



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

618 607

21 Gesuchsnummer: 8610/77

73 Inhaber:
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (DE)

22 Anmeldungsdatum: 12.07.1977

72 Erfinder:
Edgar Sirc, Leverkusen (DE)
Johann Franz, Monheim (DE)
Günter Hoffmann, Monheim (DE)
Dirk-Torsten Krüger, Köln (DE)
Paul-Günter Underberg, Bergisch-Gladbach (DE)

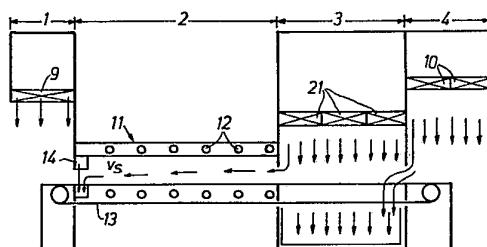
24 Patent erteilt: 15.08.1980

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.08.1980

54 Verfahren zur Sterilisation von Behältern.

57 Die zu sterilisierenden Behälter werden kontinuierlich in einem Strahlungsofen (11) durch Hitzeinwirkung sterilisiert. Zu diesem Zweck werden sie durch Laminar-Floweinheiten mit Hochleistungsschwebstofffiltern (9,21,10) in die Sterilisierzone (2) ein- und wieder ausgeschleust. Um die erforderlichen Reinraumbedingungen zu gewährleisten, wird entweder am Ausgang (4) oder am Eingang (1) der Sterilisierzone (2) ein Teil der mit Hilfe der Hochleistungsschwebstoff-Filter (9,10,21) gereinigten Luft abgezweigt und in einer turbulenzarmen Strömung mit einer Geschwindigkeit von 0,2 - 0,7 m/sec parallel zur Bewegungsrichtung der Behälter durch den Strahlungsofen (11) hindurchgeleitet. Damit kann im gesamten Bereich des Strahlungsofens (11) eine geringe Partikelkonzentration von ca. 1 Partikel mit einem Durchmesser von mehr als 0,5 µm pro Liter Luft erzielt werden, ohne dass in der Sterilisierzone (2) selbst ein hochreiner Luftstrom erzeugt werden muss.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Sterilisation von temperaturunempfindlichen Behältern, insbesondere Glasflaschen zur Abfüllung parenteraler Arzneimittel, bei dem die Behälter kontinuierlich in einem Durchlaufofen durch Strahlungswärme sterilisiert und anschliessend durch mittels Schwebstofffiltern filtrierte Luft abgekühlt werden, dadurch gekennzeichnet, dass im Durchlaufofen ein möglichst turbulenzarmer und partikelarmer Luftstrom parallel zur Bewegungsrichtung der Behälter aufrechterhalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Luftstrom der Bewegung der Behälter entgegengesetzt ist und durch ein Druckgefälle zwischen einer an den Ofenaustritt anschliessenden Kühlzone und einer an den Ofeneintritt angrenzenden Einlaufzone erzeugt wird.

3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Strömungsgeschwindigkeit des Luftstromes auf einen Wert im Bereich von 0,2–0,7 m/sec. eingereguliert wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Luftstrom praktisch quantitativ an einer Einlaufschleuse am Eintritt in den Strahlungsofen abgesaugt wird.

5. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach den Ansprüchen 1 bis 4, bestehend aus einem Strahlungshitzetunnel, der an seinem Eintritt eine mit in Schwebstofffiltern filtrierter Luft beschickte Einlaufschleuse und an seinem Austritt eine ebenfalls mit in Schwebstofffiltern filtrierter Luft beschickte Kühlzone aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass

a) sämtliche Ventilatoren (16, 18, 19, 20, 23) im Zulauf bzw. Abluftteil der Kühlzone (3) und der Einlaufschleuse (14) zur Erzeugung des Luftstromes stufenlos regelbar sind, dass

b) zwischen Ofenaustritt und Kühlzone (3) und zwischen der Kühlzone (3) und einem Sterilraum verstellbare Spaltblenden (24, 25) zur Feineinstellung des Luftstromes angeordnet sind und dass

c) der Zuluftkasten der Einlaufschleuse (14) stufenlos höhenverstellbar ist.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Sterilisation von temperaturunempfindlichen Behältern, insbesondere Glasflaschen zur Abfüllung parenteraler Arzneimittel, bei dem die Behälter kontinuierlich in einem Durchlaufofen durch Strahlungswärme sterilisiert und anschliessend durch mittels Schwebstofffiltern filtrierte Luft abgekühlt werden.

