



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
04.03.2009 Patentblatt 2009/10

(51) Int Cl.:
B08B 3/10 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **08014328.2**

(22) Anmeldetag: **12.08.2008**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL BA MK RS

(71) Anmelder: **Atec Pharmatechnik GmbH**
24966 Sörup (DE)

(72) Erfinder: **Mumm, Hans-Werner**
24966 Sörup (DE)

(74) Vertreter: **Thomas, Götz**
Breitenburgerstrasse 31
25524 Itzehoe (DE)

(30) Priorität: **28.08.2007 DE 102007040522**

(54) **Verfahren zum Waschen von kleineren Gegenständen**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Waschen von kleineren Gegenständen (6), insbesondere von Verschlussstopfen (6) für pharmazeutische Zwecke, wobei die Gegenstände in einem geschlossenen Behälter (2) mit einer Waschflüssigkeit (20) in Kontakt gebracht werden, um Verunreinigungen, wie Partikel und Endotoxine, von der Oberfläche der Gegenstände (6) zu entfernen. Um zu gewährleisten, dass die Verunreinigungen selbst im Inneren tiefer und enger Ausnehmungen (28) der Gegenstände (6) gut abgereinigt werden, ist gemäß der Erfindung vorgesehen, dass der Druck in dem Behälter (2) mit den von der Waschflüssigkeit (20) bedeckten Gegenständen (6) abwechselnd abgesenkt und erhöht wird.

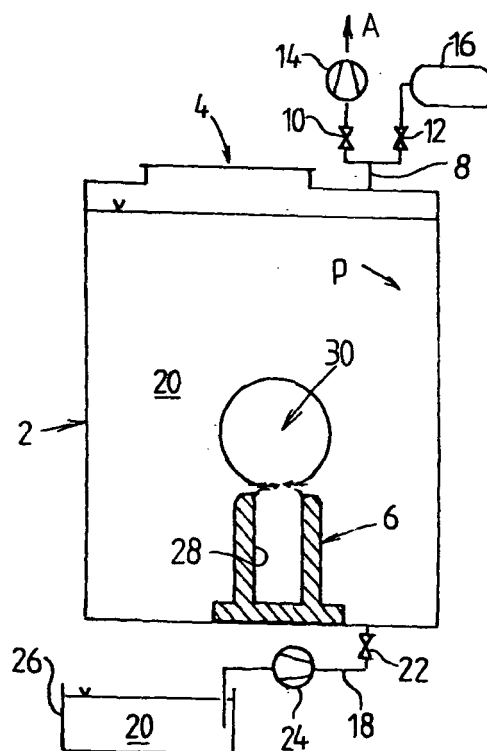


Fig. 3

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Waschen von kleineren Gegenständen, insbesondere von Verschlussstopfen oder anderen Verschlüssen für pharmazeutische Zwecke, bei dem die Gegenstände in einem geschlossenen Behälter mit einer wässrigen Waschflüssigkeit in Kontakt gebracht werden, um Verunreinigungen von der Oberfläche der Gegenstände zu entfernen.

[0002] Aus der EP 1 449 543 A1 der Anmelderin sind ein Verfahren und eine Vorrichtung der eingangs genannten Art zur Reinigung und Sterilisation von kleineren Gegenständen, wie Verschlussstopfen von Infusionsflaschen oder Vials, bekannt, wo die Gegenstände in einem Behandlungsbehälter mit heißem Wasser oder einem Wasser-Luft-Gemisch ggf. unter Zusatz von Detergenzien gespült werden, um Verunreinigungen oder Fremdkörper, soweit vorhanden, zu beseitigen und mit der Waschflüssigkeit aus dem Behälter abzuführen.

[0003] Weiter ist aus der DE 299 23 723 U1 eine Reinigungs- und Sterilisiermaschine für kleinere Gegenstände bekannt, wie Verschlusselemente von pharmazeutischen Gefäßen, mit der die Gegenstände in einem Behandlungsbehälter zuerst mit Wasser, Dampf, Heißluft und dann ggf. zur Silikonisierung mit einer Silikondispersion behandelt werden. Die Dispersion wird durch Zufuhr von Druckluft aus dem Behälter gedrückt und abgeführt, bevor die kleinen Gegenstände in einem Heißluftstrom getrocknet werden, indem man steril gefilterte und erhitzte Druckluft an einer Seite in den Behälter einleitet und durch Anlegen eines Vakuums an der anderen Seite absaugt.

[0004] Ein ähnliches Verfahren zum Reinigen und Sterilisieren kleiner Gegenstände ist in der DE 44 09 659 A1 offenbart.

[0005] Die bekannten Verfahren eignen sich recht gut zur Abreicherung von partikelförmigen Verunreinigungen von den Oberflächen der Gegenstände, wenn sämtliche Oberflächen für die Wasch- oder Spülflüssigkeit gut zugänglich sind, so dass sie von der Flüssigkeit leicht benetzt werden, was für eine Ablösung anhaftender Verunreinigungen Voraussetzung ist. Besonders bei kleineren Verschlussstopfen aus Gummi oder dergleichen ist dies jedoch nicht immer der Fall, da diese Stopfen häufig in ihrem ins Innere der pharmazeutischen Gefäße ragenden Stopfenteil eine Ausnehmung aufweisen, die manchmal eine beträchtliche Tiefe jedoch nur einen verhältnismäßig kleinen Durchmesser besitzt. Bei solchen Verschlussstopfen entweicht die im Inneren der Ausnehmung befindliche Luft unter anderem bedingt durch die hohe Oberflächenspannung der wässrigen Waschflüssigkeit nicht oder nur unvollständig aus der Ausnehmung, wenn die Gegenstände im Behälter mit der Waschflüssigkeit geflutet werden. Die in den Ausnehmungen zurückbleibenden Luftblasen verhindern somit eine Benetzung der Oberflächen mit der Waschflüssigkeit, so dass dort keine Abreicherung von Verunreinigungen erfolgt.

