

Tisztítás, CIP és készülékek sterilizációja

Wirnhardt Ádám, Vidra Aladár

2016. 04. 12.

Miért van szükség tisztításra?

- 1. Kötelező előírások a megfelelő higiénias szint elérésére, a kontamináció kiküszöbölésére
 - gyógyszeripar, élelmiszeripar
 - egyes szigorúbb előírások miatt bizonyos berendezéseket 1 termék előállítására (kromatográfiás oszlopok)
 - 2. A gyártás folyamatainak hatékonysága érdekében
 - visszamaradt szennyezések nagyban ronthatják például egy fermentáció hozamát
 - tisztítatlan kromatográfiás oszlop terméket fog elengedni.
- Tisztítani szükséges és érdemes, ám ehhez tisztítható és megfelelően kialakított berendezések és üzem kell

Higiénikus üzemtervezés

1. Üzemkialakítás

- Tiszta és rendezett
- Berendezés elhelyezése: föld felett, hozzáférhetően
- Padló → Folytonos, összefolyó
- Plafon → mosható
- Falak → mosható, ellenálló
- Szellőzés
- Vezetékek

Higiénikus üzemtervezés

2. Felszínek

- **Minden anyagárammal érintkező felület legyen:**
 - sima, résektől és kiszögellésektől mentes
 - nem pórusos
- **A felület érdességét 2 különböző módon lehet megadni:**
 - grit: igen finom szemcsenagyságú kvarchomokkő finomságával definiált
 - Ra (Roughness average, átlagos érdesség): $Ra = \frac{1}{l} \int_0^l \{f(x)\} dx$
- **Eltérő berendezéseknél eltérő érdesség engedhető meg:**
 - nemsteril tárolótartályok esetén 120 grit ~ Ra=1-3 μm
 - steril tárolótartályoknál 180-240 grit ~ Ra=0,5-1,5 μm
 - fermentor esetén 240-360 grit ~ Ra=0,2 μm
- **Eljárások: Polírozás (mechanikai, tükör, elektro)**

Higiénikus üzemtervezés

3. Alapanyagok

- Anyagárammal közvetlenül nem érintkező részek
 - Kisebb figyelmet kell ráfordítani
 - A higiénikus és tiszta megjelenés sokkal fontosabb
- Korrózióknak ellenálló anyagok és bevonatok pl.:
 - Csövek és berendezések alumínium bevonattal
 - 304-es acél
 - Műanyag bevonat

Higiénikus üzemtervezés

3. Alapanyagok

Pontozsdásodás 304-es acélon



Higiénikus üzemtervezés

3. Alapanyagok

- Anyagárammal közvetlenül érintkező részek
 - Fémek/ötvözetek
 - Aisi 304, Aisi 316, Titánium, Hastelloy
 - Műanyagok
 - ABS, PVDF, Szilikongumi
 - Elsősorban csöveknél

Higiénikus üzemtervezés

3. Alapanyagok



Higiénikus üzemtervezés

4. Tartályok

- Leeresztő szelep a tartály alján
- A tartály alja szelep felé lejt sen
- Szenzorbevezetés is lefelé lejt sen
- Befolyókat meg kell hosszabbítani a tartály aljáig, ha a tárolt anyag habzásra hajlamos
- Zárt tartálynál búvónyílás
- Lámpa+kémlelőnyílás
- Keverő felülről, ha lehet, csapágyba ne menjen folyadék
- Tisztító szórófejek elhelyezése → ha lehet akkor forgó szórófejes
- Tartály geometria befolyásolja a tisztíthatóságot

Higiénikus üzemtervezés

5. Csőrendszer

- Összeillesztésükre legjobb a hegesztés illetve műanyagoknál a hőforrasztás
- Ellenőrzésnél fontos viszont, hogy szétszedhető legyen (csőkötések, peremes O-gyűrűs)
- Eltérő átmérőjű csövekhez excentrikus kúp alakú összekötő szakasz
- Egész rendszernek kb 1% lejtése legyen
- Megfelelően kell rögzíteni
- Kerüljük a csonka végeket
- Az egyes anyagáramok keveredését meg kell akadályozni

Higiénikus üzemtervezés

6. Szelepek

Steril rendszerekhez:

- a legalkalmasabbak a **membránszelepek**
- a membránnak erősnek és ellenállónak, mégis rugalmasnak kell lennie
- membránsérülést jelző indikátorfolyadékok
- a membránt horizontális csőszakaszok esetén bizonyos szögben kell beszerelni, hogy a gát ne akadályozza a szabad lefolyást a leeresztő szelep megnyitása esetén

Higiénikus üzemtervezés

6. Szelepek

Higiénikus, nem steril rendszerek:

- steril szelepek mellett a pillangószelep és a gömbszelep
- a forgó szeleprésznek rendkívül pontosan kell illeszkednie, PTFE borítás
- a pillangószelepet csak vertikális szakaszokon javasolt alkalmazni

