



Permeations- und Leckagemessungen an Disposables

Seminar sartorius stedim biotech
Scale Up und Disposable Aspekte im Biomanufacturing,
16. Oktober 2007, München

Dr. Andreas Konrad, Mecadi GmbH





Permeations- und Leckagemessungen

Themen

- Motivation für Permeations- und Leckagemessungen
- Theorie und Messtechnik
Permeation und Leckage
Messmethoden und Geräte
- Praxisbeispiele
Permeationsmessungen und
Leckagemessungen an Bags



Permeations- und Leckagemessungen

Permeation

- Sauerstoffpermeation ist ein wichtiger Lebensdauer bestimmender Faktor für in Bags gelagerte Produkte

Leckage

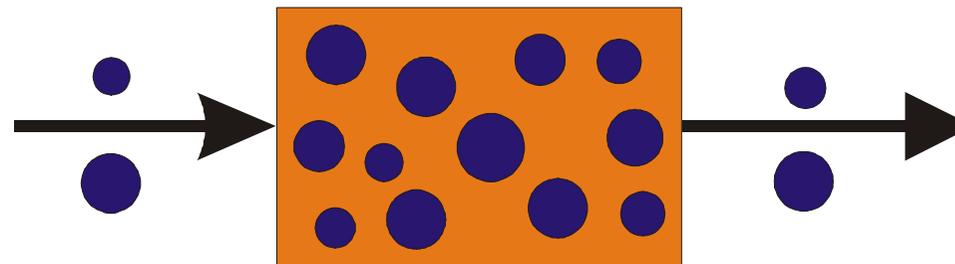
- Integrität von Systemen ist zur Vermeidung von Kontaminationen wichtig
- Nachweis der Integrität eines Systems vor und nach Nutzung erhöht Produktsicherheit
- Risiko von nicht direkt sichtbaren Transportschäden, Schnitten, Rissen und Einstichen besteht



Permeation - Definition

Permeation ist der Transport einer Substanz durch einen Feststoff

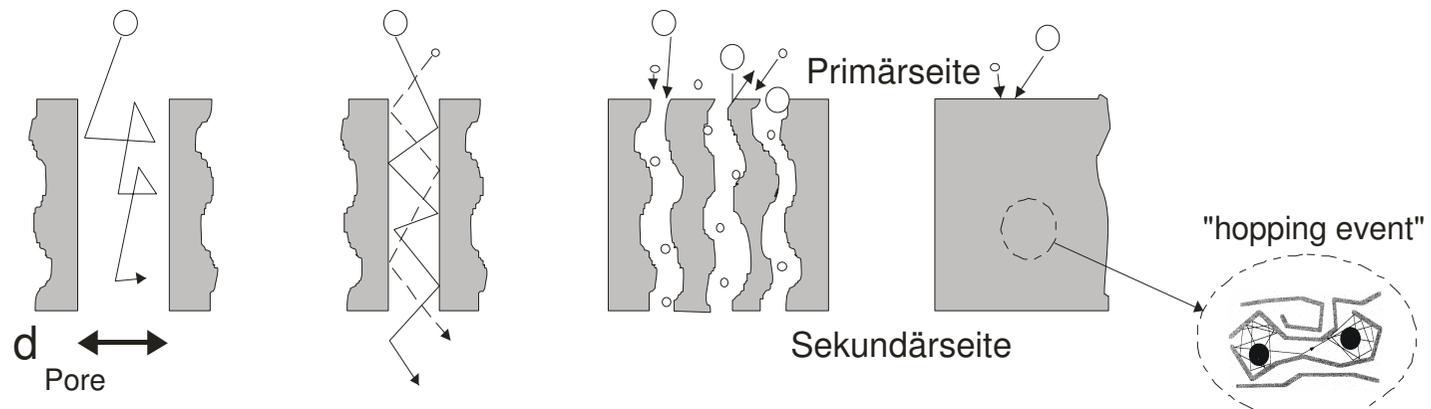
Lat.: permeare = passieren





Permeation - Mechanismus

Der Mechanismus der Permeation hängt von der Porengröße im Feststoff ab.



