



Von der Automobilindustrie bis zur Medizintechnik

Durch die Entwicklung immer leistungsfähigerer Systeme gewinnt für die Automobilindustrie die partikuläre Sauberkeit zunehmend an Bedeutung. Im Regelwerk VDA 19 wird deshalb eigens eine bauteilunabhängige Sauberkeitsprüfung definiert. Im Pharma- und Medizintechnikbereich fehlen solche Vorgaben grösstenteils noch. Im Verbund mit Medizintechnikunternehmen will das Fraunhofer IPA deshalb solche reinheitstechnischen Fragestellungen identifizieren und angehen.

Autor



Guido Kreck, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart

Autorin



Yvonne Holzapfel, Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart

Bei den in der Halbleiterindustrie hergestellten integrierten Schaltungen mit Strukturweiten von aktuell bis zu 22 Nanometern erschliesst sich das hohe Mass an erforderlicher partikulärer Reinheit. Die partikuläre Reinheit, also das Nichtvorhandensein kritischer Partikel im Mikrometerbereich, ist aber auch für zahlreiche andere Produkte unterschiedlicher Branchen ein wichtiges Qualitätsmerkmal, angefangen von der Automobilindustrie, über die Raumfahrt bis hin zur Life-Science-Industrie, wie der Medizintechnik. Die Gründe hierfür sind ebenso vielfältig wie die Produkte und reichen von Steigerung der Leistung, Miniaturisierung, Zuverlässigkeit und Haltbarkeit über gesetzliche Anforderungen bis hin zum Schutz von Mensch und Gesundheit [1].

Anforderungen an die partikuläre Reinheit

Die Grössenbereiche in denen Partikel für ein Produkt kritisch werden und somit reglementiert werden müssen, mögen von Produkt zu Produkt variieren. Dennoch gibt es sich überschneidende Fragestellungen, wie beispielsweise:

- Wie viele partikuläre Verunreinigungen welcher Grösse befinden sich auf dem Produkt?
- Um was für Verunreinigungen handelt es sich?

Définition de la propreté particulière – de l'industrie automobile jusqu'à la technique médicale

Grâce au développement de systèmes toujours plus performants, la propreté particulière dans l'industrie automobile prend davantage de signification. Dans l'ensemble des règles VDA 19, un examen de la propreté des pièces détachées est spécifiquement défini. Dans l'industrie pharmaceutique et le domaine de la technique médicale de tels avantages manquent encore en grande partie. C'est pourquoi, en relation avec des entreprises de technique médicale, l'Institut Fraunhofer IPA désire identifier et aborder ces aspects de propreté technique.

- Ist eine Identifizierung der Partikelquelle möglich?
- Inwieweit kann der Sauberkeitszustand durch die Anwendung von Reinigungstechniken verbessert werden?

Zur Klärung dieser Fragestellungen stehen unterschiedliche Methoden zur Sauberkeitsanalyse zur Verfügung, die grundsätzlich universal eingesetzt werden können.

Sauberkeitsanalyse in der Automobilindustrie

Die Automobilindustrie sah sich vor etwa 15 Jahren durch die Entwicklung leistungsfähigerer Komponenten, wie den Common-Rail-Einspritz-Systemen, mit einer zunehmenden Anfälligkeit für partikuläre Verunreinigungen konfrontiert. Hier sind besonders harte, metallische Partikel als kritisch einzustufen (Bild 1).

Der Zustand, der die Abwesenheit von funktionskritischen Verunreinigungen auf relevanten Funktionsflächen beschreibt, wird in

Determination of particle cleanliness – from the automotive industry to medical technology

Through the development of ever more powerful systems, particle cleanliness is gaining increasingly more importance in the automotive industry. As a result, the guidelines VDA 19 define a component-independent cleanliness testing procedure. However, such requirements are largely missing yet in the pharmaceutical and medical technology sectors. Consequently, Fraunhofer IPA, in close collaboration with medical technology companies, is seeking to identify and address issues regarding cleanliness technology.