Higiénikus üzemtervezés

6. Szelepek

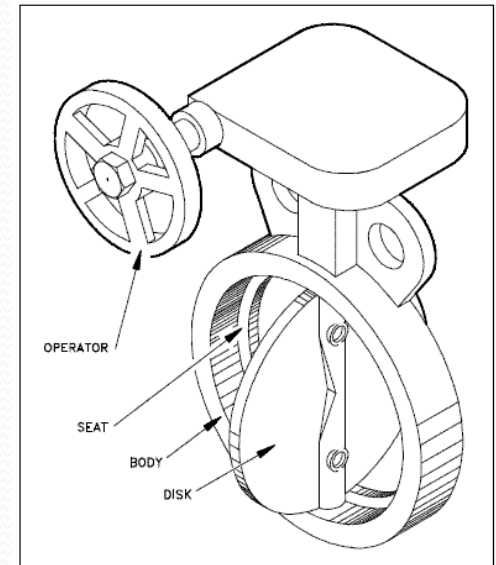
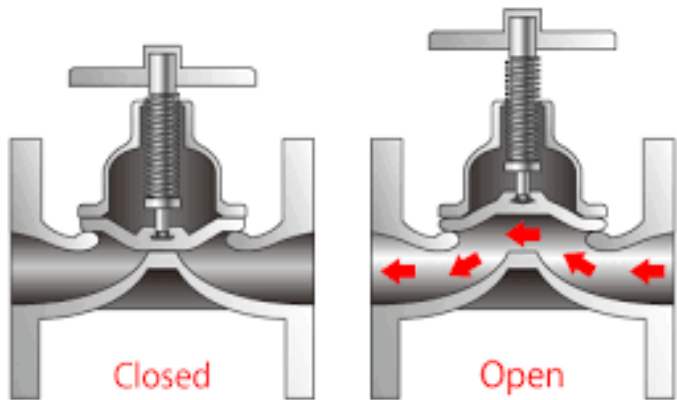


Figure 19 Typical Butterfly Valve



Higiénikus üzemtervezés

7. Szivattyúk/pumpák

- Berendezések:
 - Perisztaltikus pumpa
 - Forgódugattyús szivattyú
 - Diafragma pumpa
 - Centrifugál szivattyú
- Önleeresztőnek kell lennie, illetve simának
- Erőátvitel speciális mágneses tengelykapcsolóval is akár
- Járókerék tengelyének tömítését gőzzel kell sterilizálni

Higiénikus üzemtervezés

7. Szivattyúk/pumpák

Diafragma pumpa



Centrifugál szivattyú



**Perisztaltikus
pumpa**



Forgódugattyús szivattyú



Higiénikus üzemtervezés

8. Közművek

- Ionmentes víz:
 - még nem tekinthető sterilnek, ezért ABS csövek is alkalmazhatók, de rozsdamentes acél javasolt
 - nyomás alatt kell cirkuláltatni a stagnálás elkerülése miatt
 - a cirkuláltató körben érdemes szűrőket elhelyezni, valamint ezeket rendszeresen cserélni
 - érdemes két deionizáló készüléket párhuzamosan kötni
 - befertőződés esetén nem elég csak regenerálni, tisztítás is szükséges
- Pirogén mentes víz:
 - már steril, ezért
 - minden elemét a a sterilitás elvei alapján kell kiválasztani a rendszernek
 - inline szűrők és UV sterilizálók beiktatása szükséges
- Gőzhálózat:
 - a nagy nyomás és hőmérséklet határozza meg az alkalmazható anyagok körét
 - hasonló körülményt igényel, mint a pirogén mentes víz

Tisztítószer

- Keverékek vagy vizes oldatok
- Víz → követelményeknek megfelel
- Ionmentes víz előnyösebb
- Detergens → nincs ideális
- Fertőtlenítőszer → gőz vagy kémiai fertőtlenítés (Na-hipoklorit, kvaterner ammóniumvegyületek)
- Speciális tisztítószer → erősen kötött fehérjék eltávolítása,

Tisztítási módszerek

- Hagyományos módszer → a berendezést szétszedni és kézzel tisztítani
 - Hátrány → következtelen tisztítás, biztonság hiánya (a kezelő és a termék esetében egyaránt), túl hosszú állási idő
- Ma inkább → cleaning in place (CIP) „helyben tisztítás”
 - A tisztító reagenseket átcirkuláltatják a berendezéseken
 - A tisztítási ciklus manuálisan vagy automatikusan szabályozható
 - Továbbra is van, hogy ez nem hatékony → a készüléket kézzel kell tisztítani

