

## Műanyag orvosi eszközök gyártása tisztatérben és autosteril fröccsöntéssel

A műanyag-feldolgozás egyik leggyorsabban fejlődő ága ma az orvosi eszközök gyártása. Ezeket szigorú követelmények szerint, ún. tisztaterekben kell előállítani. A teljes fröccsgépet befogadó tágas terek helyett újabban csak a gyártási folyamat kritikus elemeit – a szerszámot, a kezelőrendszert és a csomagolóteret – veszik körül tisztatérrel. Ez lehetővé teszi, hogy a közeljövőben bevezethessék az ún. autosteril gyártást, amellyel megtakarítható lesz a becsomagolt termékek utólagos sterilizálása.

*Tárgyszavak: műanyag-feldolgozás; egészségügy; orvosi eszközök; fröccsöntés tisztatérben; autosteril fröccsöntés.*

Az orvosi eszközöket és más nagyon igényes termékeket egy-két évtizede ún. tisztaterekben gyártják és szerelik össze. A tisztatereket szigorú szabványok szerint osztályozzák, az osztályba sorolást a tér levegőjében lebegő szilárd részecskék száma alapján határozzák meg. *Az orvosi eszközök gyártását az ISO 14644 szabvány szerint 7-es vagy 8-as osztályú tisztaterekben kell végezni.*

Kezdetben az egész gyártósor körül ilyen tisztatereket próbáltak kialakítani. Ha egy egész fröccsöntő gépet ilyen térben kell elhelyezni, a gép felett legalább 5-6 m magasságot kell hagyni a szerszám ki/beemeléséhez, és ha a gyártósorban hattengelyű robotot is alkalmaznak, még feljebb kell emelni a mennyezetet. Ekkora tisztatérnek nemcsak a beruházása, hanem az üzemeltetése is rendkívül költséges, mert a gyártóüzemben kétszer annyi levegőt kell óránként átáramoltatni, mint egy szokásos magasságú tisztatérű összeszerelő üzemben.

Kiderült, hogy *szükségtelen az egész gyártósort tisztatéri körülmények között működtetni*, a termék tisztasága akkor is megőrizhető, ha a tisztatéri követelményeket szigorúan csak a fröccsszerszám körül és az olyan további a részek körül valósítják meg, ahol a termék a környezettel kapcsolatba kerül. Európában az orvosi eszközök ilyen módon értelmezett fröccsöntését decentralizált tisztaterekben már alkalmazzák, Észak-Amerikában pedig mostanában kezdik bevezetni.

Az orvosi eszközöknek azonban nemcsak rendkívül tisztának, hanem növekedésre képes mikroorganizmusoktól mentesnek (csíramentesnek) is kell lenniük. A tisztaterekre vonatkozó szabványok csak a levegőben lebegő részecskék számát korlátozzák, az esetleges mikrobiológiai szennyeződéssel nem foglalkoznak. Mivel ennek lehetőségét nem lehet kizárni, a kész orvosi eszközöket – legtöbbször már becsomagolt állapotban – sterilizálásnak vetik alá. Ez is jelentős költséggel jár. A tisztatéri gyártás to-

vábbfejlesztésével a közeljövőben lehetővé válik majd az ún. *autosteril fröccsöntés*, amelynek eredményeképpen a termékeknek nemcsak a megkövetelt tisztaságát, hanem a sterilitását is szavatolni tudják, és elhagyható lesz a külön munkaműveletként végzendő sterilizálás.

A következőkben bemutatjuk a korszerű tisztatéri gyártás eszközeit és egy HIV/AIDS fertőzés ellen védő orvosi eszköz ilyen körülmények között végzett gyártását, továbbá felsoroljuk azokat a feltételeket, amelyek teljesülése révén megvalósulhat az autosteril gyártás is.

