

Kontrollierte Gefahr

Personen- und Produktschutzeinrichtungen im Labor

Sicherheitswerkbänke und Isolatoren sind in vielen biotechnologischen und pharmazeutischen Laboren wichtige Einrichtungen, um einerseits Mensch und Umwelt maximal zu schützen und andererseits aseptische und partikelfreie Produktions- und Experimentierbedingungen zu gewährleisten. THOMAS HINRICHS*



Bilder: Berner International

1 Handschuh- und Ärmelsystem in einem Zytostatika-Isolator.

Bei der aseptischen Herstellung von toxischen Parenteralia, den so genannten CMR-Arzneimitteln (CMR: Cancerogen, Mutagen, Reproduktionstoxisch: U.a. Zytostatika, Virustatika, monoklonale Antikörper), müssen Sicherheitswerkbänke für Zytostatika (SFZ) oder Isolatoren für Zytostatika (IFZ) zum Einsatz kommen [1–4]. Beim Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen infektiösen, toxischen oder allergenen Gefährdungspotenzials sind mikrobiologische Sicherheitswerkbänke (MSW) der Klasse I, II oder III zu verwenden [5].

*DIPL.-ING. T. HINRICHS:

Berner International GmbH, 25337 Elmshorn,
Tel. +49 (0) 41 21 / 43 56 - 0

Die elementarsten Eigenschaften dieser Sicherheitseinrichtungen (SE, SFZ, IFZ, MSW) sind die Schutzfunktionen in Form des Personen-, Produkt- und Verschleppungsschutzes (s. LP-Tipp-Kasten). Die



PRINT: LP 4/2012 ab S. 22: „Was macht ein Labor zu einem Hochsicherheitslabor?“

ONLINE: Die Literatur zum Artikel finden Sie auf laborpraxis.de über InfoClick **3537979**.

EVENTS: Vom 15. bis 16. Februar 2013 veranstaltet Berner International in Hamburg ein „Sicherheitstraining Zytostatika“ (Infos und Anmeldung unter seminare@berner-international.de).

Definition der jeweiligen Schutzfunktion basiert i.d.R. auf dem Bestehen der mikrobiologischen Prüfung [6, 7] gemäß Stand der Technik (s. Abb. 2) bei spezifischen Strömungsverhältnissen einer SE.

Strömungsmechanik

Die richtige Kombination von turbulenzarmer Verdrängungsströmung im Arbeitsraum und Lufteintrittsströmung in der Arbeitsöffnung bei Sicherheitswerkbänken (SWB) gewährleistet in Verbindung mit der Filtrierung von Partikeln grundsätzlich die Schutzfunktionen.

Strömungsmechanisch von hoher Bedeutung ist eine durchdachte Luftführung, d.h. rückströmungsfreie und opti-

male Abstimmung zwischen der Lufteintritts- und Verdrängungsströmung. Ziel ist eine schnelle und sichere Beseitigung von Kontaminationen, ohne den Menschen, die Umwelt oder das Produkt zu gefährden. Die Lufteintritts- und Verdrängungsströmung stehen in einer Wechselbeziehung und beeinflussen sich gegenseitig. Ist die kinetische Energie der Verdrängungsströmung wesentlich größer als die der Lufteintrittsströmung, so kann der Personenschutz nicht mehr gewährleistet sein. Ist dagegen die Lufteintrittsströmung beherrschender, muss der Produktschutz in Frage gestellt werden.

Jede SWB hat bauartbedingt einen eigenen optimalen „Arbeitspunkt“ bezüglich der Sollströmungsgeschwindigkeiten. Die Balance zwischen der Lufteintritts- und Verdrängungsströmung ist entscheidend für die Schutzfunktionen [8, 9].

Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass dynamische Störfaktoren wie etwa Armbewegungen in der Arbeitsöffnung oder aber Bewegungen des Menschen vor einer SWB zum Teil erheblich den Personenschutz beeinflussen können. Dies gilt insbesondere für SWB welche strömungsmechanisch nicht optimal betrieben werden [10].