Tisztítási módszerek

1. csővezetékek és szelepek

- Csővezetékek CIP tisztításának tipikus sorrendje:
 1. Vizes öblítés → laza szennyezők eltávolítása a csőből
 2. Mosás detergenssel → maradék szennyező eltávolítása a felületről
 3. Vizes öblítés
 4. Mosás fertőtlenítőszerrel
 5. Vizes öblítés → biztosítani, hogy a tisztítás végén a készülékben ne maradjon detergens és fertőtlenítőszer
- A vizet általában egyenesen a csatornába vezetik, a detergenst, ill. a fertőtlenítőszert van, hogy újrahasznosítják

Tisztítási módszerek

1. csővezetékek és szelepek

- Megfontolások:
 - Folyadéksebesség 1,5 m/s körül
 - Max 75 °C körüli hőmérséklet
 - Feldolgozás folyamata után egyből
 - Tisztítás után vagy újra használjuk, vagy hagyjuk kiszáradni

Tisztítási módszerek

- 2. Tartályreaktorok: Ázni/permetezni
- 3. Feldolgozási műveletek készülékei
 - Centrifugák
 - Mikroszűrő, ultraszűrők
 - Kromatográfiás oszlop
- 4. Pirogénmentesítés
- 5. Létesítmény

CIP rendszerek

- **Single-use**
 - Detergenst egyszer használja fel
 - Előnyös, ha a detergens szavatossági ideje rövid, vagy ha az üzemben magas szintű a szennyező terhelés
- **Reuse rendszer**
 - Detergens megőrzése cél. Minél kevesebbet kelljen kidobni
 - Víz megőrzése. (végső öblítés a következő első öblítője)
- **Multi-use rendszer**
 - A kettő kombinációja. Tartályok és csövek CIP tisztításhoz lettek tervezve. Automatizálható

Tisztítás, CIP és készülékek sterilizációja

Wirnhardt Ádám, Vidra Aladár

2016. 04. 12.

Készülékek sterilizálása

Berendezések sterilizálása

- Nagy-léptékű eszközöknél kérdés
- Hősterilizálás (gőz)
- Mikroorganizmusok és spórák
- Száraz hő ⇔ Nedves hő hatékonyabb

Helyben sterilizálás

- Készülékbe kell tervezni
- Léptéknövelés => Kifejlesztett folyamatok változhatnak
- Sterilizációs idő és hőmérséklet
- Általában a $121^{\circ}\text{C}/15\text{perc}$
- Ez gyakorlatban a minimum.
- Több ideig szoktak sterilizálni.

Helyben sterilizálás

- Az eszköztől is függ a sterilizációs idő.
- Gőznyomás 1.5 bar
- Ez biztosítja hogy a berendezés gyorsan elérje a sterilizációs hőmérsékletet.
- Emlős sejtkultúráknál szennyeződés gondot okozhat.
Tiszta gőz kell.

Berendezések tervezése

- Minden része ellenáll a 130°C-nak
- Ahol lehet hegesztett csatlakozás legyen
- Kapcsolódásoknál higiénikus csatlakozó kell
- Kerülni kell a holt tereket és a hasadékokat
- Ha lehet egynél több szelep legyen a határon
- Olyan szelepeket használjunk amit könnyű tisztítani és sterilizálni

Berendezések tervezése

- Szakaszonként sterilizálható legyen
- A beérkező gőz száraz, telített és részecskementes legyen
- A legmagasabb ponton legyen bevezetve és a legalacsonyabb ponton legyen elvéve a kondenzátum
- Vízelvezetés is legyen belettervezve.

Tartályok

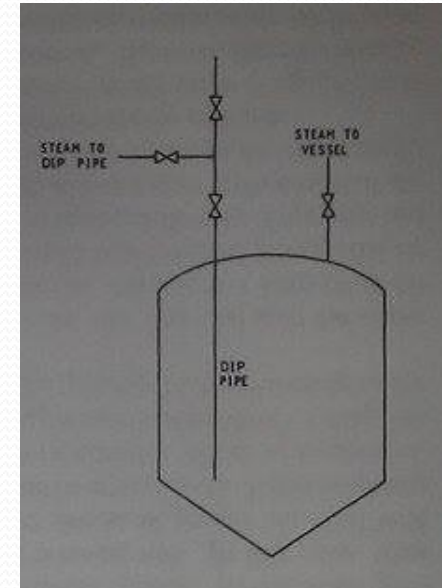
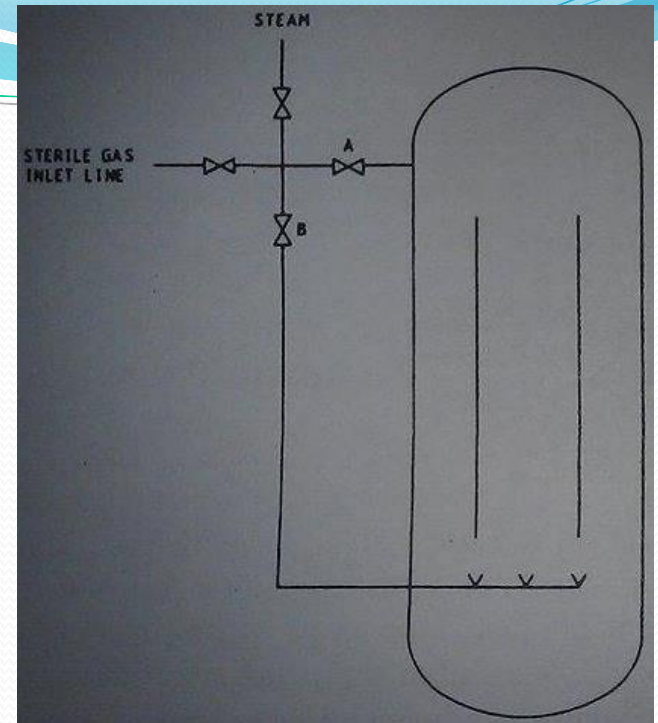
- Nyomásállóság
- Probléma az üveggel
- Köpenytér
- Levegős nyomásteszt (szivárgások) 24óra, 30p
- Szivárgások megtalálása

