



Lehrstuhl für Medizintechnik  
Technische Universität München

# Autosterilität: Grundlagen und experimentelle Betrachtung der Kunststoff-Prozesstechnik

**Dipl.-Ing. (Univ.) Markus Schönberger**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Maschinenwesen der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktor-Ingenieurs**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender Univ.-Prof. Dr.-Ing. Andreas Kremling

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. med. Dr.-Ing. habil. Erich Wintermantel

2. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Klaus Drechsler

Die Dissertation wurde am 10.04.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Maschinenwesen am 25.06.2014 angenommen.



Berichte aus der Kunststofftechnik

**Markus Schönberger**

**Autosterilität: Grundlagen und experimentelle  
Betrachtung der Kunststoff-Prozesstechnik**

Shaker Verlag  
Aachen 2014

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: München, Techn. Univ., Diss., 2014

Copyright Shaker Verlag 2014

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-2989-5

ISSN 1433-9978

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

# Überblick

Sterile Einwegprodukte sind für viele Anwendungsfälle in der Medizin unabdingbar, um Patientengefährdungen durch kontaminierte Oberflächen zu vermeiden. Sterilität wird bisher durch die Anwendung von produktionsunabhängigen Verfahren, z. B. die Anwendung von  $\gamma$ -Strahlung, erreicht. Daher erfolgen die Fertigung von Medizinprodukten und die Erzielung der Sterilität in zeitlich und in der Regel räumlich getrennten Produktionsschritten. Medizintechnische Einwegprodukte werden in der Regel mittels urformenden Kunststoff-Verarbeitungsverfahren produziert, die bei thermoplastischen Werkstoffen eine Verarbeitung über die Polymerschmelze implizieren. Die Fertigung erfolgt unter Reinraumbedingungen, um eine Bauteilkontamination während der Herstellung möglichst gering zu halten. Um eine Sterilität zu gewährleisten, müssen thermoplastische Einwegprodukte nachträglich im verpackten Zustand sterilisiert werden. Inline-Sterilisationsverfahren sind aus verfahrenstechnischen Gründen und Kosten, z. B. Dauer der Sterilisation oder notwendiger Sicherheitstechnik, nicht zielführend. Die verwendeten Sterilisationsmethoden weisen zudem werkstoffliche Nachteile auf, da es zu vorzeitigen Kunststoffalterungen durch das Sterilisationsmedium kommen kann. Dies führt zu Einschränkungen in der Auswahl von thermoplastischen Kunststoffen für die Medizintechnik.

Ähnliche Probleme in Bezug auf die Zerstörung von Wirkstoffen durch Sterilisationsvorgänge treten in der pharmazeutischen Industrie auf. Im Gegensatz zur Medizintechnik sind üblicherweise Substitutionen der eingesetzten Wirkstoffe durch sterilisationsbeständigere nicht möglich. Daher wird auf eine aseptische Fertigung und Verpackung gesetzt.

Im Rahmen dieser Arbeit wird der Gedankengang der autosterilen Fertigung in Anlehnung an die pharmazeutische Industrie auf die urformende Verarbeitung von thermoplastischen Kunststoffen übertragen. Mittels Methoden zur Validierung von Sterilisationsprozessen werden Teilschritte der Fertigungskette auf die künftige Eignung für die autosterile Fertigung hin untersucht. Aus den gewonnenen Ergebnissen wird ein Konzept für einen autosterilen Spritzgießprozess erarbeitet und entsprechende Validierungs- und Handlungsempfehlungen werden abgeleitet.

## Danksagung

Eine maschinenbauliche Dissertation ist in ihrer Gesamtheit keine Einzelleistung. Ohne die zahlreiche Unterstützung von verschiedenen Seiten wäre die Erstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Erich Wintermantel, der mir die Aufgabe stellte und die Erstellung dieser Arbeit, sowohl in fachlicher als auch finanzieller Hinsicht, erst ermöglichte. Ohne die kritischen Anregungen während der zahlreichen Projektbesprechungen wären die ermittelten Ergebnisse nicht möglich gewesen. Ich danke zudem den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission, Herrn Prof. Dr. Klaus Drechsler für die Begutachtung der vorliegenden Arbeit und Herrn Prof. Dr. Andreas Kremling für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Des Weiteren wird ein großer Dank an zahlreiche Mitarbeiter und Kooperationspartner des Lehrstuhls für Medizintechnik ausgesprochen, die mit ihrer fachlichen Unterstützung an dieser Arbeit einen erheblichen Anteil beigetragen haben. Besonders hervorheben möchte ich dabei Frau Dipl.-Ing. Miriam Haerst für ihre fachliche Durchsicht der Arbeit, Herrn Dr.-Ing. Marc Hoffstetter für die fachliche Unterstützung und die Mitarbeiter des technischen Labors unter Leitung von Herrn Uli Ebner für die Fertigung der zahlreichen Experimentalvorrichtungen.

