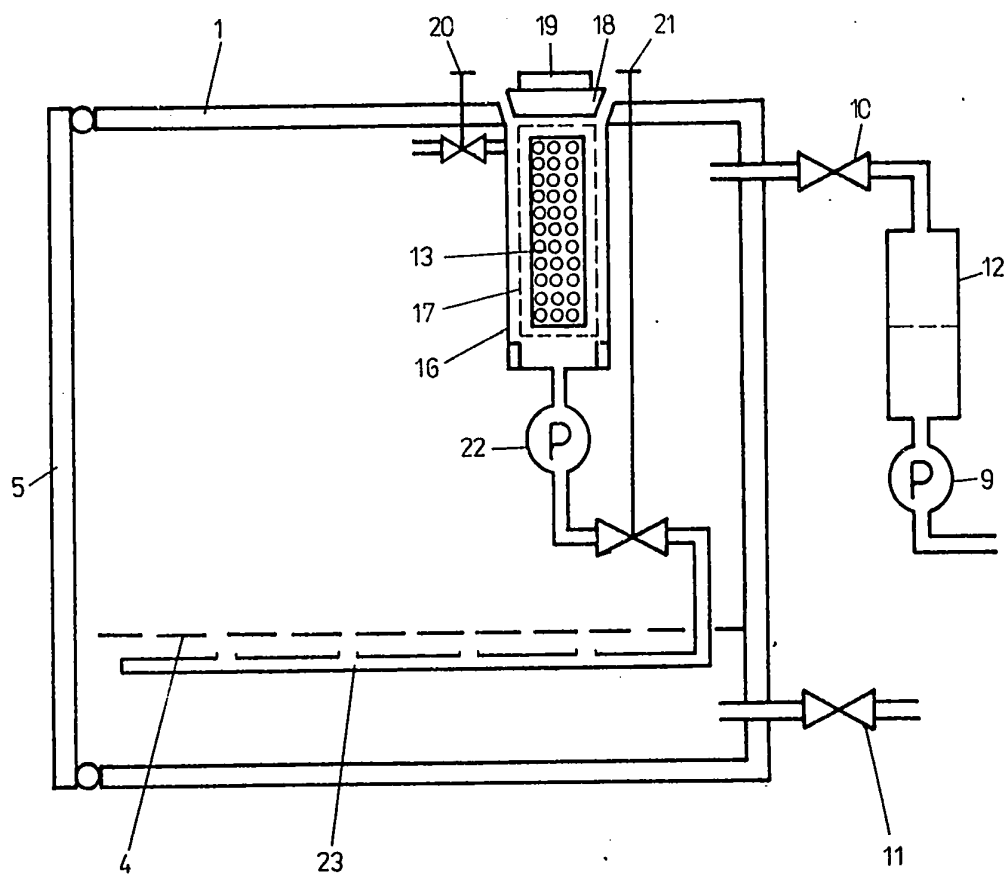


Fig. 3