Sterilezés folyamata

- Szivárgás teszt
- Kivezetők kinyitása végül a gőzbevezető nyitása
- Hőmérséklet és nyomás nő
- Szűrők szellőztetése
- 121°C 1,1 bar kezdődik a sterilizálás
- A végén a elfolyók zárása majd a gőzbevezetésé
- Steril levegő bevezetése hogy ne legyen vákuum

Levegőztető
Először a levegőztető (B)
Majd az A és B szelep nyitva

Bemerülő csöveknél:
A csőbe is kell külön
gőzbevezetés.

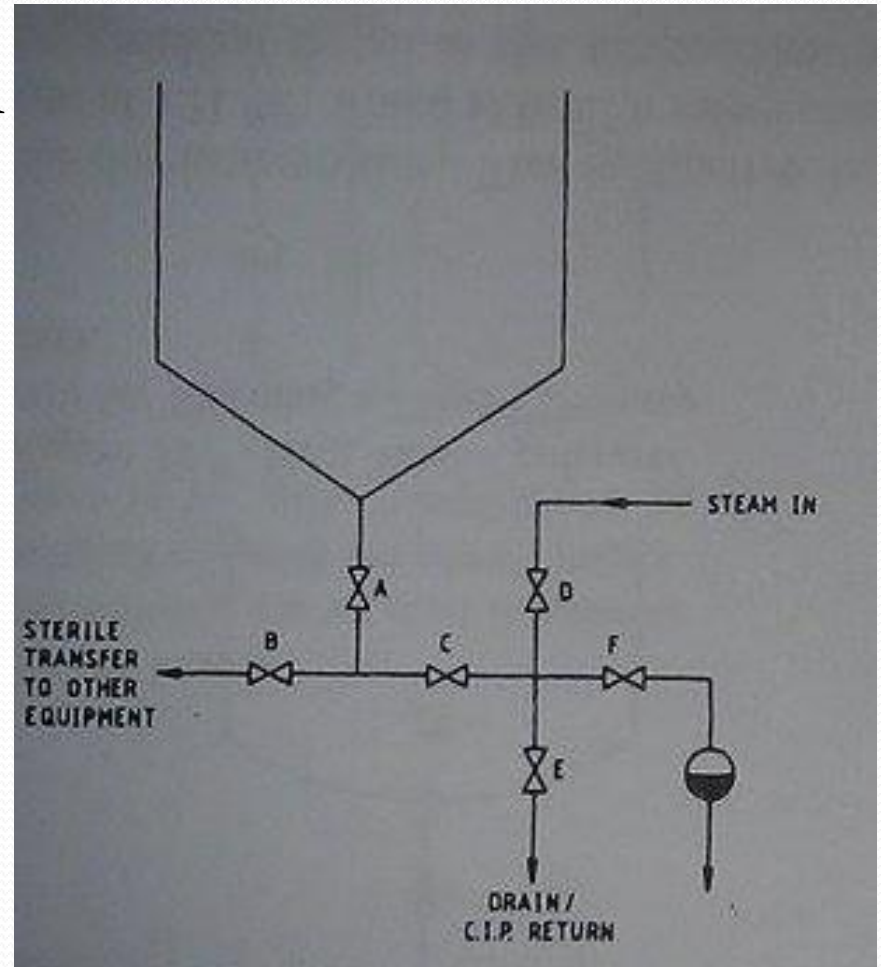