Am Projekt war eine große Zahl Studierender in Form von Studienarbeiten oder als wissenschaftliche Hilfskräfte beteiligt, die einen herzlichen Dank verdienen. Namentlich sind es folgende Studenten: Rico Fischer, Audrey Gonnet, Nicole Haller, Nina Hanselmann, Franziska Hierl, Constantin Hirschbiegel, Philippe Lennertz, Stefan Leonhardt, Mathias Neudeck, Johanna Renz, Andreas Robeck, Matthias Sauer, Christian Schaller, Maria Schummer und Bernhard Vogt.

Am meisten darf ich mich bei meiner Familie, die mir das Studium an der TU München ermöglicht und dabei einen akademischen Anreiz mit auf den Weg geben hat, und bei meiner Ehefrau Mona, die mich in den Jahren dieser wissenschaftlichen Arbeit tatkräftig unterstützt hat, bedanken.

München, April 2014

Markus Schönberger

## Studienarbeiten

Im Rahmen dieser Dissertation entstanden am Lehrstuhl für Medizintechnik der TU München in den Jahren 2011 bis 2014 unter wesentlicher wissenschaftlicher, fachlicher und inhaltlicher Anleitung des Autors die im Folgenden aufgeführten studentischen Arbeiten, in welchen verschiedene Fragestellungen zur autosterilen Kunststoffverarbeitung untersucht wurden und deren Ergebnisse in Teilen in das vorliegende Dokument eingeflossen sind.

- Fischer, Rico (Semesterarbeit) [54]
- Hierl, Franziska (Diplomarbeit) [76]
- Hirschbiegel, Constantin (Semesterarbeit) [78]
- Lennertz, Philippe (Masterarbeit) [103]
- Renz, Johanna (Bachelorarbeit) [138]
- Robeck, Andreas (Diplomarbeit) [140]
- Schaller, Christian (Bachelorarbeit) [146]
- Schummer, Maria (Bachelor-, Semesterarbeit) [153, 154]
- Vogt, Bernhard (Semesterarbeit) [174]

## Publikationsliste

Vollständige Liste der Publikationen aus Teilen der Dissertation, die vorveröffentlicht wurden:

- [1] Schönberger, M., Robeck, A., Huppmann, T., Wintermantel, E., Autosterilität von Polymerschmelzen. *Kunststoffe*, 102 (12), 2012, S. 75-77
- [2] Schönberger, M., Robeck, A., Huppmann, T., Wintermantel, E., Auto-Sterility of Polymer Melts. *Kunststoffe International*, (12), 2012, S. 45-47
- [3] Schönberger, M., Hierl, F., Haerst, M., Wintermantel, E., Suitability of Screw Plasticization for Autosterile Injection Molding. *Advances in Polymer Technology*, 33 (2), 2014, online published: 23.11.2013
- [4] Schönberger, M., Wintermantel, E., Hoffstetter, M., Autosterile injection molding (AIM): A new manufacturing approach for medical single use products, ANTEC Annual Technical Conference, Las Vegas (USA), 2014
- [5] Schönberger, M., Wintermantel, E., Seitz, V., Hoffstetter, M., Autosterile Spritzgießproduktion. *Kunststoffe*, 104 (5), 2014, accepted
- [6] Schönberger, M., Wintermantel, E., Seitz, V., Hoffstetter, M., Autosterile Injection Molding. *Kunststoffe international*, 104 (5), 2014, accepted
- [7] Schönberger, M., Schaller, C., Haerst, M., Eblenkamp, M., Wintermantel, E., Suitability of OpenAir Plasma Beams for Medical Device Sterilization, 48th annual conference of the German Society for Biomedical Engineering (BMT 2014), Hannover, 2014 (submitted: 02/2014)