## **Költségtakarékos gyártás decentralizált tisztaterekben**

Az orvosi eszközök (az egyszer használható injekciós tűktől az implantátumokig) decentralizált tisztaterekben végzett gyártása azt jelenti, hogy a gyártósorban csak azoknak az elemeknek a környezetében teremtik meg a vonatkozó szabványok szerint kötelező tisztatereket, ahol a termék a külső térrel érintkezésbe kerülhet. Ezáltal jelentősen csökken a tisztaterek térfogata és üzemeltetési költsége.

Az első ilyen elem a fröccsszerszám, amelyet zárt térrel kell körülvenni, és ebben a térben kell létrehozni az Európai Bizottság GMP direktívájában (GMP = Good Manufacturing Practices, helyes gyártási gyakorlat) előírt, ill. az *ISO 13485* szabvány szerinti 7. vagy 8. osztályú tisztatert. A fröccsöntött darab a szerszámból egy szállítószalagra kerül, amely azt az összeszerelő helyiségbe viszi. Eközben folyamatosan tisztatéri környezetben kell maradnia. Tehát a szállítószalag körül és a szerelés helyén is fenn kell tartani az előírt követelményeket. Mivel ezek az elemek különböző térfogatú tereket igényelnek, kialakításukban érvényesíthető a takarékoság.



1. ábra Egy Allrounder típusú fröccsöntő gép szerszámfelfogó lapjai fölé épített tisztatéri modul ionizátort és szűrőket tartalmazó felső része (bal oldali kép) és a teljes modul elhelyezkedése a fröccsgépen, mögötte a kiegészítő műveleteket elvégzésére szolgáló, ugyancsak tisztatérű kamra (jobb oldali kép)

A 7. osztályú tisztatérben  $m^3$ -ként legfeljebb 350 000  $0,5 \mu m$ -nél nagyobb és legfeljebb 2000  $5 \mu m$ -nél nagyobb lebegő részecske lehet. Ez a szint elérhető a szerszám-befogás fölé elhelyezett tisztatéri modullal, amely levegőionizátort, előszűrőt, nagy hatásfokú részecskeszűrőt, továbbá a darabokat elhordó szállítószalagot tartalmaz (*1. ábra*). A szállítószalag a megfelelően pozicionált darabokat a modulból kilépve egy légszilipen keresztül viszi be az ugyancsak tisztatéri szerelőtérbe, ahol elvégzik a szükséges műveleteket és becsomagolják a kész terméket.

Az ilyen gyártósorokon lévő tisztatereket minősíteni kell. A biológiai kockázatok és a tisztaság megőrzése érdekében a szerszámfelfogó lapokat nikkelezett rozsdamentes acélból készítik, az álló lapot nikkelbevonattal, a mozgó szerszámlapot fedett furatokkal célszerű ellátni. Ezek az eszközök jobban ellenállnak az agresszív tisztítószernek, amelyeket a sterilitás miatt néha szükséges alkalmazni. A gépet és a szállítószalagot erre kiképzett személyzetnek naponta kell alkoholban oldott fertőtlenítőszerrel letisztítani. A tisztítás a jó felületek miatt rövid idő alatt elvégezhető.

A fröccsgépen kialakított tisztatérre vonatkozó további hasznos megjegyzések:

- a direkt hajtású szervorendszerekkel és vízhűtésű motorokkal hajtott elektromos és hibrid gépeken sokkal kevesebb lebegő részecske kerülhet be a szerszámfelfogó térbe, mint a léghűtésű (ventilátoros) motorokkal és a szíjmeghajtással üzemeltetett zárórendszerű gépeken; a szerszámzárás terében kerülni kell a forgó mozgást,
- a gép üzemeltetéséből és a szabályozóberendezésekből származó hulladékhőt ajánlatos kevés karbantartást igénylő vízcirkulációs rendszerrel elvezetni; ezzel elkerülhető a ventilátorok által keltett turbulencia,
- ha a szerszámokban a magokat hidraulikus rendszer mozgatja, a rendszer hőszabályozását a gép alapjában kell elhelyezni és élelmiszer-minőségű hidraulikaolajat kell alkalmazni,
- a gép alapjának megemlése, a gép kopás- és karcálló, világos színű burkolata megkönnyíti a tisztítást,
- a vízelosztó- és csőrendszert célszerű burkolattal ellátni,
- FDA/NSF H1 minőségű kenőanyagokat ajánlatos alkalmazni,
- a kiemelő rendszert úgy kell kialakítani, hogy a szerszámokból kieső darabok kizárólag rozsdamentes acélfelülettel érintkezhessenek.