[0006] Aus diesem Grund werden der Waschflüssig-

keit nicht selten Detergenzien oder andere oberflächenaktive Stoffe (Tenside) zugesetzt, um durch Verringerung der Oberflächenspannung der Waschflüssigkeit zum einen einer Bildung von Luftblasen in den Ausnehmungen entgegenzuwirken und zum anderen die Benetzung ihrer Oberflächen zu verbessern. Jedoch kann in diesem Fall eine Kontamination der Oberflächen der Gegenstände mit Rückständen dieser Detergenzien oder Tenside nicht ausgeschlossen werden.

[0007] Zwar ist es auch möglich, die Luftblasen zu zerstören, indem man den Behälter mit der Waschflüssigkeit und den Gegenständen über längere Zeit in Bewegung versetzt, um an den Grenzflächen zwischen den Gegenständen und der Waschflüssigkeit turbulente Strömungen zu erzeugen. Jedoch reichen diese Strömungen häufig nicht bis ins Innere der Ausnehmungen, während andererseits ein unerwünschter verstärkter Abrieb der Gegenstände zu beobachten ist.

[0008] Da die an den Gegenständen anhaftenden partikelförmigen Verunreinigungen unter anderem auch Endotoxine umfassen können, d.h. Bestandteile von äußeren Zellmembranen von gramnegativen Bakterien, die schon in niedrigsten Konzentrationen z.B. als Pyrogene biologisch wirksam sind, muss ein Eintrag derartiger Substanzen ins Innere von Gefäßen für pharmazeutische Zwecke sicher verhindert werden, zumal Endotoxine im Gegensatz zu den Bakterien, von denen sie stammen, sehr hitzestabil sind und daher sogar eine Sterilisation überstehen. Auf der anderen Seite lassen sich Endotoxine selbst in geringen Konzentrationen sehr gut nachweisen, so dass die Abreicherung von Endotoxinen von Verschlussstopfen für pharmazeutische Zwecke im Zuge eines Waschvorgangs zur Beurteilung der Qualität des Waschvorgangs gut geeignet ist.

[0009] Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren der eingangs genannten Art dahingehend zu verbessern, dass Verunreinigungen, wie Partikel und Endotoxine, selbst im Inneren relativ tiefer und enger Ausnehmungen gut abgereinigt werden, ohne dass ein Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen und/oder eine starke Relativbewegung zwischen den Gegenständen und der Waschflüssigkeit erforderlich ist.

[0010] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass der Druck in dem Behälter mit den von der Waschflüssigkeit bedeckten Gegenständen abwechselnd abgesenkt und erhöht wird. Zweckmäßig wird der Druck zuerst abgesenkt und dann erhöht. Vorzugsweise wird der Vorgang der abwechselnden Druckabsenkung und Druckerhöhung mehrere Male durchgeführt, indem der Behälter mehrmals nacheinander zuerst mit einem Unterdruck und anschließend mit einem Überdruck beaufschlagt wird.

[0011] Durch die erfindungsgemäße Merkmalskombination ist es möglich, an der Oberfläche der Gegenstände anhaftende Luftblasen selbst aus relativ tiefen und engen Ausnehmungen zu entfernen und so für eine vollständige Benetzung der Oberfläche der Gegenstände

mit Waschflüssigkeit zu sorgen, die für eine Abreinigung von Verunreinigungen, wie Partikeln und Endotoxinen, Voraussetzung ist.

[0012] Der Erfolg des erfindungsgemäßen Verfahrens beruht dabei auf der Volumenänderung der Luftblasen bzw. auf einem Kollaps der Luftblasen infolge der Änderung des Drucks im Behälter. Bei der Absenkung des Drucks im Behälter dehnen sich die Luftblasen aus, was dazu führt, dass ein Teil der darin enthaltenen Luft infolge der Volumenzunahme aus den Ausnehmungen entweicht und in der Waschflüssigkeit aufsteigt, wenn bedingt durch die Volumenzunahme die Haut der Luftblasen reißt und die Luftblasen kollabieren und sich in mehrere getrennte kleinere Luftblasen teilen. Außerdem führt die Druckabsenkung zu einer Entgasung der Waschflüssigkeit. Bei einer anschließenden Erhöhung des Drucks im Behälter hat das erstere zur Folge, dass die in den Ausnehmungen zurückgebliebene Luft ein erheblich geringeres Blasenvolumen einnimmt und daher die Kontaktfläche zwischen den Luftblasen und der Oberfläche der Gegenstände kleiner bzw. die von der Waschflüssigkeit benetzte Oberfläche größer wird. Das letztere bewirkt bei einer anschließenden Druckerhöhung, dass Luft oder Bestandteile derselben aus den Luftblasen in die Waschflüssigkeit diffundieren und sich in der Waschflüssigkeit lösen, wodurch insbesondere kleine Luftbläschen ganz beseitigt werden. Wenn die Druckerhöhung schlagartig erfolgt, führt auch sie zu einem Einbruch von Waschflüssigkeit in die Luftblasen und damit zu deren Kollaps. Bei einer anschließenden erneuten Absenkung des Drucks im Behälter dehnen sich zurückgebliebene Luftblasen wieder aus, wobei sie erneut kollabieren und sich teilen. Dabei bleibt häufig nur ein Teil der Blasen an der Oberfläche der Gegenstände haften. Die übrigen Blasen steigen bis zur Oberfläche der Waschflüssigkeit auf, wo die in ihnen enthaltene Luft mit Hilfe einer zur Unterdruckerzeugung dienenden Vakuumpumpe abgesaugt wird.