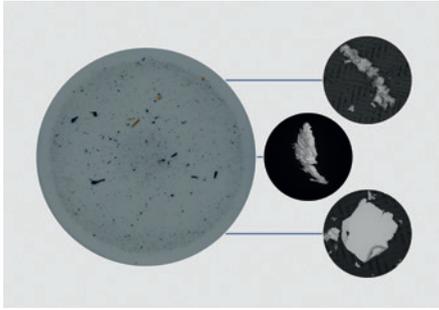


Bild 1: Auf einer Filtermembran extrahierte Partikel der Prüfung einer Automobilkomponente (links) und einzelne, kritische Partikel (rechts)

der Automobilindustrie als Technische Sauberkeit bezeichnet. Um den Nachweis technisch sauberer Komponenten zu erbringen, muss eine Sauberkeitsanalyse erfolgen. Die zunächst naheliegende Methode der Direktinspektion zur Suche nach dem potenziellen, einen «Killerpartikel» gestaltet sich aufgrund des Spektrums und der Komplexität der verschiedenen Automobilkomponenten allerdings schwierig. Daher bedarf es einer angepassten Methodik, um kritische Verunreinigungen sicher messtechnisch erfassen zu können. Im Industrieverbund Technische Sauberkeit (TecSa) wurde unter Leitung des Fraunhofer Instituts für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA) eine Lösung dieser Fragestellung mit den teilnehmenden Industrieunternehmen erarbeitet. Als Resultat wurde das Regelwerk «VDA Band 19 Prüfung der Technischen Sauberkeit – Partikelverunreinigung funktionsrelevanter Automobilteile» verfasst, in dem Ablauf und Varianten einer Sauberkeitsanalyse zur Bestimmung der partikulären Sauberkeit detailliert beschrieben werden [2]. Eine Sauberkeitsanalyse lässt sich dabei im Wesentlichen in zwei Schritte unterteilen (Bild 2):

1. Die Extraktion, bei der die Partikel mit Hilfe einer Flüssigkeit mit unterschiedlichen Verfahren (Spritzen, Ultraschall, Spülen, Schütteln) von der relevanten Bauteiloberfläche gewonnen werden.

2. Die eigentliche Analyse, die in den meisten Fällen mit einer Filtration beginnt, um die vom Bauteil extrahierten Partikel auf einen Analysefilter zu übertragen. Für die Analyse stehen ebenfalls unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, wie Gravimetrie (Bestimmung des Rückstandsgewichts) und automatisierte mikroskopische Verfahren (Lichtmikroskopie sowie Rasterelektronenmikroskopie in Kombination mit energiedispersiver Röntgenspektroskopie EDX, Bild 3).

Neben dem Blindwert, der auch für zahlreiche andere analytische Bestimmungen nachgewiesen werden muss, wird im Besonderen auf die Überprüfung der Eignung der gewählten Extraktionsparameter grossen Wert gelegt: Da es keine normverschmutzten Bauteile (Bauteile mit einheitlichem, bekanntem Ausgangs-Kontaminationszustand) gibt, an denen Ergebnisse von Sauberkeitsanalysen mit unterschiedlichen Parametern verglichen werden könnten, wird eine sogenannte Qualifizierungsuntersuchung oder Abklingmessung durchgeführt, bei der ein und dasselbe Bauteil wiederholt einer Extraktion unterzogen wird. Ziel ist es, innerhalb von sechs aufeinanderfolgenden Extraktionsschritten 90 Prozent der Partikel fracht abzureinigen (Bild 4). Ist dies nach der ersten Abklingmessung der Fall, so können die gewählten Parameter beibehalten werden. Stellt sich ein Abklingen erst nach weiteren Extraktionsschritten ein, so erfolgt eine Anpassung der Parameter für die weiteren, noch anstehenden Routineprüfungen, zum Beispiel durch entsprechende Erhöhung der Extraktionsdauer. Kann kein Abklingen erzielt werden, so muss eine neue Abklingmessung mit vermeintlich geeigneteren Parametern oder Verfahren erstellt werden.