	Freie Diffusion	Knudsen Diffusion	Oberflächen Diffusion	Molekulare Diffusion
$d_{\text{Pore}} / \text{m}$	$> 10^{-7}$	$10^{-7} - 10^{-8}$	$< 10^{-8}$	$< 10^{-9}$
$D / \text{m}^2\text{s}$	$10^{-6} - 10^{-4}$	10^{-6}	10^{-7}	$> 10^{-9}$



Permeation – poröse Systeme

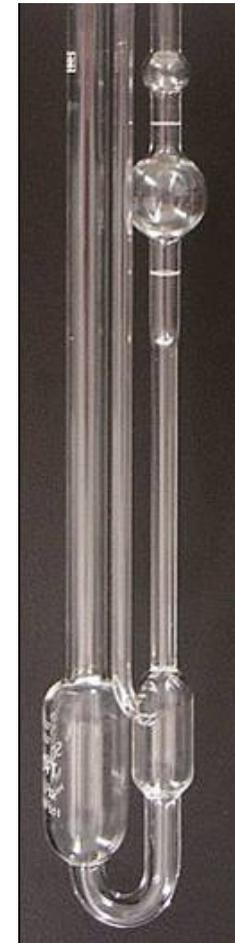
**Modellbetrachtung:
Hydrodynamischer Fluss durch runde Pore**

Hagen-Poiseuillesches Gesetz

$$V = \frac{\pi \cdot \Delta p \cdot \Delta t}{8\eta \cdot L} \cdot r^4$$

Volumen V fließt in der Zeit Δt durch eine Pore mit dem Radius r und der Länge L , wobei **Δp die Druckdifferenz (Triebkraft)** zwischen beiden Seiten der Pore ist und η die Viskosität des Permeats

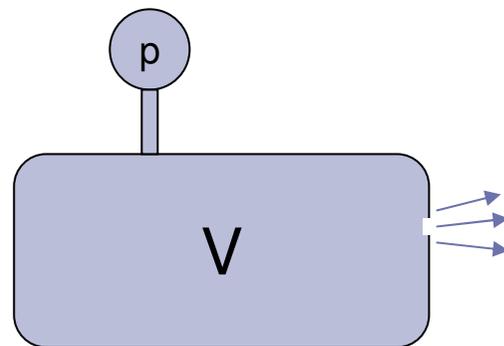
Temperaturabhängigkeit für Gase ca. **0,2 %/ K** (folgt Gasviskosität)



Ubbelohde Kapillarviskosimeter



Leckage - Prinzip und Einheit



Druckverlust eines Volumens

$$\text{Leckrate} = -\Delta p \cdot V / \Delta t$$

Leckrate in mbar l / s	1 ml Luft fließt in:
10 ⁻²	100 s
10 ⁻⁴	2,7 h
10 ⁻⁶	11 d
10 ⁻⁸	3 a

- Korrelation mit Lochgröße
- Unmittelbarer Durchbruch für Gase
- **Einheit: mbar l / s**



Bubble point – flüssigkeitsbenetzte Poren

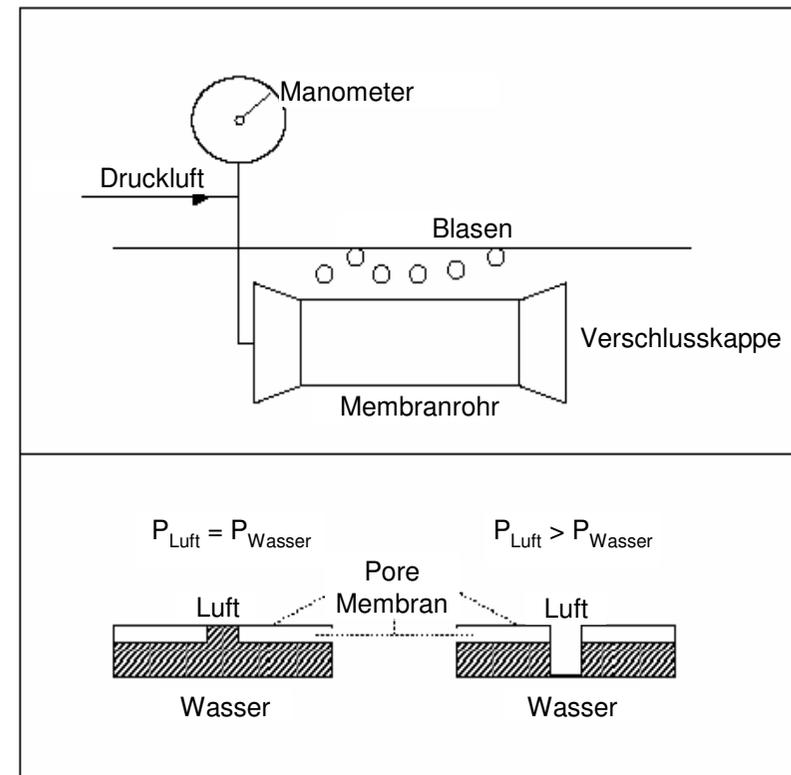
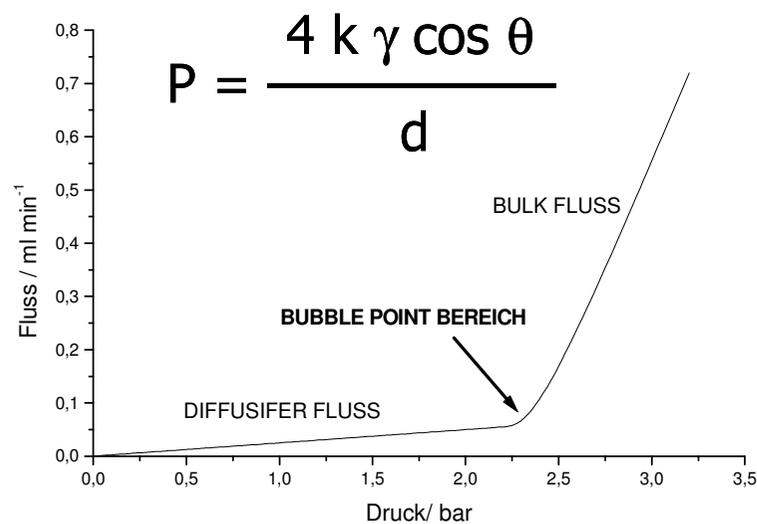
P: Druckdifferenz, wenn Wasser aus den Poren verdrängt wird