In der pharmazeutischen Industrie müssen die für die Aufnahme von Arzneimittelzubereitungen bestimmten Glasbehälter sorgfältig sterilisiert werden. Zu diesem Zweck werden die Behälter mittels Horden oder Förderbandeinrichtungen kontinuierlich durch einen Strahlungsofen geführt. Systematische Messungen mit Hilfe von Teilchenzählern haben zu dem Ergebnis geführt, dass ohne besondere Hilfsmassnahmen im Strahlungsofen eine hohe Konzentration von Fremdpartikeln, z. B. Staub, vorhanden ist. Es wurden bis zu 10^4 Partikel pro Liter Luft mit einem mittleren Durchmesser $> 0,5 \mu\text{m}$ festgestellt. Es ist leicht einzusehen, dass eine derart hohe Fremdpartikelkonzentration zu hohen Ausschussquoten im Produktionsprozess führt. Aus diesem Grunde bedient man sich des sogenannten Laminar-Flow-Prinzips: Am Ein- und Auslauf des Strahlungsofens sowie im Ofen selbst werden turbulenzarme hochreine Luftströme senkrecht zur Bewegungsrichtung der Behälter erzeugt (siehe z. B. DE-AS 1 936 865). Zur Erzeugung der Luftströme werden üblicherweise Ventilatoren benutzt. Unmittelbar vor dem Eintritt in den Ofen wird die Luft durch Hochleistungsschwebstofffilter gereinigt. Derartige

Filter sind unter der Bezeichnung HOSCH-Filter bekannt und bestehen in der Regel aus Glasfaservliesen. Mit diesen Vorrichtungen kann man die Partikelzahl im Sterilisertunnel sowie in den daran angrenzenden Ein- und Auslaufzonen auf einen Wert herabdrücken, der dem US-Federal-Standard 209b entspricht. Die gemessenen Partikelzahlen liegen im gesamten Sterilisertunnelbereich in der Grössenordnung von 1 Partikel $> 0,5 \mu\text{m}$ pro Liter Luft. Bei der oben erwähnten Sterilisierapparatur mit sogenannten HOSCH-Filtern in der Ein- und Auslaufzone und innerhalb der Sterilisierzone sind die Reinraumbedingungen jedoch mit einem hohen apparativen Aufwand erkauft worden.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur partikelarmen Sterilisation von Glasbehältern zu entwickeln, das hinsichtlich des Anlagenaufwandes und der Energiekosten wirtschaftlicher ist. «Partikelarm» bedeutet dabei, dass die im US-Federal-Standard 209b niedergelegten Forderungen mindestens eingehalten werden.

Diese Aufgabe wird unter Verwendung eines eingangs erwähnten Durchlaufofens erfindungsgemäss dadurch gelöst, dass im Durchlaufofen ein möglichst turbulenzarmer und partikelarmer Luftstrom parallel zur Bewegungsrichtung der Behälter aufrechterhalten wird. Vorteilhaft wird der Luftstrom durch ein Druckgefälle der an den Ofenaustritt anschliessenden Kühlzone und der Sterilisierzone erzeugt. Auf diese Weise kann in der Kühlzone ein kleiner Teil der filtrierten Kühlluft abgezweigt werden und strömt vom Ofenaustritt entgegen der Bewegungsrichtung der Behälter über die Behälter hinweg zum Ofeneintritt. Das Druckgefälle wird zweckmässig so eingestellt, dass der Luftstrom im Ofen eine Geschwindigkeit von 0,2–0,7 m/sec. besitzt.

Eine bevorzugte Ausführung der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, dass der Luftstrom praktisch quantitativ an einer Einlaufschleuse am Ofeneintritt abgesaugt wird.

Die Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens mit einem Strahlungshitzetunnel, der an seinem Eintritt eine mit in Schwebstofffiltern filtrierte Luft beschickte Einlaufschleuse und an seinem Austritt eine ebenfalls mit in Schwebstofffiltern filtrierter Luft beschickte Kühlzone aufweist, ist dadurch gekennzeichnet, dass

a) sämtliche Ventilatoren im Zulauf bzw. Abluftteil der Kühlzone und der Einlaufschleuse zur Erzeugung des Luftstromes stufenlos regelbar sind, dass
b) zwischen Ofenaustritt und Kühlzone und zwischen der Kühlzone und einem Sterilraum verstellbare Spaltblenden zur Feineinstellung des Luftstromes angeordnet sind und dass
c) der Zuluftkasten der Einlaufschleuse stufenlos höhenverstellbar ist. Auf diese Weise kann der Luftstrom reproduzierbar mit grosser Genauigkeit eingestellt werden.