Problematik der Montagerückverschmutzung

Die Beobachtung, dass technisch saubere Einzelkomponenten keine Garantie für ein sauberes Gesamtsystem bedeuten, verdeut-

licht die Notwendigkeit der Ermittlung der Einflussfaktoren auf die Produktsauberkeit in der Montage. Diese Einflüsse wurden im Industrieverbund Montage Sauberkeit (MontSa) ermittelt und im Leitfaden «VDA Band 19.2 Technische Sauberkeit in der Montage – Umgebung, Logistik, Personal und Montageeinrichtungen» niedergeschrieben [3]. Hier werden Einflussfaktoren wie Umgebung, Personal, Logistik sowie Montageeinrichtungen aus Sicht der Montagesauberkeit beleuchtet, mit dem Ziel, in einer bestehenden Fertigung Optimierungspotentiale aus Sauberkeitssicht aufzudecken beziehungsweise eine Fertigung von vornherein sauberkeitsgerecht zu gestalten (Bild 5). Wesentliche Grundsätze lauten dabei:

- «Von innen nach aussen», das heisst bei einer Optimierung sollte das Augenmerk zunächst auf den dem Produkt nahen Prozessen liegen.
- «So sauber wie nötig, nicht wie möglich», das heisst eine Verlagerung der Fertigung in einen Reinraum bringt oftmals nicht den gewünschten Effekt eines sauberen Produkts, da die zum Teil millimetergrossen und somit nicht luftgetragenen Montagespäne nicht von der Luftströmung im Reinraum abtransportiert werden können.

Die Identifizierung von Partikelquellen im Montageumfeld ist daher ein wichtiger Ausgangspunkt für Optimierungen. Um diese Partikelquellen zu identifizieren, bedient man sich Methoden wie dem Tape-Lift-Verfahren zur Bestimmung der Sauberkeit von Oberflächen oder des Umgebungsmonitorings mit Partikelfallen, über das sich sedimentierende Partikel auf einem Klebepad an unterschiedlichen Bereichen in der Fertigung bestimmen lassen. Die Partikelfallen lassen sich dabei auch zur Bestimmung des Kontaminationspotenzials von Prozessen verwenden (Bild 6).

Zur Auswertung setzt man hier auf die gleichen Analysetechniken wie bei der Sauber-

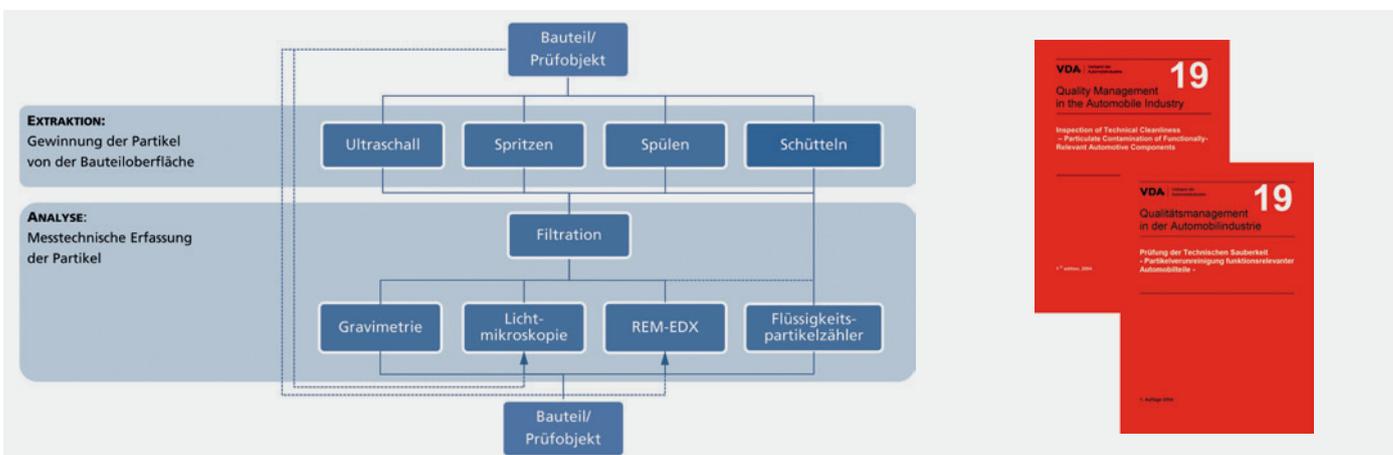


Bild 2: Bestandteile einer Sauberkeitsanalyse (links) nach VDA 19 (rechts)