[0013] Um bei der Absenkung des Drucks im Behälter sicherzustellen, dass mindestens ein Teil der an den Oberflächen der Gegenstände anhaftenden Luftblasen durch Einbrechen von Waschflüssigkeit in die Luftblasen kollabiert, wird der Druck im Behälter auf einen Wert von weniger als 600 mbar abgesenkt, vorzugsweise auf einen Wert von weniger als 300 mbar und am besten auf einen Wert von weniger als 100 mbar. Dadurch vergrößert sich das Blasenvolumen um ein Mehrfaches, wodurch es mehrmals nacheinander zum Kollaps der Blasen und zum Entweichen eines Teils der darin enthaltenen Luft kommt.

[0014] Eine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, in den Behälter erwärmte Waschflüssigkeit zuzuführen und den Druck im Behälter bis unter den Siedepunkt der Waschflüssigkeit zu senken, der wiederum umso höher ist, je höher die Temperatur der in den Behälter zugeführten Waschflüssigkeit ist. Bei einer Absenkung des Drucks unter den Siedepunkt der Waschflüssigkeit kommt es zum Verdampfen derselben, wodurch

an der Phasengrenze zu den Luftblasen dampfförmige Waschflüssigkeit in die Blasen eindringt. Dies führt zu einer weiteren Vergrößerung des Blasen Volumens und begünstigt damit einen Kollaps der Blasen bzw. deren Ablösung von der Oberfläche der Gegenstände, ähnlich wie im Fall von Dampfblasen in kochendem Wasser, die sich bei Erreichen einer gewissen Größe von der Oberfläche eines heißen Topfbodens oder einer Heizschlange lösen. Die Verdampfungswärme wird der Waschflüssigkeit entzogen, die sich dadurch abkühlt.

[0015] Die Absenkung des Drucks im Behälter erfolgt bevorzugt dadurch, dass oberhalb eines Flüssigkeitsspiegels der Waschflüssigkeit im Behälter Luft aus dem Behälter abgesaugt wird, vorzugsweise mit Hilfe einer Vakuumpumpe.

[0016] Um beim anschließenden Erhöhen des Drucks im Behälter für eine substantielle Verringerung der Blasengröße zu sorgen, wird der Druck gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung mindestens um das fünffache, vorzugsweise um das zehnfache und am besten um das zwanzigfache des Drucks erhöht, der nach der Absenkung des Drucks im Behälter herrscht. Darüber hinaus wird die Druckerhöhung schlag- oder impulsartig vorgenommen, weil dies ebenfalls zu einem Einbruch von Wasser durch die Haut der Luftblasen in den Ausnehmungen und damit zu einem Kollaps der Blasen und zu einem Entweichen von Luft aus den Ausnehmungen führt. Die auf diese Weise erzielte Verringerung des Blasen Volumens und damit der Kontaktfläche der Luftblasen hat eine Benetzung weiterer Oberflächenbereiche der Gegenstände zur Folge. Vorzugsweise wird der Druck im Behälter mindestens bis auf Atmosphärendruck erhöht, besser bis auf mehr als 1500 mbar und am besten bis auf einen Wert von etwa 2000 mbar.

[0017] Um sämtliche Luftblasen zu entfernen und die gesamte Oberfläche der Gegenstände zu benetzen, wird die abwechselnde Absenkung und Erhöhung des Drucks im Behälter zweckmäßig mehrere Male nacheinander vorgenommen.

[0018] Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird bereits vor der Zufuhr der Waschflüssigkeit in den Behälter ein Unterdruck am Behälter angelegt, der vorzugsweise während der Zufuhr der Waschflüssigkeit aufrechterhalten wird. Nach der Befüllung des Behälters herrscht daher im Inneren der Blasen, die sich in den Ausnehmungen der Gegenstände gebildet haben, bereits ein sehr geringer Druck, so dass es bei einer anschließenden schlagartigen Erhöhung des Drucks zu dem oben bereits beschriebenen Einbruch von Waschflüssigkeit in die Blasen kommt, der zu einem Kollaps derselben und einer Aufteilung in kleinere Blasen führt.

[0019] Die Absenkung des Drucks im Behälter erfolgt vorzugsweise mittels einer an den Behälter angeschlossenen Vakuumpumpe, indem oberhalb des Flüssigkeitsspiegels der Waschflüssigkeit Luft aus dem Behälter abgesaugt wird, während zur Erhöhung des Drucks zweckmäßig sterile Druckluft in den Behälter zugeführt wird.

Beide Vorgehensweisen gestatten es, den Druck im Behälter genau zu steuern.

[0020] Um eine vollständige Bedeckung der im Behälter enthaltenden Gegenstände mit der Waschflüssigkeit zu gewährleisten und die Menge der aus dem Behälter abzusaugenden Luft bzw. der in den Behälter zuzuführenden Druckluft und die für diese Vorgänge benötigte Zeit zu begrenzen, wird der Behälter bevorzugt im Wesentlichen vollständig mit der Waschflüssigkeit gefüllt.

[0021] Um Stopfen, deren Ausnehmung nach unten weist, umzudrehen, so dass die Luft vollständig aus der Ausnehmung entweichen kann, kann der Behälter während der mehrmaligen Absenkung und Erhöhung des Drucks bewegt werden, vorzugsweise indem er jeweils nach jedem Druckänderungszyklus ein oder mehrere Male umgedreht wird. Allerdings ist es auch möglich, den Behälter während der Druckabsenkung und/oder während der Druckerhöhung zu verschwenken, wobei jedoch ein Untertauchen der Einmündung der zur Vakuumpumpe bzw. zur Druckluftquelle führenden Leitung vermieden werden sollte, damit kein Wasser angesaugt bzw. in der Waschflüssigkeit keine Luftblasen erzeugt werden.