Ha a gyártósorban robotot is alkalmaznak, le kell mondani a felülről benyúló típusról, kizárólag oldalról benyúló gép működtethető, amely lehet hattengelyű is. A robotot a gép mellett kell elhelyezni, akár egy külön szűrővel ellátott térben, amelynek tisztatéri minősége azonos a szerszám körüli térével. Ez esetben gondoskodni kell arról, hogy a gyártott darab soha ne kerüljön ki a tisztatérből.

Ha szerszámot kell cserélni, lezárják a gép és a tisztatér közötti levegővezetékét. A részecskeszűrőt ilyenkor a szerszámfelfogó lapok fölé emelik, hogy hozzá tudjanak férni a szerszámhoz. A csere befejezése után kézzel újra meg kell tisztítani a tisztatéri belüli összes felületet. Ha ezt elvégezték, helyére tolják és üzembe helyezik a szűrőt, amely ismételten előállítja a tisztatéri környezetet.

Új termék gyártásának megindítása előtt általában ki kell jártni az előző anyagot és meg kell tisztítani a fröccsöntő egységet. Ez a művelet legtöbbször füst- és gőzképződéssel jár, azaz a légtérbe részecske kerül, amelyet vákuum segítségével kell eltávolítani a fröccsöntő egység környezetéből. Az Arburg cég (Lossburg, Németország) mérései szerint, ha a fröccsgép benn van a tisztatérben, elszívás nélkül a megengedettnél kétszer-háromszor több lebegő részecske marad a térben. Ha azonban maga a gép kívül van az aktuális tisztatéren, semmilyen részecske nem jut be az összeszerelést és csomagolást végző térbe. Ilyenkor elhagyható a költséges elszívás.

Ha egy feldolgozó elhatározza, hogy orvosi termékeket fog gyártani, legjobb, ha olyan szállítóhoz fordul, aki összeállítja a számára optimális gyártósort, emellett teljes felelősséget vállal a tervezésért, a végrehajtásért és a kulcsátadás utáni működésért.

A decentralizált tisztatéri gyártás feltételeinek megteremtése nem könnyű, de ennek annyi előnye van, hogy megéri a fáradságot és a költségeket. Ugyanis

- lényegesen kisebb tisztatéri kapacitásra van szükség, mintha a teljes gyártási folyamatot tisztatérben végeznék, ami a beruházás és az üzemeltetés költségeit is nagymértékben csökkenti,
- a gép kijáratását és a fröccsegység tisztítását a tisztatéren kívül végzik, ezért ennek semmilyen hatása nincs az összeszerelést és a csomagolást biztosító tisztatérre,
- a termék a tisztatérben csak az erre illetékes személlyel érintkezhet, ami csökkenti a nagyobb számú alkalmazott vagy a nagyobb légmozgás okozta szennyeződés veszélyét,
- a tisztatérben dolgozó alkalmazottak alacsonyabb száma miatt a gyártás termelékenységé növekszik,
- a gépkezelőnek nincs szüksége speciális öltözékre vagy különleges higiéniai eljárásokra.

## **Egy HIV/AIDS fertőzés ellen védő orvosi eszköz tisztatéri gyártása**

Bár a HIV/AIDS ma már nem szerepel az újságok címlapján, ettől még a világ egyik legveszedelmesebb betegsége. A Világegészségügyi Szervezet, a WHO szerint 2011-ben 34 millió HIV vírussal fertőzött ember élt a bolygónkon és 1,7 millió ember halt meg AIDS-sel kapcsolatos betegségeiben.