k: Korrekturfaktor für die größte Pore

γ : Oberflächenspannung der Flüssigkeit

θ : Kontaktwinkel Flüssigkeit-Membran

d: Durchmesser der größten Pore





Lösungs-Diffusions-Transport

Permeation in “porenfreien” Systemen wie Polymerfolien und Schläuchen

$$P = D \cdot S$$

Modellbetrachtung

- Dreistufiger Mechanismus: Sorption einer Substanz, Transport durch Diffusion, Desorption
- Vereinfachtes **P**ermeationsmodell basierend auf Henrys Gesetz (**S**, Löslichkeit) und Fickschem Gesetz (**D**, Diffusion)
- **Triebkraft Partialdruckdifferenz (chemisches Potential)**



Permeationskoeffizienten - Einheiten

Einheitennormalisierung von Permeationsraten führt zu Permeationskoeffizienten, die zum Vergleich von Materialien benutzt werden können (bei identischen Prüfbedingungen)

Übliche Angabe der Permeationskoeffizienten

$$P = \frac{\text{Stoffmenge Permeat} \cdot \text{Materialdicke}}{\text{Fläche} \cdot \text{Zeit} \cdot \text{Partialdruckdifferenz}}$$

Beispiele: $\text{cm}^3 \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot \text{Tag} \cdot \text{atm}$ (Gase)
 $\text{g} \cdot \text{mm} / \text{m}^2 \cdot \text{d}$ (Flüssigkeiten)



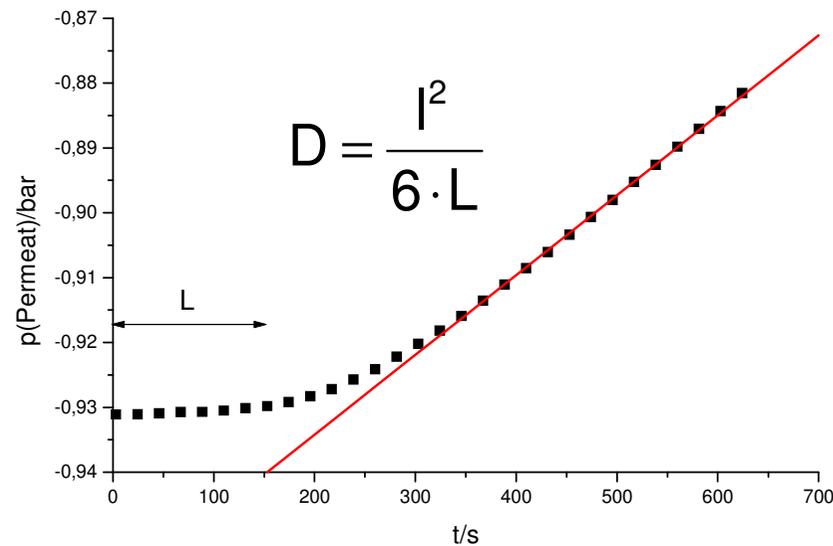
Permeation - Temperaturabhängigkeit

- Die Permeationsrate nimmt mit steigender Temperatur nahezu immer zu
- Üblich ist eine Beschreibung mit dem Arrhenius-Ansatz
- Bei porenfreien Polymerfilmen beträgt die Änderung ca. **5-10 %/K**