[0022] Die Waschflüssigkeit besteht zweckmäßig aus reinem Wasser, dem zur Benetzung der Oberflächen und zur Beseitigung von Blasen keine Detergenzien oder andere oberflächenaktive Substanzen zugesetzt werden. Jedoch kann es aus anderen Gründen geboten sein, zumindest bei einem Wasch- oder Spülvorgang Detergenzien oder andere oberflächenaktive Substanzen zu verwenden.

[0023] Eine weitere bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, dass die Gegenstände vor der Zufuhr der Waschflüssigkeit in den Behälter zugeführt werden, und dass dann ein Unterdruck am Behälter angelegt und Dampf, vorzugsweise Sattendampf, in den Behälter zugeführt wird. Der zugeführte Dampf kondensiert an den Oberflächen der Gegenstände und benetzt diese mit Wasser in Form von kleinen Wassertropfen. Da sich diese Wassertropfen bei der anschließenden Zufuhr der Waschflüssigkeit in den Behälter leicht mit der Waschflüssigkeit vereinigen und darüber hinaus einer Anhaftung von Luftblasen an den Oberflächen der Gegenstände entgegenwirken, wird eine vollständige Benetzung der Oberfläche mit der Waschflüssigkeit erleichtert.

[0024] Im folgenden wird die Erfindung anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert, wobei die Figuren 1 bis 7 schematische Ansichten eines mit einer Waschflüssigkeit gefüllten Behälters mit einem einzelnen, von Waschflüssigkeit bedeckten Verschlussstopfen während einer Absenkung und einer Erhöhung des Drucks im Behälter zeigen.

[0025] Zur Reinigung und Sterilisation von Gummiverschlussstopfen für Gefäße für pharmazeutische Zwecke, wie Infusionsflaschen oder Vials, werden die Verschlussstopfen in einen Behälter gefüllt, wie zum Beispiel einen in der EP 1 510 227 A1 der Anmelderin näher beschriebenen Behandlungs- und Transportbehälter einer in der in der eingangs genannten EP 1 449 543 A1

der Anmelderin beschriebenen Stopfenbehandlungsvorrichtung, um die Stopfen nach dem Verschließen des Behälters und der Zufuhr von heißem Wasser als Waschflüssigkeit in den Behälter innerhalb desselben zu waschen und dadurch Verunreinigungen, wie Partikel oder Endotoxine, von den Oberflächen der Verschlussstopfen zu entfernen und in die Waschflüssigkeit zu überführen. Die Verunreinigungen werden mit der Waschflüssigkeit aus dem Behälter abgeführt, wenn diese nach dem Waschvorgang vollständig aus dem Behälter abgezogen wird. Nach dem Waschen werden die im Behälter verbleibenden Verschlussstopfen durch Zufuhr von Sattendampf in den Behälter sterilisiert, bevor sie ggf. nach einer vorangehenden Silikonisierung durch Zufuhr von Heißluft getrocknet werden.

[0026] Die zuvor beschriebene Wäsche, Sterilisation und Trocknung der Verschlussstopfen kann jedoch auch in anders ausgebildeten Behältern oder Stopfenreinigungsanlagen erfolgen, zum Beispiel in Anlagen mit waschtrömmelartigen Behältern.

[0027] In der Zeichnung ist der zum Waschen von Verschlussstopfen 6 dienende geschlossene Behälter 2 daher nur schematisch dargestellt. Der Behälter 2 weist an seiner Oberseite eine Befüllöffnung 4 zur Befüllung mit Verschlussstopfen 6 sowie eine ins Behälterinnere mündende Leitung 8 auf, die über zwei steuerbare Absperrventile 10 bzw. 12 wahlweise mit einer Vakuumpumpe 14 bzw. mit einem sterile Druckluft enthaltenden Druckluftbehälter 16 verbindbar ist. An der Unterseite des Behälters 2 mündet eine Zufuhrleitung 18 zum Zuführen von Waschflüssigkeit 20 in den Behälter 2, die über ein steuerbares Absperrventil 22 mit einer Pumpe 24 und einem Behälter 26 für Waschflüssigkeit verbindbar ist. An Stelle der Pumpe 24 und des Behälters 26 ist in pharmazeutischen Anlagen häufig ein unter Druck stehender Wasserring vorhanden, aus dem das benötigte Wasser entnommen wird.

[0028] Einige Typen von Verschlussstopfen, wie der im Behälter 2 einzeln, vergrößert und im Querschnitt dargestellte Stopfen 6 für eine Infusionsflasche, weisen eine Ausnehmung 28 oder Kavität auf, die nur an einer Seite, in der Regel an der Unterseite des Stopfens 6 offen ist. Eine derartige Ausnehmung 28 erschwert eine vollständige Benetzung des Stopfens 6 beim Waschvorgang, da sich beim Befüllen des Behälters 2 mit der Waschflüssigkeit 20 innerhalb der Ausnehmung 28 eine Luftblase 30 bilden kann, und zwar selbst dann, wenn die Mündung der Ausnehmung 28 nach oben weist, wie bei dem in der Zeichnung dargestellten Stopfen 6.

[0029] Um trotz der Blasenbildung eine vollständige Benetzung der Stopfenoberfläche sicherzustellen, wird der Druck p in dem mit der Waschflüssigkeit 20 gefüllten Behälter 2 während des Waschvorgangs mehrmals abwechselnd abgesenkt und erhöht, wie in den Figuren durch einen abwärts bzw. aufwärts geneigten Pfeil angezeigt, während der Stopfen 6 in der Waschflüssigkeit 20 untergetaucht bzw. von dieser bedeckt ist.