Elfolyó

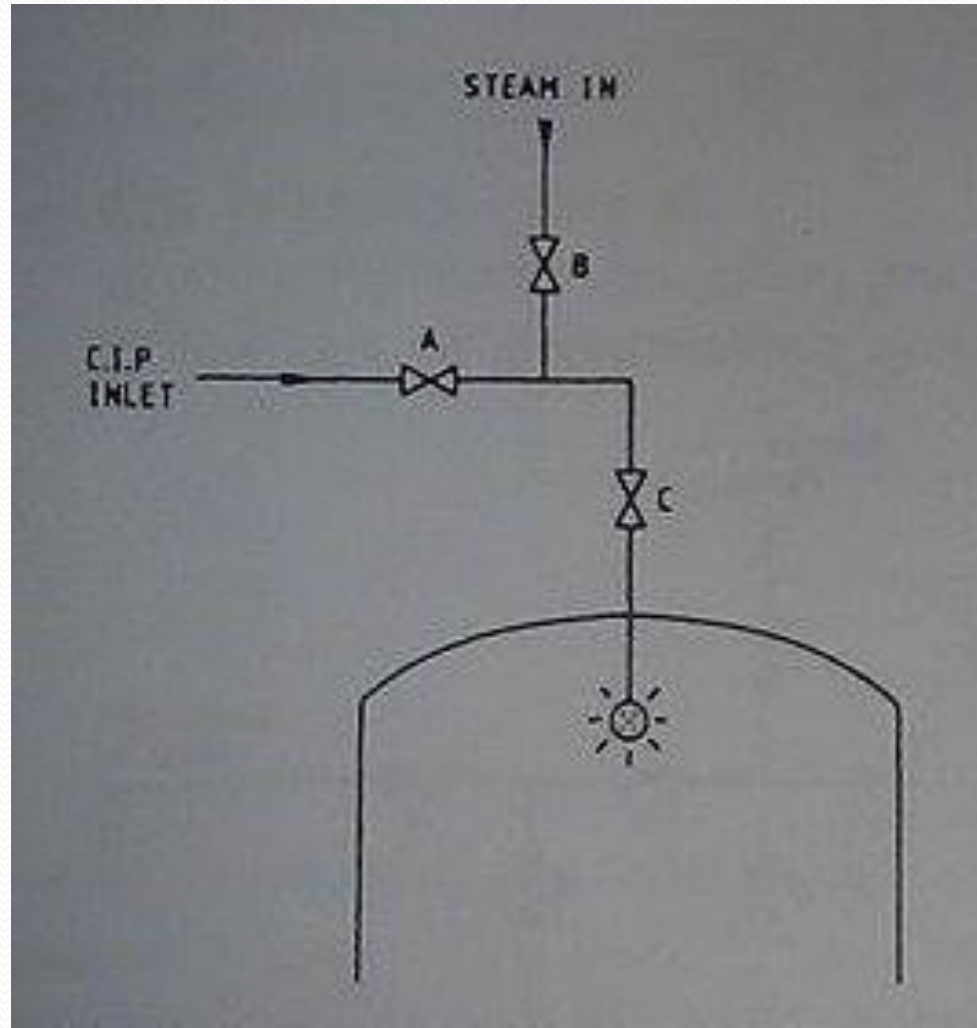
- A berendezés legalacsonyabb pontján kell lennie.
- Három célt szolgál
- Termék elvezető
- Kondenzátum elvezető a sterilizálás alatt
- Vízelvezető a helyben tisztítás során

Megfelelő elvezetés

- Minimum két szelep a steril és nem steril között



- Porlasztó fej
- B és C nyitva

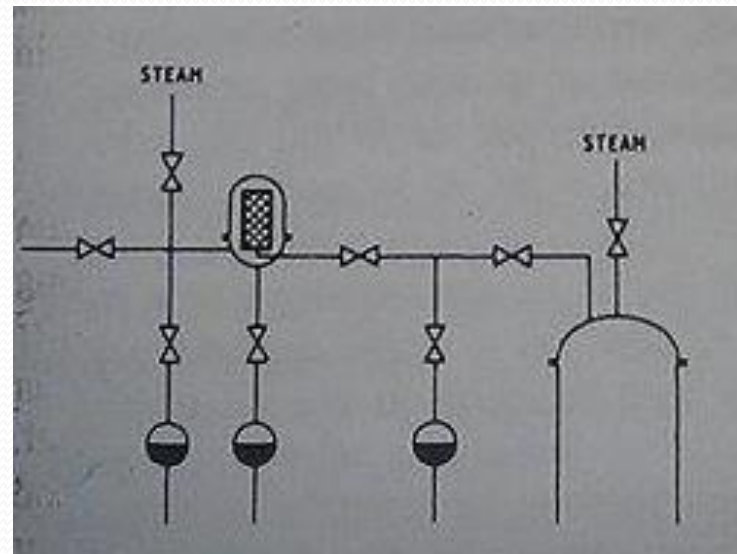
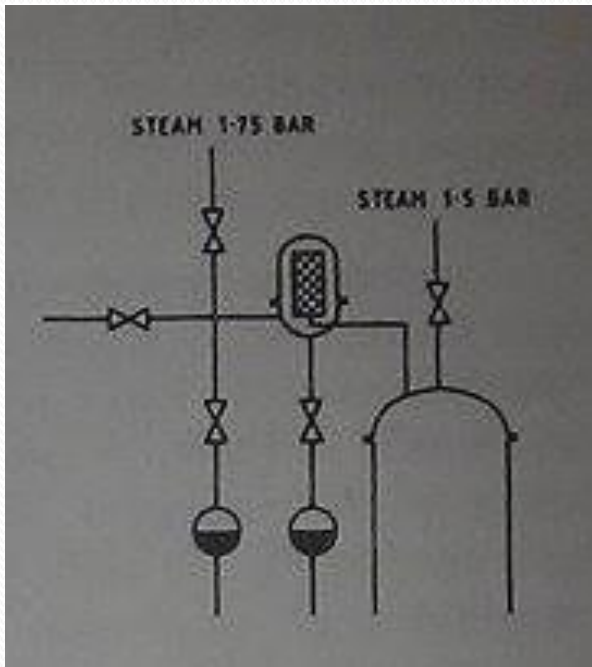