# Abkürzungsverzeichnis

a	Beschleunigung [m/s <sup>2</sup> ]
a <sub>w</sub>	Wasseraktivität []
Abb	Abbildung
Alum	Aluminium
Agar	Gallertartiges Galaktose-Polymer zur Verfestigung von mikrobiologischen Nährböden
ATCC	American Type Culture Collection
c	Konzentration
COC	Cyclo-Olefin-Copolymere
CRT	Count-Reduction-Test
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
D-Wert	Dezimale Reduktionszeit [s, min, h]
E. coli	Escherichia coli Bakterium
EPA	Efficiency Particulate Airfilter
EPT	End-Point-Test: Verfahren zur Sterilitätsbestimmung mittels Trübung von Nährmedien
GMP	Good Manufacturing Practice
G. s.	Geobacillus stearothermophilus
Gray	Gray: Einheit für absorbierte Strahlendosis [J/kg]
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HEPA	High Efficiency Particulate Airfilter
KBE	Koloniebildende Einheit
LB-Medium	Lysogeny broth Medium, Standardnährmedium zur Züchtung von Bakterienkulturen
MFR	Melt-Flow-Rate [g/10 min] in Abhängigkeit vom Prüfgewicht
MW	Arithmetisches Mittel
n, i	Anzahl der Versuchswiederholungen, Häufigkeit der KBE-Ermittlung im Spatelplattenverfahren
neg.	Negativ
OD	Optische Dichte []
p	Druck [bar]
p <sub>ND</sub>	Nachdruck beim Spritzgießen [bar]
Pa	Pascal – Druckeinheit (1 Pa = 1 N/m <sup>2</sup> )
PA	Polyamid
PC	Polycarbonat
PCL-PU	Polycaprolacton-Polyurethan
PE	Polyethylen

PEBA	Polyether-Block-Amid (thermoplastisches Elastomer)
POM	Polyoxymethylen
pos.	positiv
Ref.	Referenz
RH	Luftfeuchtigkeit [%]
RCF	Relative centrifugal force ( $RCF = \frac{r \cdot \omega^2}{g}$ , r: Rotationsradius, $\omega$ : Winkelgeschwindigkeit, g: Erdbeschleunigung) [N]
SAL	Sterility Assurance Level: Wahrscheinlichkeitsgrenze für Sterilität, d. h. maximal ein zulässiger Keim pro $10^6$ Bauteile.
SG	Spritzgießen
T	Temperatur [°C]
$T_M$	Verarbeitungstemperatur, Schmelzetemperatur [°C]
$T_U$	Umgebungstemperatur [°C]
$T_{WKZ}$	Werkzeugtemperatur [°C]
$T_{WKZ,max}$	Maximale Werkzeugtemperatur, die kurzfristig durch die eingespritzte Polymerschmelze erreicht wird. [°C]
Tab	Tabelle
t	Zeitraum [s, min, h]
$t_{Einwirkzeit}$	Zeitraum, indem das kontaminierte Polymergranulat mit $T > 85$ °C beaufschlagt ist [s, min, h]
$t_{Extrusion}$	Durchlaufzeit des Kunststoffes von der Einzugszone bis zum Düsenaustritt [s, min, h]
$t_{Kühlung (T > 85$ °C)}	Zeitraum bis der Werkzeugeinsatz auf $T \leq 85$ °C abgekühlt ist [s, min, h]
$t_{Verweilzeit}$	Verweilzeit des Thermoplasten in der Schmelzform [s, min, h]
$t_{WKZ}$	Zeitraum, indem der Werkzeugeinsatz auf Werkzeugtemperatur gehalten wird [s, min, h]
ULPA	Ultra Low Penetration Air Filter
v	Geschwindigkeit [m/s]
$v_{Schutz}$	Geschwindigkeit der lokalen Schutzströmung [m/s]
$w_{LF}$	Wasseraufnahme bei Normalklima ( $T = 23$ °C, $RH = 50$ %) in [Gewichts.-%]
$\alpha$	Wärmeübergangskoeffizient [ $Wm^{-2}K^{-1}$ ]
$\sigma$	Spannung [N/mm <sup>2</sup> ]
$\sigma_{Extinktion}$	Standardabweichung der Extinktion/optische Dichte [%]
$\lambda$	Wärmeleitfähigkeit [W/(mK)]