[0030] Bei dem in den Figuren dargestellten Ausführungsbeispiel

rungsbeispiel wird der Behälter 2 nach dem Einbringen der Verschlussstopfen 6 bei Atmosphärendruck bis in die Nähe der Einfüllöffnung 4 mit der Waschflüssigkeit 20 befüllt, so dass diese den Stopfen 6 vollständig bedeckt. Dieser Zustand ist in Fig. 1 dargestellt und zeigt, dass der Stopfen 6 wegen der Luftblase 30 im Inneren der Ausnehmung 28 nicht von der Waschflüssigkeit benetzt wird, so dass dort ohne weitere Maßnahmen keine Abreinigung von Verunreinigungen möglich ist.

[0031] Um die Luftblase 30 aus der Ausnehmung 28 zu entfernen, wird zuerst im Behälter 2 ein Unterdruck angelegt, indem mit Hilfe der Vakuumpumpe 14 über die oberhalb des Flüssigkeitsspiegels der Waschflüssigkeit 20 in den Behälter 2 mündende Leitung 8 Luft aus dem Behälter 2 abgesaugt wird, wie durch einen Pfeil A dargestellt. Beim Absaugen der Luft sinkt der Druck innerhalb der Waschflüssigkeit 20, wodurch das Volumen der in der Ausnehmung enthaltenen Luftblase 30 zunimmt und ein Teil der Luftblase 30 aus der Ausnehmung austritt, wie in Fig. 2 dargestellt. Dadurch vergrößert sich die im Kontakt mit der Waschflüssigkeit 20 befindliche Oberfläche der Blase 20, bis schließlich die Haut derselben im Bereich der Mündung der Ausnehmung 28 einreißt und dort von außen Waschflüssigkeit 20 in die kollabierende Luftblase 30 eindringt, wie in Fig. 3 dargestellt. Dies führt dazu, dass sich der außerhalb der Ausnehmung 28 befindliche Teil der Luftblase 30 ablöst und als Blase 32 in der Waschflüssigkeit 20 aufsteigt, wie in Fig. 4 dargestellt. Bei Erreichen des Flüssigkeitsspiegels wird die Luft dann von der Vakuumpumpe 14 abgesaugt.

[0032] Wenn der oberhalb der Waschflüssigkeit 20 gemessene Luftdruck mit Hilfe der Vakuumpumpe 14 von Atmosphärendruck um 950 mbar auf einen Druck von etwa 50 mbar abgesenkt wird, wiederholt sich der in den Figuren 1 bis 4 dargestellte Vorgang mehrmals, d.h. die Vergrößerung der Volumens der Luftblase 30 (Fig. 2), das Eindringen von Waschflüssigkeit 20 in die Luftblase 30 (Fig. 3) und das Ablösen eines Teils der Luftblase 30 (Fig. 4). Der in der Waschflüssigkeit 20 herrschende hydrostatische Druck, der durch die Absenkung des Luftdrucks oberhalb des Flüssigkeitsspiegels unbeeinflusst bleibt, hat zur Folge, dass der Vorgang bei Stopfen 6 in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels etwas häufiger als bei Stopfen 6 am Grund des Behälters 2 stattfindet.

[0033] Durch die starke Abnahme des Drucks in der Waschflüssigkeit 20 gast darüber hinaus ein Teil der in der Waschflüssigkeit 20 gelösten Luft bzw. Luftbestandteile aus der Waschflüssigkeit 20 aus, was bei der nachfolgenden Druckerhöhung von Bedeutung ist.

[0034] Wenn der Luftdruck oberhalb des Flüssigkeitsspiegels der Waschflüssigkeit 20 einen vorbestimmten Wert erreicht oder trotz anhaltenden Betriebs der Vakuumpumpe 14 nicht mehr weiter absinkt, was bei einem Druck von etwa 50 mbar der Fall ist, wird die Vakuumpumpe 14 durch Schließen des Absperrventils 10 in der Leitung 8 vom Behälter 2 getrennt und abgeschaltet.

[0035] Wie durch einen Pfeil B in Fig. 5 dargestellt, wird dann der Druck im Behälter 2 schlagartig erhöht,

indem durch Öffnen des Ventils 12 oberhalb des Flüssigkeitsspiegels sterilisierte Druckluft in den Behälter 2 zugeführt wird, bis der Druck im Behälter etwa 2000 mbar erreicht. Der rasche Druckanstieg in der Waschflüssigkeit 20 von 50 mbar auf etwa 2000 mbar bewirkt ebenfalls einen Kollaps der in der Ausnehmung 28 enthaltenen Luftblase 30, wobei die Haut der Blase 30 im Bereich der Mündung der Ausnehmung 28 reißt, so dass Waschflüssigkeit 20 in die Blase 30 einströmt. Wie in Fig. 6 dargestellt, teilt sich die Luftblase 30 dabei in mehrere kleinere Luftblasen 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, von denen diejenigen 40, 42, 44, 46, die nicht an der Oberfläche des Stopfens 6 haften bleiben, bis zur Oberfläche der Waschflüssigkeit 20 aufsteigen. Bei den in der Ausnehmung 28 zurückbleibenden Luftblasen 34, 36, 38 verringert sich infolge des Druckanstiegs das Blasenvolumen etwa um den Faktor zwanzig, wie in Fig. 7 dargestellt, wodurch nur eine sehr geringe Oberfläche in der Ausnehmung 28 unbenetzt von der Waschflüssigkeit 20 bleibt. Außerdem löst sich infolge des Druckanstiegs ein Teil der in den Blasen 34, 36, 38 enthaltenen Luft in der zuvor entgasten Waschflüssigkeit 20, wobei sich sehr kleine Blasen vollständig auflösen.

[0036] Indem man den zuvor beschriebenen Zyklus je nach Bedarf ein bis fünf Mal wiederholt, d.h. den Druck im Behälter 2 absenkt und ihn anschließend schlagartig wieder erhöht, können auch die übrigen Blasen 34, 36, 38 vollständig aus der Ausnehmung 28 beseitigt und deren gesamte Oberfläche mit der Waschflüssigkeit 20 benetzt werden, wie in Fig. 8 dargestellt.