Mit der Erfindung werden folgende Vorteile erzielt:

1. Im gesamten Ofenraum können die Reinheitsforderungen gemäss der US-Federal-Vorschrift 209b eingehalten werden. Messungen mit einem Royco-Teilchenzähler der Firma Bausch & Lomb ergaben im gesamten Bereich des Strahlungsofens über lange Zeiten eine Partikelkonzentration von zirka 1 Partikel $> 0,5 \mu\text{m}$ pro Liter Luft.
2. Im Bereich der Sterilisierzone sind keine Hochleistungsschwebstofffilter und Ventilatoren erforderlich. Dies bedeutet einen geringeren Aufwand bei der Erstellung der Anlage und geringeren Energiebedarf.
3. Aufgrund der leichten Zugänglichkeit in der Sterilisierzone ist die Anlage in wartungstechnischer Hinsicht günstiger.
4. Der Überdruck von der Sterilraumseite her kann bis zum Austritt des Strahlungsofens mit Sicherheit abgebaut werden.
5. Ein wesentlicher Vorteil besteht ferner darin, dass die verwendeten HOSCH-Filter nicht hochtemperaturfest zu sein brauchen, da sie nicht mit erhitzter Luft, sondern lediglich

- mit Raumluft beschickt werden. Dies erlaubt den Einsatz von HOSCH-Filters aus organischem Fasermaterial, die aus medizinisch-gesundheitlichen Gründen Glasfaserfiltern vorzuziehen sind.
6. Glasfaser-HOSCH-Filter haben ferner den Nachteil, dass im Hochtemperaturbereich relativ enge Temperaturtoleranzen eingehalten werden müssen. Werden HOSCH-Filter innerhalb der Sterilisierzone eingesetzt und mit Heissluft betrieben, so sind relativ aufwendige Regeleinrichtungen erforderlich, um die Temperatur innerhalb der engen vorgegebenen Toleranzen konstant zu halten. Demgegenüber ist bei dem erfundungsgemässen Verfahren nur eine unkritische Temperaturregelung im Bereich von 300–320°C erforderlich.
 7. Die erzielbaren hohen Temperaturen in der Sterilisierzone gewährleisten eine weitgehende Entpyrogenisierung der durchlaufenden Objekte.

Im folgenden wird ein Ausführungsbeispiel anhand einer Zeichnung näher beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 eine schematische Darstellung der Sterilisieranlage und

Fig. 2 die Sterilisieranlage mit eingezeichneten Strömungs pfeilen.

Die Sterilisierapparatur gemäss Fig. 1 besteht im wesentlichen aus vier Zonen, der Einlaufzone 1, der Sterilisierzone 2, der Kühlzone 3 und der Auslaufzone 4. In der Einlaufzone 1 herrscht Normaldruck. In der Auslaufzone 4 herrscht ein dem angrenzenden Sterilraum entsprechender Überdruck von 124,6 μ bar. Die Sterilisierzone 2 ist am Einlauf und Auslauf durch sogenannte Laminar-Flow-Einheiten 5 und 6 abgeschirmt. Sie bestehen jeweils aus einem Ventilator 7 und 8 und darunter angeordneten HOSCH-Filters 9 und 10. Mit diesen Einrichtungen wird ein Vorhang aus HOSCH-filtrierter Luft erzeugt, durch den die zu sterilisierenden Behälter am Einlauf und Auslauf hindurchbewegt werden. Die eigentliche Sterilisierzone 2 besteht aus einem Strahlungsofen 11 mit stabförmigen Heizelementen 12.

Die zu sterilisierenden Glasflaschen werden mit Hilfe eines Transportbandes 13 durch den Strahlungsofen 11 hindurchgeführt. Die Ofentemperatur liegt normalerweise im Bereich von 300–320°C. Die Transportgeschwindigkeit beträgt zirka 0,1 m/min. Am Ofeneintritt ist eine Einlaufschleuse 14 angeordnet. Sie wird durch zwei gegenüberstehende Kästen 15 mit Luftaustritts- bzw. Absaugöffnungen gebildet, wobei der obere Kasten stufenlos höhenverstellbar ist. Die gleichmässige Luftverteilung wird z. B. durch Ausbildung der Unterseite des Zuluftkastens bzw. der Oberseite des Abluftkastens als Lochblech erreicht. Im Bereich der Kästen 15 wird senkrecht zum Transportband 13 zusätzlich zu dem Luftvorhang an der Einlaufseite 1 ein weiterer Luftvorhang mit HOSCH-filtrierter Luft erzeugt. Hierzu ist ein Ventilator 16 vorgesehen. Da die Einlaufschleuse 14 selbst schon für eine gleichmässige Luftverteilung sorgt, kann das HOSCH-Filter 17 ausserhalb des Strahlungsofens 11 angebracht werden, wenn für eine nicht partikelabgebende Zuleitung gesorgt ist.