Filtertechnik

Filter in SE sind das sicherheitsrelevante Bauteil schlechthin. Die verbauten HEPA-Filter (High Efficiency Particulate Air) müssen Kontaminationen sicher abscheiden und mindestens der Klasse H 14 entsprechen [11]. Die Filter sind so anzuordnen und zu dimensionieren, dass eine zuverlässige und beständige Funktion gewährleistet ist. Dies betrifft insbesondere die Leckagesicherheit und den Dichtsitz.

Jedes Filterelement ist individuell auf eventuelle Leckagen und Dichtsitz zu prüfen. Mit einer durchdachten Anordnung der Filterelemente und Prüfföffnungen muss eine rohluftseitige Aerosolbeaufschlagung und reinluftseitige Partikelmessung möglich sein.

Alle HEPA-Filter, insbesondere die Hauptfilter unterhalb der Arbeitsfläche, sind gegen mechanische Beschädigungen und ungeeignete Belastungen (z.B. Flüssigkeiten) zu sichern. 2- und 3-Filter-Systeme (s. Abb. 4) unterscheiden sich in der Anzahl der integrierten HEPA-Filter. Der grundsätzliche Aufbau und die Funktion sind sehr ähnlich. Der wesentliche Unterschied ist die zusätzliche HEPA-Filterstufe, der so genannte Hauptfilter, der sich in der Regel direkt unterhalb der Arbeitsfläche befindet.

Ein hohes Gefährdungspotenzial fordert nahezu immer den Einsatz von 3-Filter-Systemen [12-17]. Ein wesentliches Argument für die Verwendung eines 3-Filter-Systems ist das Abscheiden partikelförmiger Kontaminationen direkt unterhalb der Arbeitsfläche. Das wichtigste sicherheitsrelevante Bauteil in Form des HEPA-Hauptfilters ist so nah wie irgend möglich an der potenziellen „Kontaminationsquelle“ – dem Arbeitsraum – angeordnet. Das heißt, das Ausmaß der kontaminierten Bereiche ist wesentlich geringer als bei einem 2-Filter-System (s. Abb. 4).

Beim Umgang mit in der SE nicht zu inaktivierenden Agenzien (z.B. Zytostatika oder TSE – Transmissible Spongiform Enzephalopathie assoziierte Agenzien) sollte eine Hauptfilterstufe kontaminationsarm zu wechseln sein.

Ein kontaminationsarmer Filterwechsel ist definiert als eine segmentierte HEPA-



2 Teststand mikrobiologische Prüfung Personenschutz gemäß DIN EN 12469.

Filterstufe, welche im laufenden Betrieb und somit beim Bestand des Personenschutzes gewechselt werden kann. Eine Alternative ist das in der Kerntechnik etablierte Oelmeyer-Verfahren [18], besser bekannt als „Sackwechseltechnik“. Entscheidend ist am Ende – neben einem sicheren Wechsel – die Baugröße der einzelnen Filterelemente. Je kleiner ein resultierendes HEPA-Filterelement ist, desto einfacher und sicherer kann dieses für eine thermische und/oder chemische Dekontamination in Laborautoklaven, Desinfektions- und Abfallentsorgungsbehälter überführt werden.

Ergonomie

Die ergonomische Gestaltung vom „Mensch-Maschine-System“ ist präventiver Arbeitsschutz. Oberstes Ziel ist es, das Wohlbefinden des Menschen und die Leistung des Gesamtsystems zu optimieren. Ungünstige Arbeitsbedingungen führen zu Zwangshaltungen – die Folgen können Erkrankungen des Bewegungsapparates und ein erhöhtes Fehlerpotenzial sein [19].

Das ergonomische Design hat gerade für den Anwender von SE einen sehr hohen Stellenwert. Naturgemäß sind die Arme in Isolatoren, und bei bestimmten Konstruktionen von SWB auch die Beine, in ihrer Bewegungsfreiheit eingeschränkt. Dies kann Arbeitsschritte wie das Reinigen, Ein- und Ausschleusen schwierig gestalten. Daher ist ein ganzheitliches ergonomisches Design besonders bedeutsam.