[0037] Um den Austritt letzter Luftreste auch aus den Ausnehmungen 28 von Stopfen 6 zu erleichtern, bei denen die Mündung nach unten weist, kann der Behälter 2 jeweils zwischen zwei aufeinander folgenden Zyklen gedreht werden, um die Ausrichtung der Stopfen 6 im Behälter 2 zu verändern.

[0038] Zur Beseitigung letzter Blasen trägt auch bei, dass als Waschflüssigkeit 20 erhitztes Wasser verwendet wird, das an der Phasengrenze zu den Luftblasen verdampft, wenn der Druck im Behälter 2 bis unter den Siedepunkt der Waschflüssigkeit 20 abgesenkt wird. Dies führt zu einem Eintrag von Dampf in die Blasen, wodurch deren Volumen zunimmt und somit die Ablösung von der Oberfläche der Stopfen 6 begünstigt wird. Dadurch wird weitere Luft aus der Ausnehmung 28 ausgetragen, so dass bei den anschließenden Druckerhöhungen das Blasenvolumen weiter abnimmt, während die Größe der von der Waschflüssigkeit 20 benetzten Oberfläche weiter zunimmt.

[0039] Weiter ist es auch von Vorteil, wenn mit Hilfe der Vakuumpumpe 14 an dem mit den Stopfen 6 befüllten Behälter 2 bereits vor der Zufuhr der Waschflüssigkeit 20 ein Unterdruck angelegt und während Zufuhr der Waschflüssigkeit 20 in den Behälter 2 aufrechterhalten wird. Auf diese Weise kann die Menge der in den Ausnehmungen 28 der Stopfen 6 eingeschlossenen Luft bereits während der Befüllung des Behälters 2 mit Waschflüssigkeit 20 signifikant verringert werden.

[0040] Weiter kann eine vollständige Benetzung der Stopfenoberfläche mit der Waschflüssigkeit 20 auch dadurch beschleunigt werden, dass der Behälter 2 nach dem Befüllen mit den Stopfen 6 und vor der Zufuhr der Waschflüssigkeit 20 zuerst mit einem Unterdruck und dann mit Dampf, vorzugsweise Sattedampf beaufschlagt wird. Der in den Behälter 2 zugeführte Dampf schlägt sich bei seiner Entspannung in Form von kleinsten Wassertröpfchen an der Oberfläche der Stopfen 6 nieder. Diese Wassertröpfchen benetzen die Stopfenoberfläche, wobei sich vor allem die in Wasser gut löslichen Endotoxine in den Wassertröpfchen lösen und beim Verschmelzen der Tröpfchen mit der anschließend in den Behälter zugeführten wässrigen Waschflüssigkeit 20 in diese übergehen.

[0041] Durch Versuche angezielt mit Endotoxinen verunreinigten, d.h. gespickten Verschlussstopfen 6, hat sich gezeigt, dass nach einem Waschvorgang mit einer aus reinem erhitztem Wasser ohne Detergenzien bestehenden Waschflüssigkeit und einer mehrmaligen Druckabsenkung und Druckerhöhung des gefluteten Behälters, wie zuvor beschrieben, die Endotoxine in einem solchen Ausmaß von den Stopfen 6 abgereinigt werden konnten, dass die zulässigen Grenzwerte weit unterschritten wurden.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Waschen von kleineren Gegenständen, insbesondere von Verschlussstopfen für pharmazeutische Zwecke, bei dem die Gegenstände in einem geschlossenen Behälter mit einer Waschflüssigkeit in Kontakt gebracht werden, um Verunreinigungen von der Oberfläche der Gegenstände zu entfernen, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck in dem Behälter (2) mit den von der Waschflüssigkeit (20) bedeckten Gegenständen (6) abwechselnd abgesenkt und erhöht wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck oberhalb eines Flüssigkeitsspiegels der Waschflüssigkeit (20) auf einen Wert von weniger als 100 mbar abgesenkt wird.
3. Verfahren einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck im Behälter (20) bis unter den Siedepunkt der Waschflüssigkeit (20) abgesenkt wird.
4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck im Behälter (2) abgesenkt wird, indem oberhalb eines Flüssigkeitsspiegels der Waschflüssigkeit (20) Luft aus dem Behälter (2) abgesaugt wird.
5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck im

Behälter (2) mehrmals abwechselnd abgesenkt und erhöht wird.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck im Behälter (2) erhöht wird, wenn im Behälter (2) ein vorbestimmter Unterdruck erreicht worden ist oder wenn keine weitere Abnahme des Drucks im Behälter (2) mehr zu verzeichnen ist.
7. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck im Behälter (2) schlagartig erhöht wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck schlagartig mindestens bis auf Atmosphärendruck erhöht wird.
9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Druck auf einen Wert von mehr als 1500 mbar erhöht wird.
10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** zur Druckerhöhung Druckluft in den Behälter (2) zugeführt wird.
11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Waschflüssigkeit Wasser ist, das keine Detergenzien oder oberflächenaktive Stoffe enthält.
12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor der Zufuhr von Waschflüssigkeit in den Behälter (2) Wasserdampf in den Behälter (2) geleitet wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor der Einleitung des Wasserdampfs ein Unterdruck am Behälter (2) angelegt wird.
14. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Behälter (2) während der Druckabsenkung und Druckerhöhung bewegt wird.
15. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor und/oder während der Zufuhr von Waschflüssigkeit (20) in den Behälter (2) ein Unterdruck am Behälter (2) angelegt wird.