Légszűrők

- Levegő bevezető és légtelenítő nyílásokhoz vannak tervezve
- A modern típusok membránszűrők
- Ezek hidrofóbbok, taszítják a vizet
- Sterilizálás során nem lehetnek vizesek
- A tartállyal együtt vagy külön?
- Cserélhető legyen?

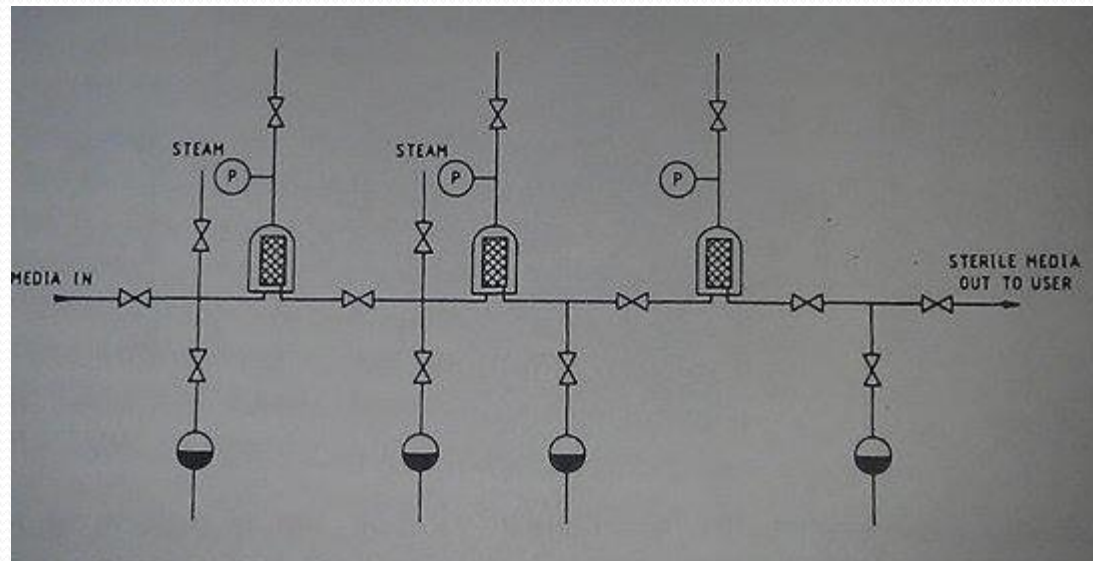
Légszűrők

- Fontos hogy a szűrő mindkét oldalán legyen kondenzátum elvezetés.