keitsanalyse von Bauteilen (automatisierte mikroskopische Analyse mit Licht- und Rasterelektronenmikroskop). Die Identifizierung der kritischen Kontaminationsquellen ermöglicht es, diese unter Umständen zu vermeiden (z. B. durch entsprechende Konzeption von Montageeinrichtungen) oder gezielt zu entfernen (z. B. durch montageintegrierte

Reinigung). Ergänzend dazu stehen geeignete Logistikkonzepte, wie eine sauberkeitsgerechte Verpackung oder ein geeignetes Schleusenkonzept, im Fokus, um Partikelgenerierung sowie Verschleppung von Verunreinigungen zu minimieren. Ein weiteres Augenmerk gilt dem Personal, das vom Erzeuger bis hin zum Beseitiger von Verunreinigungen

in unterschiedlicher Form entscheidend auf den Sauberkeitszustand des Produkts Einfluss nehmen kann.

Anwendung für Life Science Produkte

Obwohl der Reinheitsgedanke in der Life Science Branche, vor allem in der Pharmazie, schon seit vielen Jahrzehnten tief verwurzelt und in entsprechenden nationalen und internationalen Regelwerken sowie rechtlichen Vorgaben verbindlich festgeschrieben ist, gibt es immer wieder Probleme, die auf mangelnde Reinheit zurückzuführen sind. Dies kann am Beispiel von Medizintechnikprodukten gezeigt werden: In den letzten zehn Jahren gab es ca. 250 Rückrufaktionen von Medizintechnikprodukten der Food and Drug Administration (FDA), davon etwa 30 Prozent aufgrund von Verunreinigungen [4]. Eine Erklärung hierfür liegt in der gegenwärtig unzureichenden Überprüfung des partikulären Sauberkeitszustands. Bei der Sauberkeitsanalyse dieser Produkte liegt das Hauptaugenmerk bisher auf der Überprüfung der Sterilität, die oft irrtümlich mit Partikelfreiheit gleichgesetzt wird. Da aber auch von partikulären Kontaminationen im menschlichen Organismus ein Gefährdungspotenzial ausgehen kann, beispielsweise indem sie toxisch oder pyrogen wirken, sollte in logischer Konsequenz eine kontinuierliche Überwachung und zuverlässige Überprüfung des partikulären Sauberkeitszustands erfolgen. Hier lassen sich aber gewisse Defizite erkennen, angefangen bei den Grenzwerten für partikuläre Verunreinigungen, die zum Teil aus der Pharmacopoeia ursprünglich für Injektions- und Infusionslösungen geltend auf unterschiedlichste Medizinprodukte übertragen werden, bis hin zur Bestimmung des Sauberkeitszustands, für den nur für die wenigsten Medizintechnikprodukte überhaupt spezifische Prüfmethode zur Verfügung stehen.

Für die Bestimmung der partikulären Verunreinigungen finden sich in unterschiedlichen Normen folgende Vorgehensweisen [5], [6], [7], [8]: Entweder die Messung mit Flüssigkeitspartikelzähler, oder die Filtration und manuelle Auswertung mit dem Mikroskop. Neuralgischer Punkt ist jeweils der Extraktionsschritt: Um die Verunreinigungen vom Produkt zu gewinnen, wird dieser zum Beispiel für Infusionsgeräte in Form von Spülen oder für Elastomerteile in Parenteralia in Form von Schwenken in einer Prüfliquidität beschrieben [6]. Die Anwendung dieser produktspezifischen Methodik auf das breite Medizintechnikproduktespektrum sollte allerdings nicht pauschal ohne Überprüfung der Eignung erfolgen. Erst nach entsprechender Validierung der Vorgehensweise kann eine solche Adaption sinnvoll zur Anwendung kommen. Eine Validierung kann in Form einer Abklingmes-