Az USA-ban a klinikai kísérletek III. szakaszában van egy új orvosi eszköz, amelytől a fertőzések visszaszorulását remélik. Ez egy kétkomponensű, folyékony szilikongyantából (LSD) fröccsöntött gumigyűrű (2. ábra), amely az alapanyagba kevert antivírusos hatóanyagot fokozatosan bocsátja ki magából. A gyűrűt a hüvelybe kell helyezni, és ez egy hónapig képes a hüvelybe kerülő HIV vírusokat elpusztítani. A gyűrűt a QPharma AB (Malmö, Svédország) fejlesztette ki, és a gyártást is maga végzi. A hatóanyag (Dapivirine) a MedChemExpress (Monmouth Junction, NJ, USA) terméke. A védőgyűrűt a GMP elvnek megfelelő módon, decentralizált tisztatéri gyártósoron állítják elő, amelynek része egy Arburg fröccsgép, az LSD adagolását/szállítását a németországi 2KM oldotta meg, a szerszámot az ausztriai Rico cég készítette. A gyártóberendezés az 1. ábrán látható.



2. ábra A HIV/AIDS fertőzés  
meggátlására kifejlesztett szilikongyűrű

A gyűrűk külső átmérője 56 mm, vastagságuk 7,7 mm. 16-fészkés szerszámban fröccsöntik őket 1–2 min közötti ciklusidővel. Egy-egy gyűrű tömege 8 g és 25 mg hatóanyagot tartalmaz. A hatóanyag egyenletes eloszlását minden egyes darabban Raman-spektroszkópiás elemzéssel inline ellenőrzik.

A tisztateres gyártást egy 150 tonna záróerejű, maximálisan 232 g-os fröccsada-  
got szállító Arburg *Allrounder 520 A* típusú villamos fröccsgépre adaptálták. A tiszta-  
terek tervezésekor szigorúan betartották az orvosi eszközök gyártására ajánlott higié-  
niai szabályokat:

- az szerszámfelfogás környékén minden elem rozsdamentes acélból készült,
- zárt térben működő könyökemelők és fedett kidobótér alkalmazása,
- FDA/NSF által ajánlott kenőanyagok felvitele,
- rozsdamentes acélból készült vezetékek és gyorsan oldható kötések beépítése,
- vízellátás tartályban tartott vízből,
- nikkelezett szerszámfelfogó lapok felhasználása.

A tisztatér magában foglalja a szerszámfelfogó rendszert és az automatikát. Az utóbbi egy hattengelyű robot, amelyre speciális megfogószerkezetet szereltek, és amelynek tartozéka a szállítószalag is.

Fontos eleme a rendszernek a szerszám, amelynek felületi rétege hosszú ideig szavatolja a nagyon kis mérettűrést. A 16-fészkés szerszám minden üregébe közvetlenül, elosztócsatorna nélkül fröccsentik be a folyékony szilikongyantát, ezért nincs nagy anyagveszteség, és az automatizált gyártás kevés robotikával valósítható meg.

### **Az autosteril fröccsöntés**

Az autosteril fröccsöntés azt célozza, hogy a tisztaterekben készített termék ne csak szennyezésmentes, hanem csíramentes is legyen, és ezért el lehessen hagyni a

végtermék sterilizálását. *Az utólagos sterilizálást ipari méreteken etilén-oxid gázzal vagy gamma-sugárzással végzik.* A szigorú biztonságtechnikai előírások miatt ezek az eljárások nem integrálhatók a gyártósorba, hanem szakaszosan, külön műveletként kell elvégezni őket. A jelentős költségek mellett hátrányuk, hogy a sterilizálás megváltoztathatja a termék hőre lágyuló alapanyagának mechanikai, tribológiai vagy optikai tulajdonságait is.