Die Kühlzone 3 schliesst an den Austritt des Strahlungsofens 11 an. Die aus dem Ofen kommenden sterilisierten Behälter werden in diesem Bereich etwa auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kühlzone 3 ist hier mit zwei Ventilatoren 19 und 20 bestückt. Diese Ventilatoren erzeugen analog zur Laminar-Flow-Einheit 5 und zur Zuluft der Einlaufschleuse 14

eine turbulenzarme Strömung senkrecht zum Transportband 13. Zwischen die Ventilatoren 19 und 20 und das Transportband 13 sind wieder HOSCH-Filter 21 geschaltet. Unterhalb des Transportbandes 13 ist im Bereich der Kühlzone 3 ein Stauraum 22 vorgesehen, der mit einem Ventilator 23 zur Absaugung der Kühlluft in Verbindung steht. Der Stauraum 22 bewirkt ein gleichmässiges Strömungsprofil in der Kühlzone 3. Am Austritt des Strahlungsofens 11 und am Ende der Kühlzone 3 sind verstellbare Blenden 24 und 25 angebracht. Sie bestehen im wesentlichen aus höhenverstellbaren rechteckigen Blechplatten und bilden die Abschottung für die Sterilisierzone 2 bzw. die Kühlzone 3. Die kleinste zulässige Spaltweite entspricht der Höhe der zu sterilisierenden Behälter.

Sämtliche HOSCH-Filter 9, 10, 17 und 21 befinden sich auf Raumlufttemperatur. Sie können aus Polycarbonat-Faser-Vliesen bestehen, die einen Abschreidegrad von über 99,9% für Staubteilchen $> 0,5 \mu$ m besitzen.

Aus Fig. 2 sind die Strömungsverhältnisse der Sterilisierzone 2, der Kühlzone 3 und der Auslaufzone 4 ersichtlich. Die Umdrehungszahlen der Ventilatoren 16, 18, 19, 20 und 23 sind stufenlos einstellbar. Zunächst wird der Abluftventilator 23 in der Kühlzone 3 so eingeregelt, dass die durch den Stauraumüberdruck von der Auslaufzone 4 in die Kühlzone einströmende Teilluftmenge vom Ventilator 23 erfasst wird. Hierdurch strömt ein Teil der durch die Ventilatoren 19 und 20 erzeugten Zuluft entgegen der Bewegungsrichtung der Behälter durch die Blende 24 in den Strahlungsofen 11 und wird am Ofeneintritt von dem Abluftventilator 18 abgesaugt. Die Förderleistung des Abluftventilators 18 muss also um diesen Betrag höher liegen als die des zugehörigen Zuluftventilators 16, um den durch den Ofen strömenden Teilstrom zu erfassen. Die Grobeinstellung dieses Teilstromes erfolgt durch Einregulierung der Ventilatoren 16, 18, 19, 20 und 23, die Feineinstellung mit Hilfe der Spaltblenden 24 und 25. Optimale Reinheitsbedingungen im Strahlungsofen 11 erhält man, wenn die Strömungsgeschwindigkeit des Luftstromes im Bereich von 0,2 bis 0,7 m/sec. liegt. Da dieser Bereich relativ gross ist, sind keine aufwendigen Regeleinrichtungen erforderlich, um die Strömungsgeschwindigkeit des Luftstromes konstant zu halten.

Die zu sterilisierenden Glasflaschen laufen in vielen Fällen in noch nassem Zustand in die Sterilisierzone ein, wenn sie in einem vorhergehenden Arbeitsschritt gereinigt und gespült werden. Aufgrund der hohen Temperaturen erfolgt dann eine sehr rasche Trocknung im ersten Abschnitt des Strahlungsofens. Der entstandene Wasserdampf wird von dem Ventilator 18 abgesaugt, der aus diesem Grund als Abluftventilator bezeichnet wird. In den nachfolgenden Abschnitten des Strahlungsofens 11 erfolgt dann die Sterilisation.

50 Beispiel

Unter folgenden Betriebsbedingungen wurden Glasflaschen sterilisiert:

Druck in der Auslaufzone	= Druck im Sterilraum	= 124,6 μ bar
55 Druck in der Kühlzone 3	oberhalb des Transportbandes	= 20 μ bar
im Stauraum 22		= -30 μ bar
Druck im Strahlungsofen 11 (Mitte)		= 5 μ bar
Druck am Eintritt des Strahlungsofens 11		= 20 μ bar

Bei diesen Druckverhältnissen stellt sich im Strahlungsofen ein Luftstrom mit der Geschwindigkeit $v_s = 0,2 \text{ m/s}$ ein.