LICHTMIKROSKOPIE

- Anzahl
- Größe
- Bewertung reflektierend/metallisch glänzend über Lichtpolarisation
- Kategorisierung über morphologische Aspekte (z.B. Faser)



RASTERELEKTRONENMIKROSKOPIE MIT EDX

- Anzahl
- Größe
- Elementzusammensetzung
- Kategorisierung über morphologische Aspekte (z.B. Faser)



GRAVIMETRIE

- Rückstandsgewicht aller auf dem Analysefilter befindlichen Partikel

Bild 3: Informationsgehalt unterschiedlicher Analyseverfahren

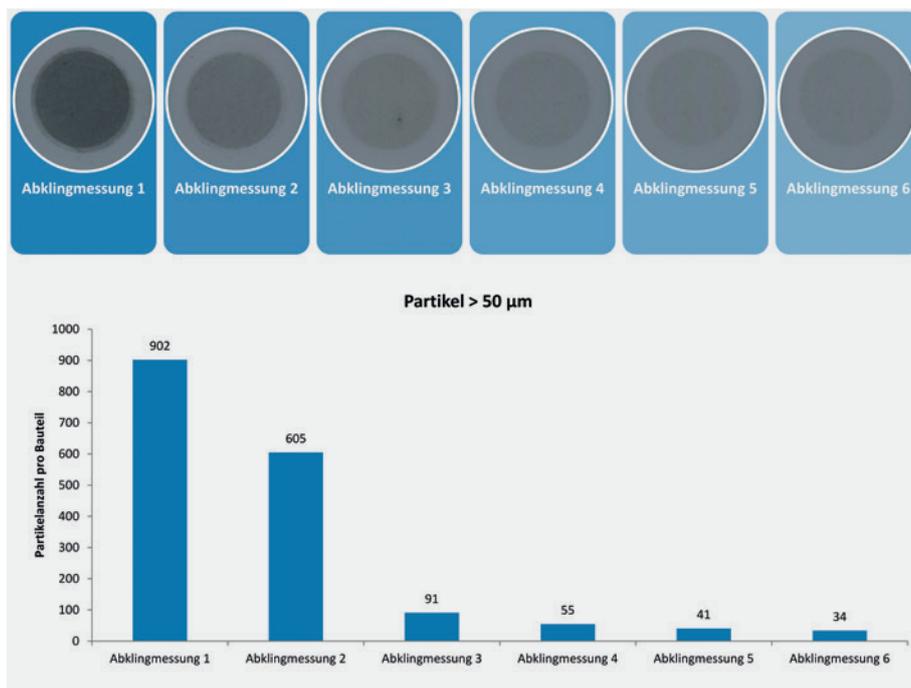


Bild 4: Analysefilter (oben) und Auswertung einer Qualifizierungsuntersuchung (unten)



Beschichtungssysteme für Reinräume - Produzieren unter reinsten Bedingungen

Für viele Industriebereiche ist die Produktion unter reinsten Bedingungen unabdingbar. Gerade in der Halbleiterindustrie, der Optischen Industrie sowie in der Mikrosystemtechnik und der Lebensmittelindustrie, aber auch in der Pharmazie und Biotechnologie ist eine Reinraumfertigung erforderlich. Sto stellt mit aufeinander abgestimmten Beschichtungen sicher, dass die Betriebsmittel Wand/Decke/Boden reinraumtauglich sind.



- Ableitfähige und nicht ableitfähige Varianten möglich
- Glatte, glänzende Oberflächen
- Porenfreie Oberflächen
- Vielfältige Farbgestaltung möglich
- Gute Reinigungsfähigkeit
- Sehr gute Dekontaminierbarkeit (Prüfzeugnis)
- Sehr geringes Ausgasungsverhalten (Prüfzeugnis)
- Sehr gute Beständigkeit gegen Chemikalien und Desinfektionsmittel
- Sehr geringe Partikelemission bei mechanischer Belastung
- Varianten mit Rissüberbrückung bis 0,4 mm möglich
- Varianten mit Zulassung gemäss § 62 WHG möglich
- geeignet für FDA und GMP zertifizierte Bereiche
- geprüft nach VDI 2083 Blatt 17
- Biostatistisch nach ISO 846