Technisch betrachtet sind die oben beschriebenen Sicherheitseinrichtungen Maschinen. Dementsprechend sind die Anforderungen der Maschinenrichtlinie [20] und die der Norm DIN EN ISO 14738 [21] verbindlich umzusetzen.

LP-TIPP ■ Schutzfunktionen von SE

Die elementarsten Eigenschaften von Sicherheitseinrichtungen (SE) sind die Gewährleistung folgender Schutzfunktionen:

- Der Personenschutz bzw. das Rückhaltevermögen ist die Eigenschaft einer SE, den Benutzer und die Umwelt vor biologischen Arbeitsstoffen und/oder Gefahrstoffen aus dem Arbeitsraum zu schützen.
- Der Produktschutz ist die Eigenschaft einer SE, das im Arbeitsraum verwendete Produkt vor Kontaminationen aus der Umwelt bzw. Umgebung zu schützen.
- Der Verschleppungsschutz ist die Eigenschaft einer SE, das im Arbeitsraum verwendete Produkt vor biologischen Arbeitsstoffen und/oder Gefahrstoffen aus dem Arbeitsraum zu schützen.

Bei Sicherheitswerkbänken und Isolatoren sind dafür u.a. eine geeignete Strömungsmechanik und Filtertechnik entscheidend.

Im ersten Ansatz muss umfassend die Sitz- und/oder Stehposition betrachtet werden. Erfahrungsgemäß kommen so genannte 3-Filter-Systeme bei SWB und auch IFZ häufig zum Einsatz, wenn es sich um den Umgang mit gefährlichen Agenzien (z.B. Zytostatika oder biologische Arbeitsstoffe der Risikogruppe 3 und 4) handelt. Hierbei ist eine genügende Beinfreiheit ausschlaggebend. Eine leichte Bedien- und Erreichbarkeit von Steuerungs- und Überwachungssystemen sind ebenso wichtig wie die des Arbeitsraumes selbst.

Häufig durchzuführende Tätigkeiten wie etwa der Wechsel von Handschuhen und Stulpen bei Isolatoren, die Reinigung und Desinfektion des Arbeitsraumes und das Ein- und Ausschleusen, gilt es gründlich zu betrachten.

Nachfolgend wird auf einige spezifische Eigenschaften von Isolatoren resp. MSW der Klasse 3 eingegangen (s. Abb. 3).

Leckagesicherheit Gehäuse

Eine der wesentlichen Unterschiede zwischen einer an der Arbeitsöffnung „offenen“ Sicherheitswerkbank und einem Isolator resp. einer mikrobiologischen Sicherheitswerkbank der Klasse 3 ist die strikte mechanische Trennung des Arbeitsraumes von der Umgebung. Die Arbeitsöffnung eines Isolators ist hermetisch verschlossen und in der Frontscheibe mit einem Handschuh-Ärmel-System als Zugangsvorrichtung ausgerüstet.

Das für gewöhnlich feste Gehäuse ist eine wesentliche sicherheitstechnische Komponente, welchem eine hohe Bedeutung bezüglich der Barrierefunktion zukommt. Die so genannte Leckagesicherheit des Gehäuses muss mittels einer



3 Systembeispiel Sicherheitswerkbank und Zytostatika-Isolator.

Dichtigkeitsprüfung regelmäßig begutachtet werden.

Transfervorrichtungen

Häufig als „Schleusen“ bezeichnete Transfervorrichtungen sind eine sehr wichtige Schnittstelle in die Umgebung. Transfervorrichtungen dürfen die Wirksamkeit des Arbeitsraumes nicht beeinträchtigen. Diesbezüglich spielen diese eine kritische Rolle bei der Aufrechterhaltung der Unversehrtheit des Herstellungs- oder Experimentierprozesses. Transfervorrichtungen müssen die Übertragung unerwünschter Materialien in und aus dem Arbeitsraum auf ein Mindestmaß reduzieren.