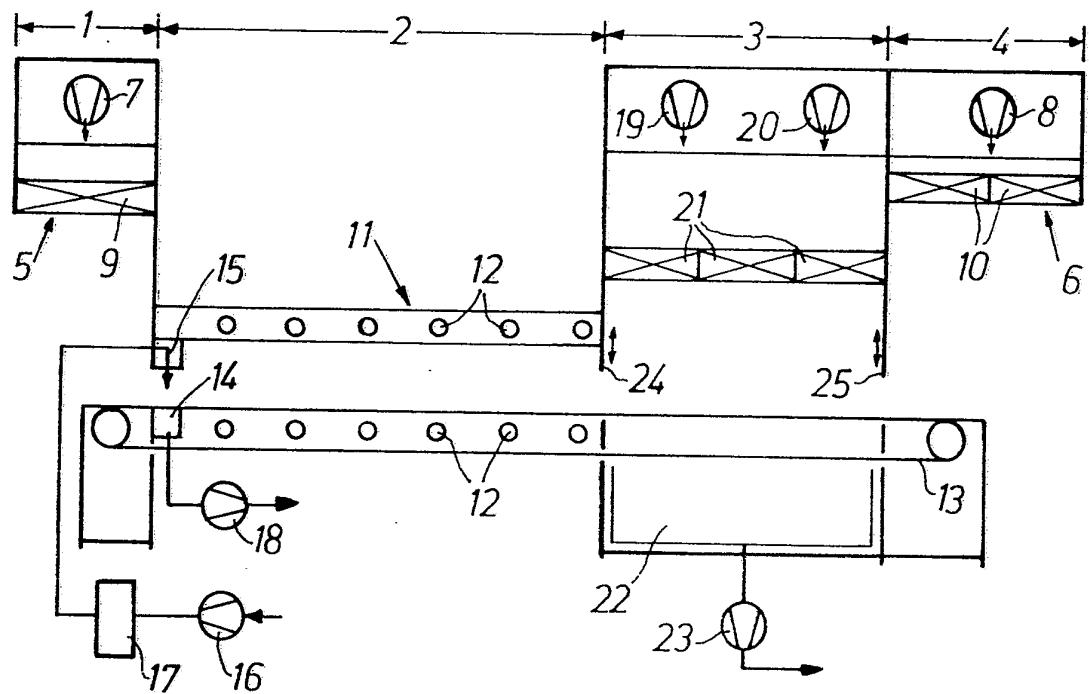


FIG. 1

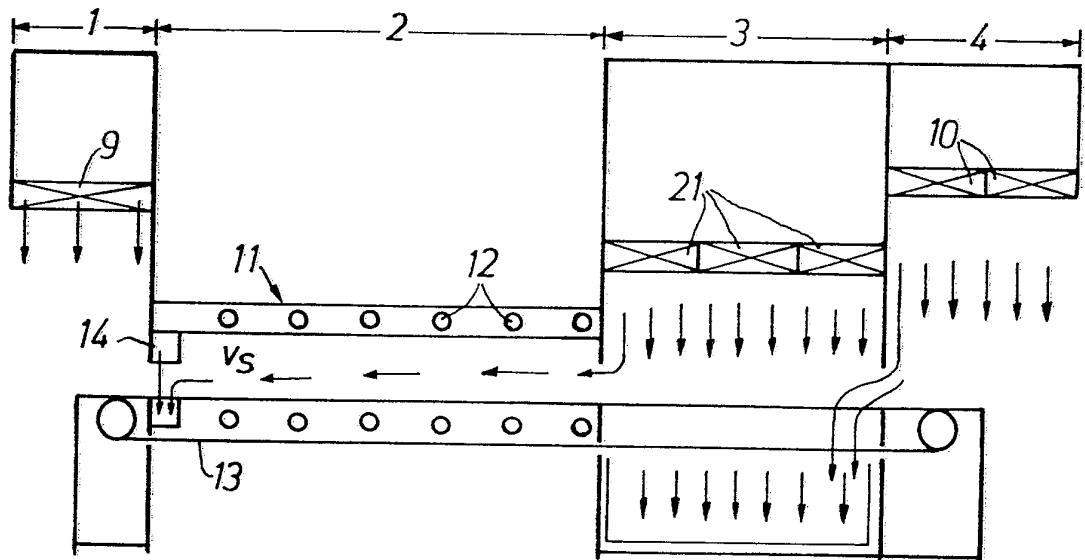


FIG. 2