Sto AG

Südstrasse 14
CH-8172 Niederglatt
Telefon +41 44 851 53 53
Telefax +41 44 851 53 00
sto.ch@sto.com
www.stoag.ch

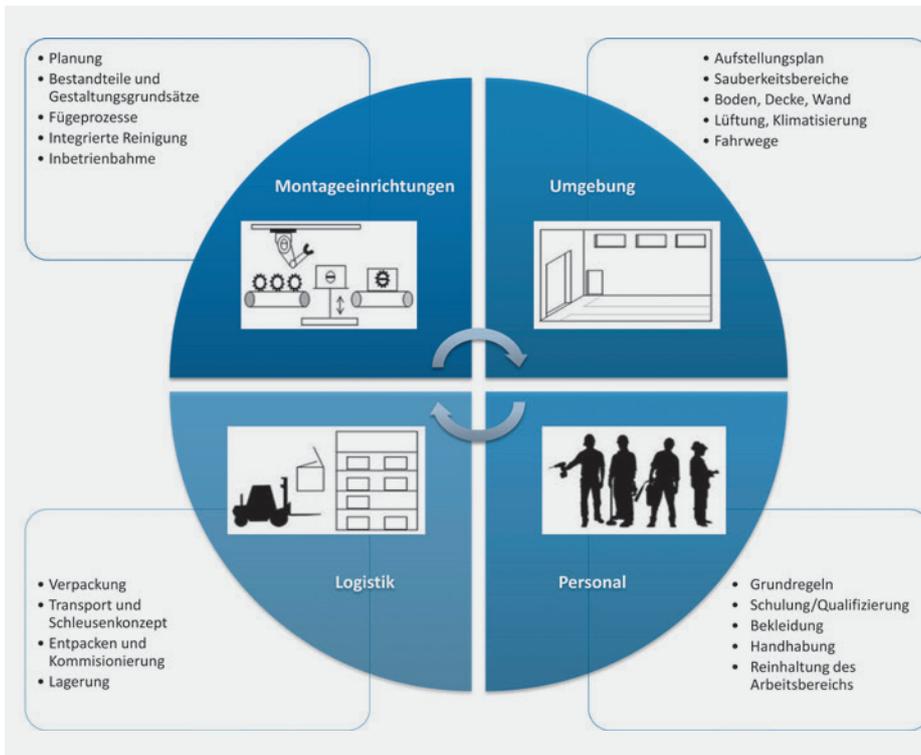


Bild 5: Einflussfaktoren auf die Montagesauberkeit (links) nach VDA 19.2 (rechts)

sung durchgeführt werden, ähnlich wie im VDA 19 zur Prüfung für Automobilkomponenten beschrieben. Auch die Verwendung automatisierter Systeme sowie Analysetechniken zur näheren Charakterisierung der Partikel (z.B. REM-EDX zur Bestimmung der Elementzusammensetzung) insbesondere bei der Suche nach der Herkunft von Verunreinigungen ist denkbar.

Reinigungstechniken als Beseitigungsstrategie

Häufig ist der Einsatz von Reinigungstechniken zur Beseitigung von Verunreinigungen erforderlich. Je nach Produkt und Fertigungsprozess kann eine Reinigung an unterschiedlichen Punkten im Herstellungsprozess sinnvoll sein, zum Beispiel:

- an den Einzelkomponenten, die von vornherein eine bestimmte Grundsau-berkeit aufweisen müssen,
- montageintegriert, zum direkten Entfernen von durch Montagevorgänge entstandener Verunreinigungen oder
- abschliessend am Gesamtsystem.