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kunststoffverarbeitung für Medizinprodukte</b>	<b>4</b>
2.1	Spritzgießfertigung	4
2.2	Reinraumtechnik	7
2.2.1	Grundlagen der Reinraumtechnik	7
2.2.2	Spritzgießen unter Reinraumbedingungen	11
2.3	Sterilität	15
2.3.1	Sterilisationsverfahren	16
2.3.2	Werkstoffanforderungen und Alterungseffekte	17
2.3.3	Anforderungen an das Produkt	19
2.4	Aseptische Produktion in der Pharmazie	20
<b>3</b>	<b>Methodik zum Sterilitätsnachweis</b>	<b>23</b>
3.1	Verwendete Thermoplast-Werkstoffe	24
3.1.1	Cyclo-Olefin-Copolymere (COC)	24
3.1.2	Polycaprolacton-Polyurethan (PCL-PU)	25
3.1.3	Polyethylen (PE)	25
3.1.4	Polyoxymethylen (POM)	26
3.2	Methodik zur Erreichung einer definierten Kontamination	26
3.2.1	Geobacillus stearothermophilus	27
3.2.2	Definierte Granulatkontamination	34
3.3	Nachweis der sterilisierenden Wirkung	38
3.3.1	Count-Reduction-Test	39
3.3.2	End-Point-Test	43
3.4	Methodik der thermochromen Dotierung	49
<b>4</b>	<b>Kontamination des Polymergranulats</b>	<b>51</b>
4.1	Kontaminationsgrad im Lieferzustand	51
4.2	Einfluss der Vortrocknung	55
4.3	Bewertung der Teilergebnisse	61
<b>5</b>	<b>Sterilität durch die Schneckenplastifizierung</b>	<b>63</b>
5.1	Wärmeübergang Polymerschmelze	63
5.2	Thermoplast-Extrusion	66
5.2.1	Werkzeugkonzept der sterilen Extrusionseinsätze	67

5.2.2	Versuchsablauf.....	69
5.2.3	Ergebnisse des kontaminierten Granulats .....	75
5.2.4	Thermochrome Dotierung.....	79
5.3	Thermoplast-Spritzgießen.....	83
5.3.1	Werkzeugkonzept für sterile Einsätze.....	83
5.3.2	Versuchsablauf.....	86
5.3.3	Sterilitätsuntersuchungen .....	89
5.4	Bewertung der Teilergebnisse .....	91
<b>6</b>	<b>Sterilität des Werkzeugs.....</b>	<b>93</b>
6.1	Werkzeugwechselsterilisation .....	93
6.1.1	Werkzeugkonzept und Versuchsablauf .....	94
6.1.2	Werkzeugsterilisation mittels Temperatur.....	98
6.1.3	Werkzeugsterilisation durch die Polymerschmelze .....	101
6.1.4	Bewertung der Teilergebnisse .....	103
6.2	Zyklussterilisation .....	106
6.2.1	Werkzeugkonzept und Versuchsablauf .....	106
6.2.2	Polymerschmelze mit Werkzeugtemperierung.....	111
6.2.3	Bewertung der Teilergebnisse .....	113
6.3	Werkzeugsterilisation mit Plasmatechnik.....	114
6.3.1	Versuchsablauf.....	115
6.3.2	Sterilisationsuntersuchungen mit Plasma .....	117
6.3.3	Bewertung der Teilergebnisse .....	118
<b>7</b>	<b>Konzept einer autosterilen Spritzgießfertigung .....</b>	<b>122</b>
7.1	Simulation Schutzströmungsvarianten .....	127
7.1.1	Mitgeführter Schutzstrom .....	129
7.1.2	Schutzstromvorhang.....	132
7.1.3	Bewertung der Simulationsergebnisse .....	136
7.2	Fertigungskonzept zur autosterilen Spritzgießproduktion.....	136
7.3	Validierungskonzept .....	139
<b>8</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>141</b>
<b>9</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>145</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>146</b>
<b>11</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>157</b>