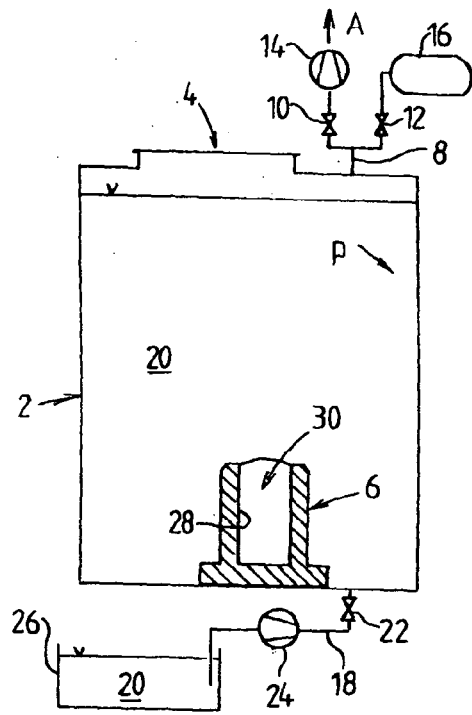


Fig. 1

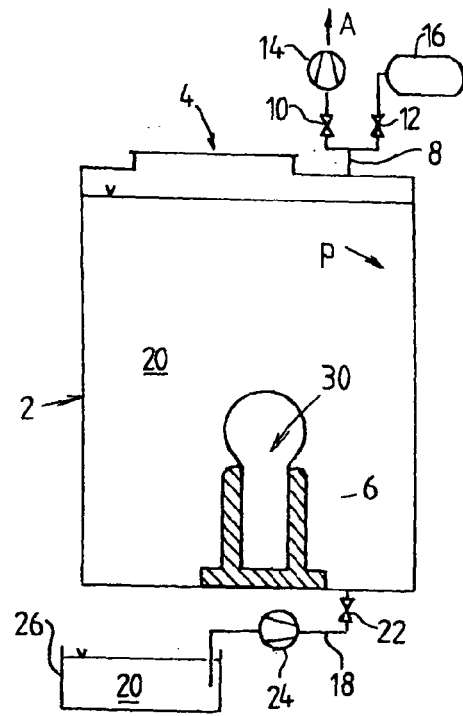


Fig. 2

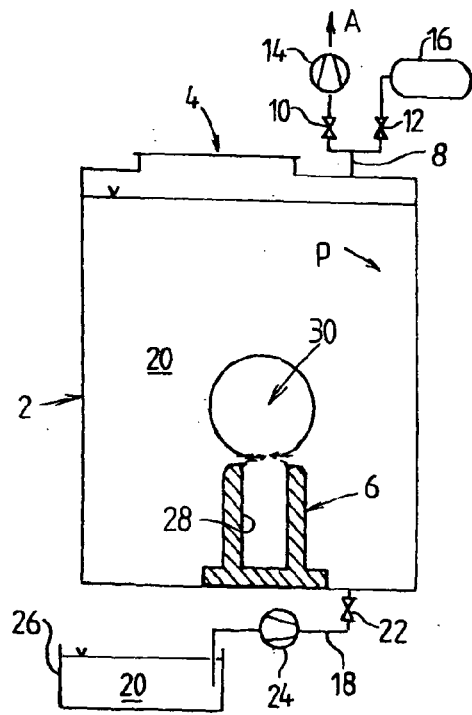


Fig. 3

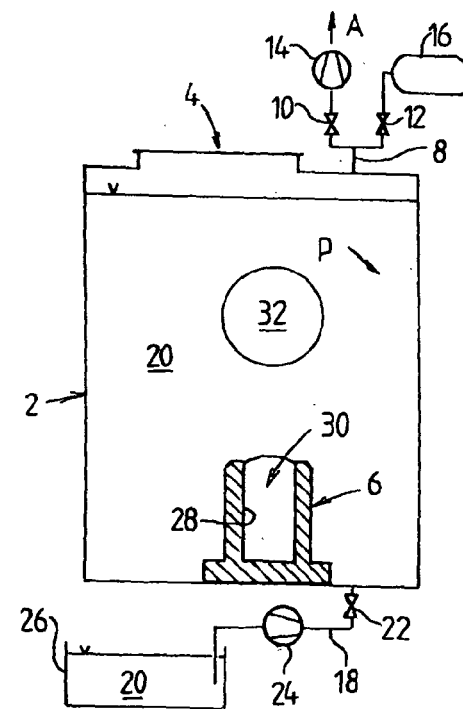


Fig. 4

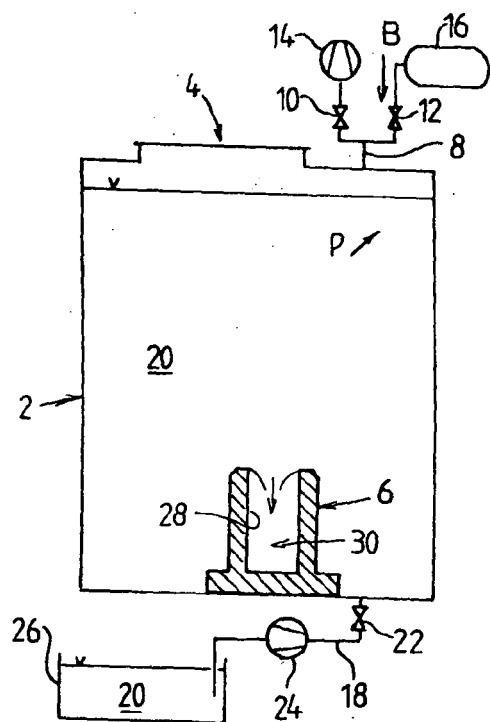


Fig. 5

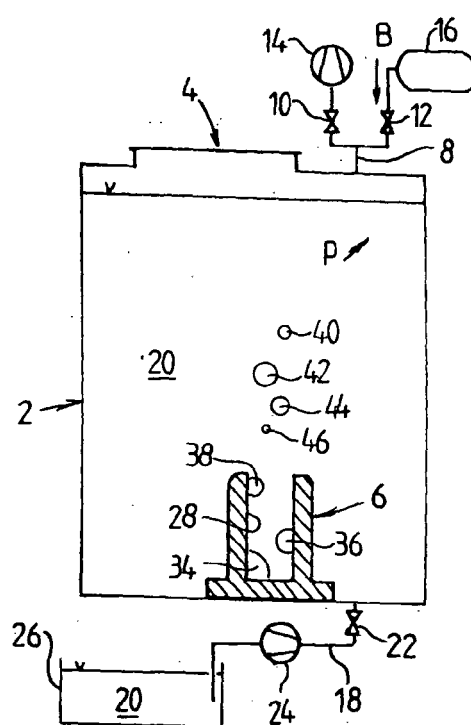


Fig. 6

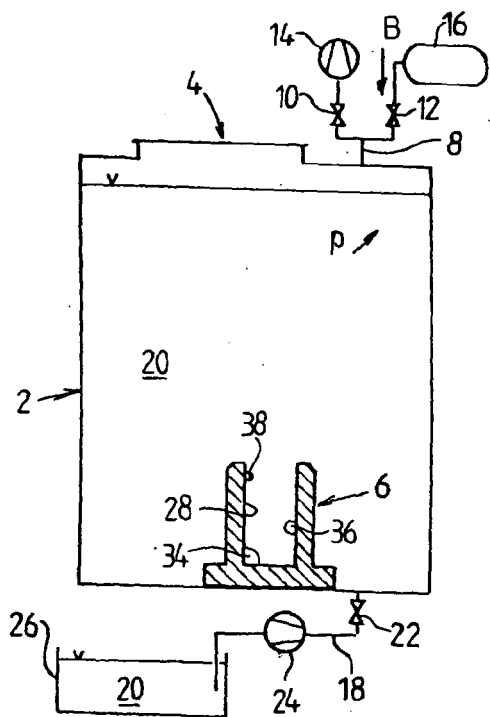


Fig. 7

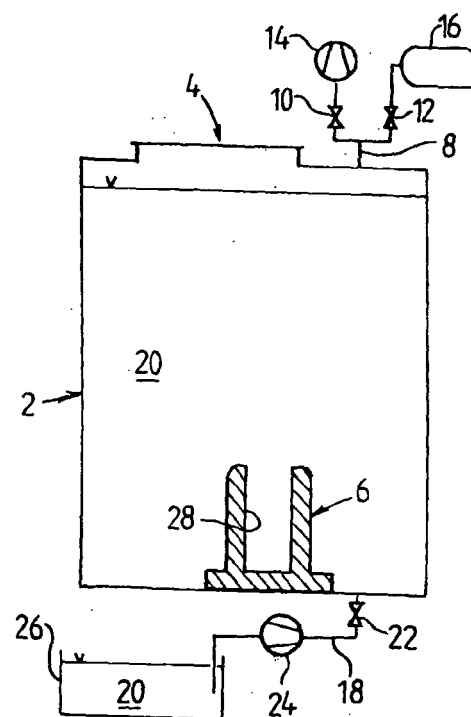


Fig. 8



EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

 Nummer der Anmeldung
EP 08 01 4328

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (IPC)
X	US 2004/060574 A1 (WATANABE HIROSHI [JP] ET AL) 1. April 2004 (2004-04-01) * Absatz [0088] - Absatz [0093]; Abbildung 5 *	1,2,4-6, 10	INV. B08B3/10
A	US 5 215 593 A (NOJO SHIGENOBU [JP] ET AL) 1. Juni 1993 (1993-06-01) * Zusammenfassung; Abbildung 1 *	1-15	
A	EP 1 342 969 A (SCHWARZ ERNST MAFAC GMBH [DE]) 10. September 2003 (2003-09-10) * Zusammenfassung; Abbildung 1 *	1-15	
A	WO 00/45859 A (MEDITECNIC S A [CH]; ROSSELL JORDI [CH]) 10. August 2000 (2000-08-10) * Zusammenfassung *	1-15	
D,A	EP 1 449 543 A (ATEC PHARMATECHNIK GMBH [DE]) 25. August 2004 (2004-08-25) * Zusammenfassung; Abbildung 1 *	1-15	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (IPC) B08B