A gyógyszergyártásban már megvalósították a steril gyártást, amelynek módját Európában az *EB GMB Direktívájában* szabályozták. Eszerint a steril gyártás feltétele a *GMP-A* osztályú tisztatér (ebben  $\text{m}^3$ -enként  $0,5 \mu\text{m}$ -nél nagyobb részecskéből legfeljebb 3520,  $5 \mu\text{m}$ -nél nagyobból pedig legfeljebb 20 részecske lebeghet), az anyagok szállítása és a köztes lépések sterilitásának ellenőrzése, továbbá annak dokumentálása, hogy a felhasznált anyagok közvetlenül a felhasználás előtt sterilek voltak.

Az autosteril fröccsöntés a gyógyszergyártásban alkalmazott szabályok betartásával valósítható meg. A sterilitás betartása szempontjából a gyártási folyamat a következő szakaszokra osztható: a granulátum bevezetése, maga a fröccsöntés (plasztikálás és befröccsöntés), a formaadás, a formadarab kezelése, steril csomagolás.

### *Sterilitás a termék formázásakor*

Az autosteril fröccsöntés alapvető követelménye, hogy a fészekbe befröccsöntött műanyagömladék steril legyen. A fröccsgép hengerén áthaladó granulátumban a plasztikálás, továbbítás, majd befröccsöntés folyamán az esetleges csírák nagy valószínűséggel inaktiválódnak, de célszerű a folyamatellenőrzés részeként a betáplált granulátum mikroorganizmus-fertőzöttségét előzetesen mérni. Kísérletek igazolják, hogy egy grammonként 100 000 spórával fertőzött granulátumban a csírák  $200^\circ\text{C}$ -on 2 perc tartózkodási idő alatt biztosan elpusztulnak. A megfelelő körülmények (csekély légnedvesség, tápanyagok hiánya) között tárolt, mikroorganizmusokkal enyhén fertőzött granulátumban a kórokozók nem tudnak elszaporodni. A fröccsöntés sterilitásának megőrzése a szabályok megtartása mellett általában nem a granulátumon múlik.

A fröccsszerszámot A-osztályú tisztatér veszi körül. A gyártás megkezdése előtt a szerszámot előírt módon sterilizálni kell. Alkalmazhatnak kémiai módszert (pl. a gyógyszergyártásban használt hidrogén-peroxidos lemosást) vagy termikus módszert (a szerszám felfűtését). Emellett gondoskodni kell arról, hogy a szerszámfészkek a gyártás teljes időtartama alatt sterilek maradjanak. Ha a tisztatéren átáramló levegőben mikroorganizmusok vannak, szerszámnyitáskor azok bekerülhetnek a fészkekbe.

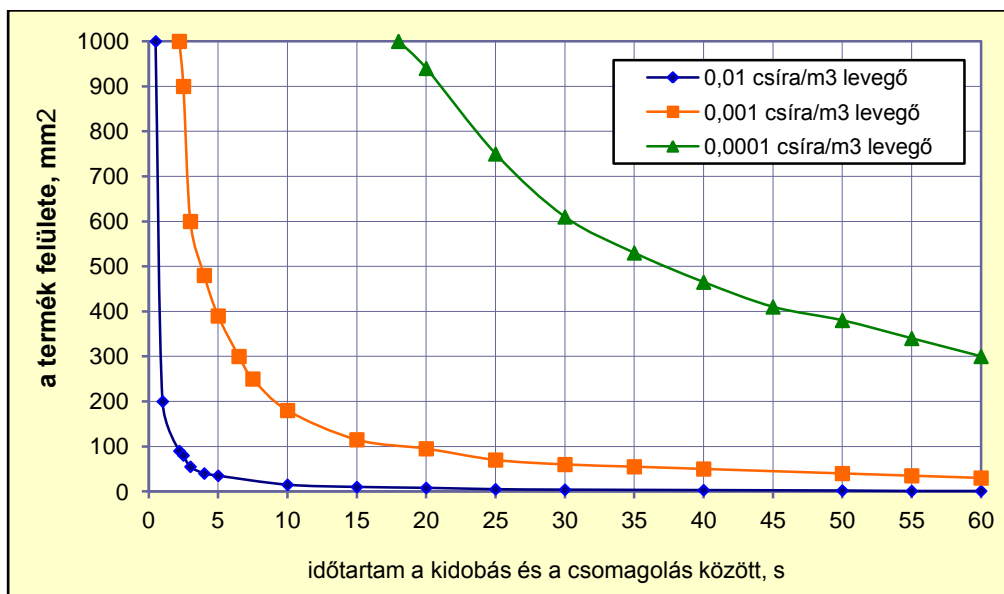
Kísérletek eredményei bizonyítják, hogy a fészkekben bizonyos termikus és mechanikai körülmények között a mikroorganizmusok nem pusztulnak el maradéktalanul. Ezért meg kell akadályozni, hogy szerszámnyitáskor bejuthassanak a fészkekbe. A gyártócella munka megkezdése előtti tisztításakor ezért a levegő csíramentességét is ellenőrizni kell.