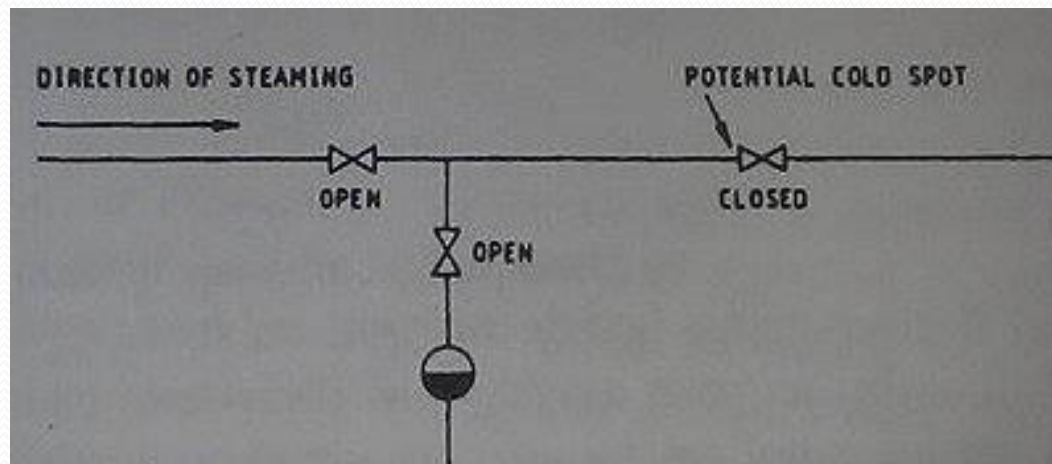
Tápközeg szűrő

- Nem hidrofób
- Sorosan kapcsolnak két három szűrőt
- $1.0\mu\text{m}$ $0.2\mu\text{m}$ $0.1\mu\text{m}$



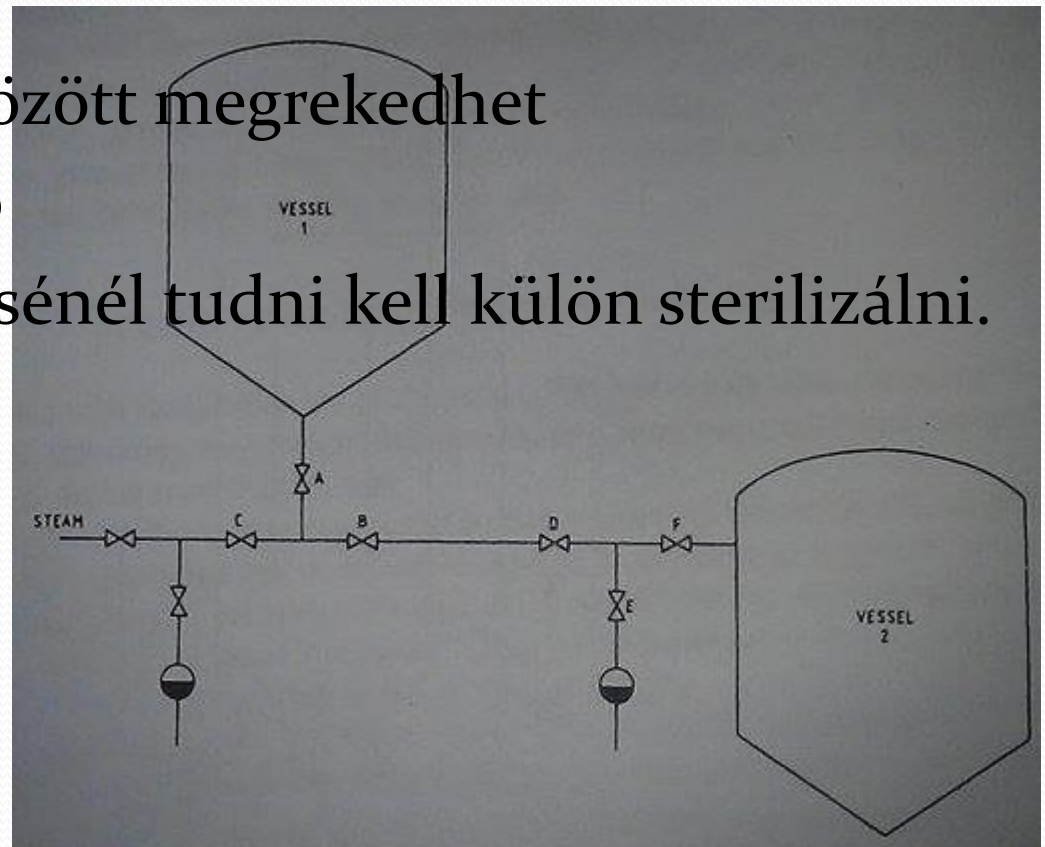
Szelepek és csövek

- Membránszelepek
- Könnyen tisztíthatók és sterilizálhatók
- A megfelelő sterilizációs mód nem tisztázott
- Hat cső átmérő szabály