Die Überprüfung der Wirksamkeit der angewandten Reinigung kann durch eine Sauberkeitsanalyse erfolgen. In Fällen, in denen ein Vergleich unterschiedlicher Reinigungsverfahren untereinander erforderlich ist, kann mit einer Bewertungsmatrix gearbeitet werden, die unter anderem folgende Punkte berücksichtigt: Invest- und Betriebskosten, Verträglichkeit mit dem zu reinigenden Produkt, Umweltaspekte und die Reinigungseffizienz. Speziell für die Ermittlung der Reinigungseffizienz verschie-

dener Reinigungsverfahren ist ein Arbeiten mit Probeprüfkörpern, die eine direkte Bestimmung von Verunreinigungen ohne Extraktionsverluste ermöglichen, sinnvoll. Die Reinigung dieser Probeprüfkörper erfolgt nach definiertem Kontaminieren mit einem Tracer sowie anschliessender Analyse mit den unterschiedlichen, zu beurteilenden Reinigungsverfahren. Die erneute Analyse der Menge des noch auf dem Probeprüfkörper verbliebenen Tracers lässt dann die Berechnung der erzielten Reinigungseffizienz quantitativ zu (Bild 7).

Zusammenfassung

Die Life-Science-Industrie, besonders der Pharma- und Medizintechnikbereich, befindet sich im Spannungsfeld, alle Vorgehensweisen validieren zu müssen. Speziell im Bereich der partikulären Sauberkeitsanalyse fehlen aber häufig geeignete Nachweisverfahren, wodurch stark abwei-

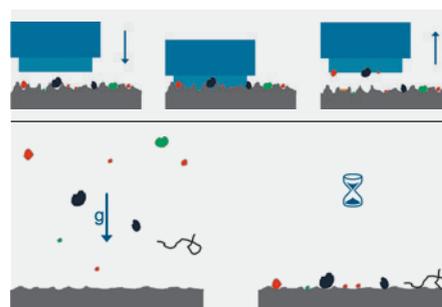


Bild 6: Prinzip des Tape-Lift-Verfahrens (oben) und der Sammlung von Partikeln mit Sedimentationsfallen (unten)

chende und nicht vergleichbare Ergebnisse entstehen können.

Die Anwendbarkeit der Vorgehensweise nach VDA 19 auf reinheitskritische Medizintechnik-Produkte konnte bereits in mehreren Untersuchungen gezeigt werden [10], [11]. Um diese Aspekte sowie weitere rein-

Themenschwerpunkte der Revision des VDA 19

EXTRAKTION

- Verständlichkeit von Abklingmessungen
- Freiheit der Extraktionsparameter
- Weitere zugelassene Extraktionsverfahren

ANALYSE

- Vergleichbarkeit von Mikroskopie-Systemen
- Messtechnik für zweite und dritte Dimension
- Weitere Messtechniken

GRENZWERTE

- Weitere Messtechniken
- Budgetierung von Grenzwerten
- Angabe von Grenzwerten

ESKALATION

- Stichprobenumfang - Prüfhäufigkeit
- Grenzwertüberschreitung - Eskalationsstrategie
- Monitoring

ARBEITSSICHERHEIT

- Extraktionsmedien und Gefahren
- Konsequenzen für die Prüfung

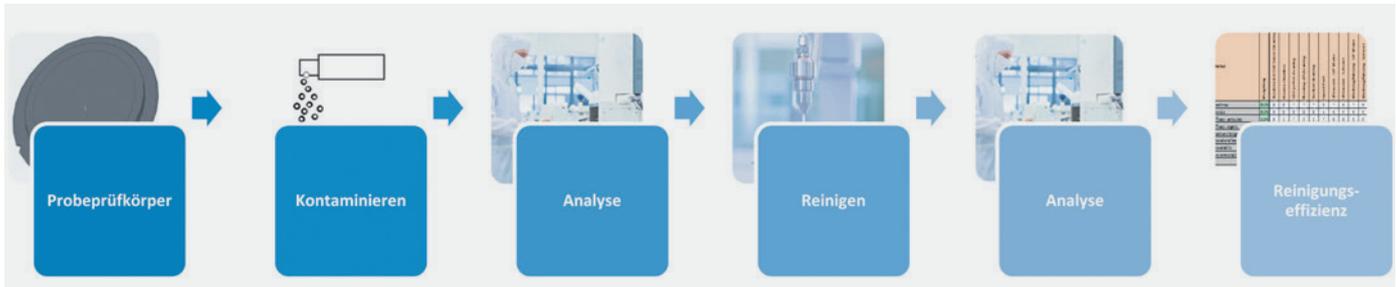


Bild 7: Ermittlung der Reinigungseffizienz von Reinigungsverfahren zum anschließenden Vergleich