A termék mikrobiológiai szennyeződésének valószínűsége attól függ, hogy mennyire szennyezett a fészek és hogy mennyire képes ez a szennyeződés áttevődni a termékre. 100 csírával fertőzött fészkekből a *Geobacillus stearothermophilus* spórák-

kal szemben pl. az *Escherichia coli* baktériumok nem vándoroltak át a fröccsdarabra. Annak valószínűsége, hogy a GMP-A osztályú tisztatérben egy 1000 mm<sup>2</sup>-es szer-  
számfelületre 100 csíra rátapadjon, 1:1000. Ezért joggal feltételezik, hogy a kötelezően  
előírt GMP-A tisztatérből a rövid ciklusidők alatt nem kerül olyan mikroorganizmus a  
fészekbe, amely át tud tevődni a termékre.

### *A termék útja a szerszámtól a csomagolásig*

A termék sterilitásának megőrzésében a szerszámból kidobás utáni kezelésnek is  
döntő szerepe van. Ebben a szakaszban a darab a tisztatér légterébe kerül. Sterilitásá-  
nak időtartama függ a felületétől, és attól, hogy mennyi a levegő csíratartalma. Az el-  
méleti számításokkal meghatározott sterilitási határértékgörbék a 3. ábrán láthatók. A  
számításokban 0,45 m/s sebességű lamináris áramlást feltételeztek. Ebből kitűnik,  
hogy ha a GMP-A tisztatérben m<sup>3</sup>-enként 1 csíra van, nem valósítható meg a steril  
gyártás. 0,001 csíra/m<sup>3</sup>-es levegőárammal a sterilitás a darab felületétől és tartózkodási  
idejétől függően megőrizhető.



3. ábra A sterilitás határgörbéi különböző csíratartalmú levegőben a tartózkodási idő és a termék felületének függvényében

A levegőáram mellett a kezelőrendszer sterilitásáról is gondoskodni kell. Mind-  
azoknak az elemeknek, amelyekkel a termék a gyártási folyamat alatt érintkezik, a tel-  
jes folyamat alatt sterilnek kell lenniük. Az autosteril gyártócella beindítása előtt eze-  
ket is sterilizálni kell, ami behatárolja az erre alkalmazható módszereket. Jól bevált  
erre a célra a plazmás vagy a hidrogén-peroxidos eljárás.