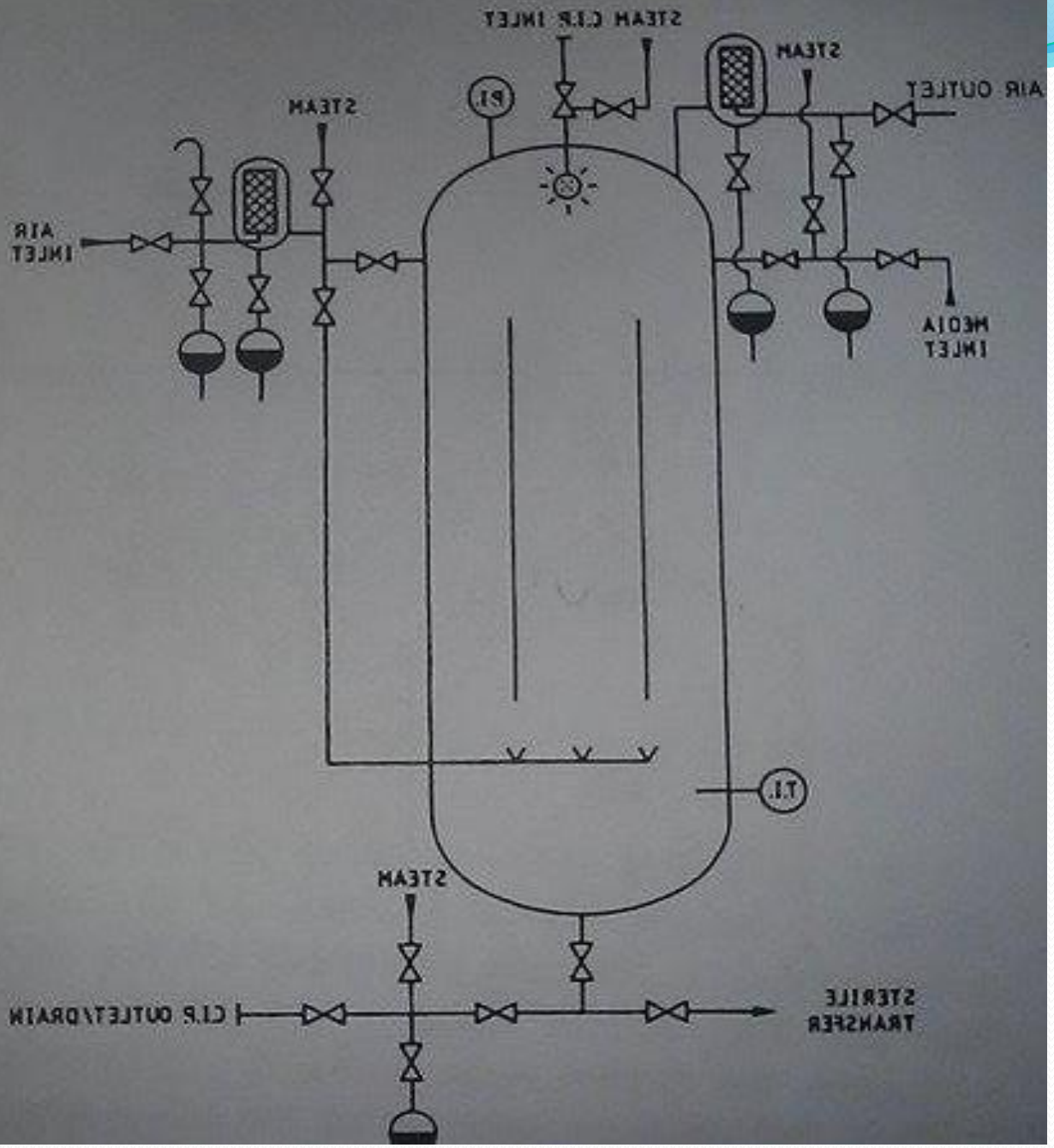
Csővezeték

- Jó ha van benne lejtő
- Az alátámasztások között megrekedhet
- Minimum lejtés 1:100
- Két tartály összekötésénél tudni kell külön sterilizálni.



Kondenzátum eliminálása

- A keletkező kondenzátumot el kell tüntetni
- Három lehetőség
- Elfolyókat kissé megnyitva
- Gőzcsapdák (kondenzvíz elvezető)
- Automata rendszerekben a program bizonyos időközönként kinyit néhány elfolyót rövid időre



A sterilizálás validálása

- Direkt módon: Tápközeget használva
- Indirekt módon: hő és nyomás követelmény
- Direkt mód: sterilizálás, steril töltés, inkubálás

Drága és időigényes, de valóságghú

Indirekt: Biztosít hogy minden rész elérí a megfelelő hőmérsékletet.

Belső hőmérő szondák, hőelemek rögzítése a felszínhez, felületi hőmérő.

Validálás

- A termoelemeket kalibrálni kell előtte és utána is
- Felületi hőmérsékletnek min. 115°C legyen
- Minden eszközt amivel mérnek kalibrálni kell a mérés előtt és a mérés után. A kalibrálás papírjait a validálási jelentéshez kell kapcsolni.



Köszönjük a figyelmet.

Kérdések

- Tisztítás, CIP:
 - Miért van szükség tisztításra?
 - Mik a CIP tisztítási módszer általános lépései?
 - Milyen CIP rendszereket ismer?
- Sterilizálás:
 - Milyen szempontokat kell figyelembe venni a berendezések tervezése során?
 - Hogyan történik a sterilizálás validálása?