heitsrelevante Fragestellungen im Dialog zu diskutieren, lädt das Fraunhofer IPA zu einer Veranstaltung mit Podiumsdiskussion ein, die für das Frühjahr 2014 geplant ist, um den zukünftigen Forschungs- und Normungsschwerpunkt gemeinsam mit der Industrie zu identifizieren. Diese Vorgehensweise hat sich bereits mit der Automobilindustrie bewährt: Durch den stetigen Dialog mit relevanten Partnern befindet sich aktuell der VDA 19 in einer Revision, die in Form eines Industrieverbands mit 40 teilnehmenden Unternehmen aus der Industrie durchgeführt wird, um weiterhin den Bedarf und die Anforderungen der Industrie nach dem Stand der Technik abzubilden und die bisher aus der Arbeit mit dem VDA 19 gewonnen Erkenntnisse zu berücksichtigen. Diese Überarbeitung findet in mehreren Arbeitsgruppen statt, die thematisch nachfolgend gegliedert sind in Extraktion, Analyse, Grenzwerte und Eskalation (siehe Box; weitere Informationen unter www.reinheitstechnik.de).

Literatur

- [1] L. Gail, U. Gommel, H.-P. Hortig «Reinraumtechnik», 3. Auflage, Berlin, Heidelberg, Springer, 2012.
- [2] Verband der Automobilindustrie e. V. (VDA) «Band 19 Prüfung der Technischen Sauberkeit - Partikelverunreinigung funktionsrelevanter Automobilteile», 1. Auflage, 2004.
- [3] Verband der Automobilindustrie e. V. (VDA) «Band 19.2 Technische Sauberkeit in der Montage - Umgebung, Logistik, Personal und Montageeinrichtungen», 1. Auflage, 2010.
- [4] U.S. Food and Drug Administration: Recall of Medical Devices. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ListofRecalls/default.htm>, aufgerufen am 27. Juni 2013.
- [5] Europäisches Arzneibuch (Ph. Eur.) «Methoden der pharmazeutischen Technologie, Kapitel 2.9.19: Nicht sichtbare Partikel», 7. Ausgabe, 4. Nachtrag, 2013.
- [6] ISO 8536-4 «Infusionsgeräte zur medizinischen Verwendung – Teil 4: Infusionsgeräte für Schwerkraftinfusionen zur einmaligen Verwendung», 2013.
- [7] ISO 1135-4 «Transfusionsgeräte zur medizinischen Verwendung – Teil 4: Transfusionsgeräte zur einmaligen Verwendung», 2012.
- [8] ISO 16671 «Ophthalmische Implantate - Spüllösungen für die ophthalmische Chirurgie», 2004.
- [9] DIN EN ISO 8871-3 «Elastomere Teile für Parenteralia und für Geräte zur pharmazeutischen Verwendung – Teil 3: Bestimmung von herausgelösten Partikeln», 2004.

[10] EUMINAFab: Your gateway to micro nano fabrication. URL: <http://www.euminafab.eu/>, aufgerufen am 27. Juni 2013.

[11] G. Kreck und Y. Holzapfel «Sauberkeitsanalyse und Präzisionsreinigung von reinheitskritischen Life Science Produkten», 15. VDI-Fachtagung «Reinraumtechnik», 13. Juni 2013.

Weitere Informationen

Yvonne Holzapfel
Leitung Sauberkeitsprüflabor, Fraunhofer IPA
Nobelstrasse 12
D-70569 Stuttgart
Telefon +49 (711) 970-1158
yvonne.holzapfel@ipa.fraunhofer.de
www.ipa.fraunhofer.de

Guido Kreck
Ingenieur, Fraunhofer IPA
Nobelstrasse 12
D-70569 Stuttgart
Telefon +49 (711) 970-1541
guido.kreck@ipa.fraunhofer.de
www.ipa.fraunhofer.de