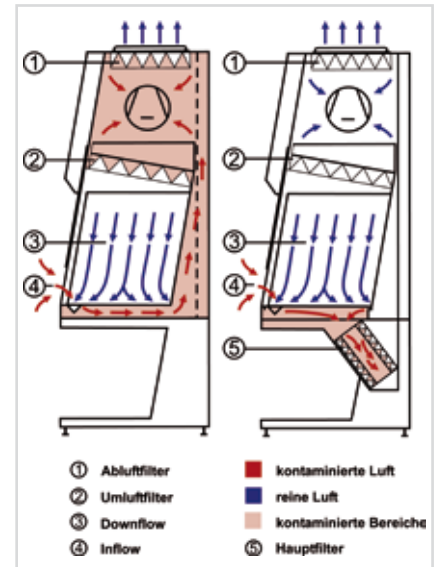
Im Rahmen einer GMP-gerechten (Good Manufacturing Practice) Prozessvalidierung [22] sollten Transfersysteme besonders beachtet werden, da der Transfer von Materialien in und aus dem Isolator eine der größten potenziellen Kontaminationsquellen darstellt.

Handschuh- und Ärmelsysteme

Zugangsvorrichtungen in Form von Stulpen oder Handschuh- und Ärmelsystemen (s. Abb. 1) sind elementar für Isolatoren. Diese stellen in der Regel das schwächste Glied hinsichtlich der Druckfestigkeit dar. Der Personen- und Produktschutz hängt maßgeblich vom gewählten System ab. Diese für den Arbeitnehmer äußerst wichtige sicherheitsrelevante Komponente wird als persönliche Schutzausrüstung (PSA) ist in der Rangfolge die letzte Schutzmaßnahme, um den Menschen vor Gefahrstoffen oder gefährlichen biologischen Arbeitsstoffen zu schützen. Eine PSA muss die grundlegenden Sicherheits- und Gesundheitsanforderungen der Richtlinie 89/686/EWG [23] erfüllen, damit ein Hersteller von Isolatoren diese verwenden und in den Verkehr bringen darf.

Diese so genannte komplexe PSA muss den Menschen vor ernststen, irreversiblen Gesundheitsschäden bis hin zu tödlichen Gefahren schützen. Produktspezifische Normen wie die DIN EN 374 Teil 1-3 [24–26] für Chemikalienschutzhandschuhe und die DIN EN 14605 [27] für Chemikalienschutzkleidung konkretisieren die Richtlinie 89/686/EWG.

Viele CMR-Arzneimittel (z.B. Zytostatika) haben eine hohe Neigung zur Permeation. Aufgrund dieser Tatsache muss die eingesetzte PSA täglich mehrfach gewechselt werden. Dies bedeutet, dass ein



4 Aufbau, Funktion und kontaminierte Bereiche bei MSW Klasse 2 und SFZ.

einfacher und sicherer Wechsel der PSA möglich sein muss, ohne die Barriere am Isolator zu durchbrechen [28].

Das Lüftungssystem eines Personenschutz-Isolators (Unterdrucksystem) muss so ausgelegt sein, dass der Luftstrom durch eine offene Handschuhöffnung von außen nach innen strömt und Geschwindigkeit von mindestens 0,5 m/s aufweist.

Prüfung

Nur eine regelmäßig geprüfte SE bietet optimale Funktion und Schutz [29]. Die Prüfungen liegen je nach Prüfungsart in der Verantwortung des Herstellers oder Betreibers. Grundlage der Leistungsprüfungen ist der Stand der Technik und detaillierte Herstellerangaben. Arbeitsschutzgeräte sind regelmäßig einer Leistungsprüfung zu unterziehen, d.h. mindestens jährlich. Die Prüfungen sind unter Sollwertbedingungen bezüglich der einzuhaltenden Strömungsgeschwindigkeiten mit kalibrierten Messmitteln durchzuführen. Es ist sicherzustellen, dass die Prüfung durch Personen mit der notwendigen Fachkunde, d.h. durch autorisierte Servicetechniker, erfolgt [30].

Ist die SE Teil eines Reinraumsystems, so sind weitere Prüfungen wie die Bestimmung der Partikelreinheitsklasse im Arbeitsraum, Ermittlung der Erholzeiten von Isolator-Transfersystemen, die mikrobiologische Untersuchung von Oberflächen und Zonen bis zum kontinuierlichen Partikelmonitoring im Arbeitsraum angezeigt. [31–33]. ■