A tisztatér légáramának 0,001 csíra/m<sup>3</sup> alatti biológiai szennyezettsége megvaló-  
sítható, ha a beállítás után következetesen elkerülik az emberi beavatkozást. Ezt egy

német fröccsöntő üzemben végzett kísérletben igazolták, ahol ISO 6, ill. GMP-C osztályú tisztatérben TPE-ből fröccsöntöttek formadarabokat. (Az ISO 6 osztályú tisztatér követelményei:  $\geq 0,1$   $\mu\text{m}$ -es részecske max. 1 000 000,  $\geq 0,2$   $\mu\text{m}$ -es max. 237 000,  $\geq 0,3$   $\mu\text{m}$ -es max. 102 000,  $\geq 0,5$   $\mu\text{m}$ -es max. 35 200,  $\geq 1$   $\mu\text{m}$ -es max. 8320,  $\geq 5$   $\mu\text{m}$ -es max. 293; a GMP-C osztályú tisztatér követelményei üzem közben: 0,5  $\mu\text{m}$ -es részecske max. 3 500 000, 5  $\mu\text{m}$ -es max. 20 000.) Fröccsöntéskor az anyag hőmérséklet 230 °C, a tartózkodási idő 80 s, a szerszám hőmérséklet 40 °C, a szerszámban a belső nyomás 210 bar volt. Négy óra alatt négy kísérletsorozatot végeztek, eközben 100 l/min sebességgel 250 m<sup>3</sup> levegőt áramoltattak át a tisztatérben. A levegő csíratartalmát az MBV AG (Stäfa, Svájc) MAS 100 NT típusú csíragyűjtőjével szűrték ki. A mikroorganizmusokat petricsészében, Trypticase Soja Agar táptalajon tenyésztették ki.

Három kísérletben egyáltalán nem találtak szaporodásra képes mikroorganizmust. A negyedikben két életképes csírat sikerült kimutatni. Ez az eredmény megközelíti a levegő kívánatos 0,001 csíra/m<sup>3</sup>-es koncentrációját, amely három nagyságrenddel szigorúbb, mint a GMP-A osztály jelenlegi követelménye. Az egyik kísérletsorozatból 192 formadarabot tisztatérben becsomagoltak és mikrobiológiai vizsgálat alá vetettek. Ezekben sem volt kolóniaképzésre alkalmas csíra. Irodalmi adatok szerint a levegőben lebegő részecskék száma és a levegőben előforduló csírák száma között nincs semmiféle összefüggés. Ezért *az autosteril gyártáskor nem elsősorban a levegőben lebegő részecskékre kellene koncentrálni, hanem arra, hogy elkerüljék a levegő mikrobiológiai szennyeződését.*

### *Steril csomagolás*

A szerszám és a termék kidobás utáni kezelőrendszerének sterilitása mellett az autosteril fröccsöntés fontos követelménye a steril csomagolás. A csomagolóeszközöket automatizálva kell a gyártócellába bejuttatni úgy, hogy eközben ne érhesse őket mikrobiológiai szennyeződés. A gyógyszergyártásban a steril csomagolóeszközöket a kritikus aszeptikus térbe zsilipelve viszik be, a szállítórendszerben gyors zárórendszereket alkalmaznak, de útközben is lehetnek folyamatos vagy szakaszos sterilizáló zsilipek (pl. sterilizáló fürdő). A csomagolóeszközöket a kezelőrendszer a termék befogadására alkalmas formában viszik be a csomagolótérbe. A csomagolóeszköz belső felülete, amely a termékkel közvetlen érintkezésbe kerül, érintkezzék minél kisebb mértékben a csomagolótérben áramló levegővel, és egyáltalán ne érintkezzék a gyártótérben áramló levegővel. A zsilipeknek azt is meg kell akadályozniuk, hogy a gyártótérbe mikrobiológiai szennyeződés kerülhessen.

Összeállította: Pál Károlyné

Giesow, J.: Medical molding: configure your molding machine into a „clean room” = Plastics Technology, 2014. aug. [www. ptonline.com](http://www.ptonline.com)

Naitove, M. H.: Clean-room LSR molding cell for new approach to HIV/AIDS prevention = Plastics Technology, 2014. júl. [www. ptonline.com](http://www.ptonline.com)

Schönberger, M.; Wintermantel, E. stb.: Autosterile Spritzgießproduktion = Kunststoffe, 104. k. 5. sz. 2014. p. 88–92.