Recherchenort München		Abschlußdatum der Recherche 1. Dezember 2008	Prüfer Muller, Gérard
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

 2
EPO FORM 1503 03.82 (P04C03)

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 08 01 4328

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

01-12-2008

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004060574 A1	01-04-2004	JP 2004241754 A	26-08-2004
		KR 20040010194 A	31-01-2004
		TW 259524 B	01-08-2006
		US 2006231124 A1	19-10-2006
US 5215593 A	01-06-1993	JP 4250874 A	07-09-1992
EP 1342969 A	10-09-2003	KEINE	
WO 0045859 A	10-08-2000	AT 231007 T	15-02-2003
		AU 2070399 A	25-08-2000
		CA 2361996 A1	10-08-2000
		DE 69904966 D1	20-02-2003
		DE 69904966 T2	06-11-2003
		EP 1146914 A1	24-10-2001
		HK 1042256 A1	15-08-2003
		JP 3785043 B2	14-06-2006
		JP 2002536070 T	29-10-2002
		US 2002018735 A1	14-02-2002
EP 1449543 A	25-08-2004	AT 307614 T	15-11-2005
		DE 102004007263 A1	02-09-2004
		DE 502004000112 D1	01-12-2005

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- EP 1449543 A1 [0002] [0025]
- DE 29923723 U1 [0003]
- DE 4409659 A1 [0004]
- EP 1510227 A1 [0025]