Arrhenius-Ansatz:
$$P(T) = P(T)_0 \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}}$$



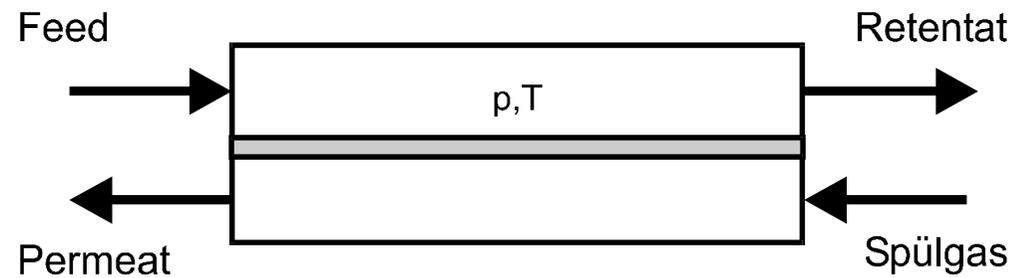
Permeation - Durchbruchzeit



- Permeation setzt zeitverzögert ein (time lag L)
- D (Diffusionskoeffizient) kann aus L berechnet werden ($l = \text{Dicke}$)
- quadratische Abhängigkeit von der Dicke



Permeationsmessung - Prinzip/ Anwendung





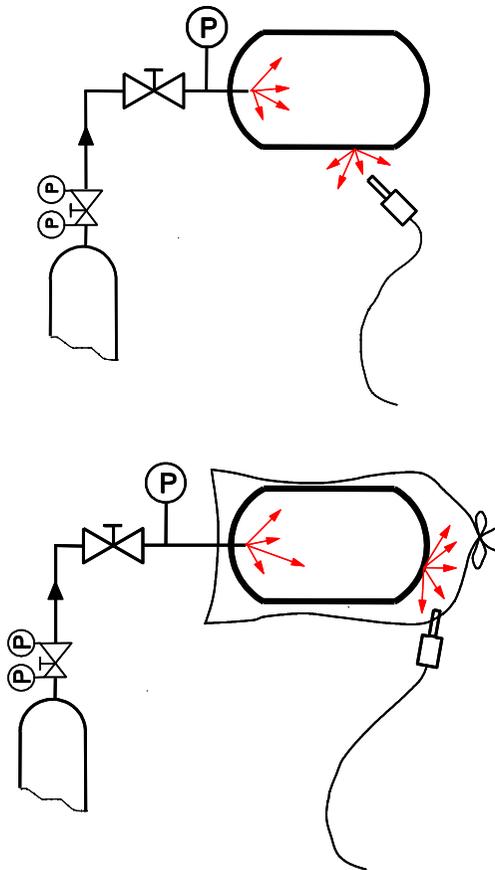
Lecktests: Prüfgas + Detektor

- **Leckortung**

Empfindlichkeit: $5 \cdot 10^{-7}$ mbar l / s
mit Formiergas (5% H₂ / 95% N₂)

- **Integraltest**

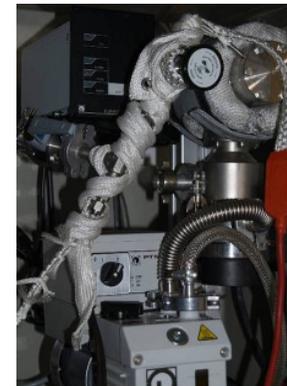
Prinzip einer einfachen
Prüfanordnung bei
Atmosphärendruck





Leckageprüfung mit Prüfgasen - Geräte

Wasserstofflecksuche
Sensistor



Quadrupol-MS
Inficon
(Masse 1-200)



Heliumlecksuche
Adixen



Anwendung - Prinzip Bag Test Leckortung



- Bag mit geringer Menge Testgas befüllt
- ein definierter Druck wird mit Platte (Fläche) und Gewicht eingestellt
- Leck mit Messkopf geortet



Äquivalente Leckraten



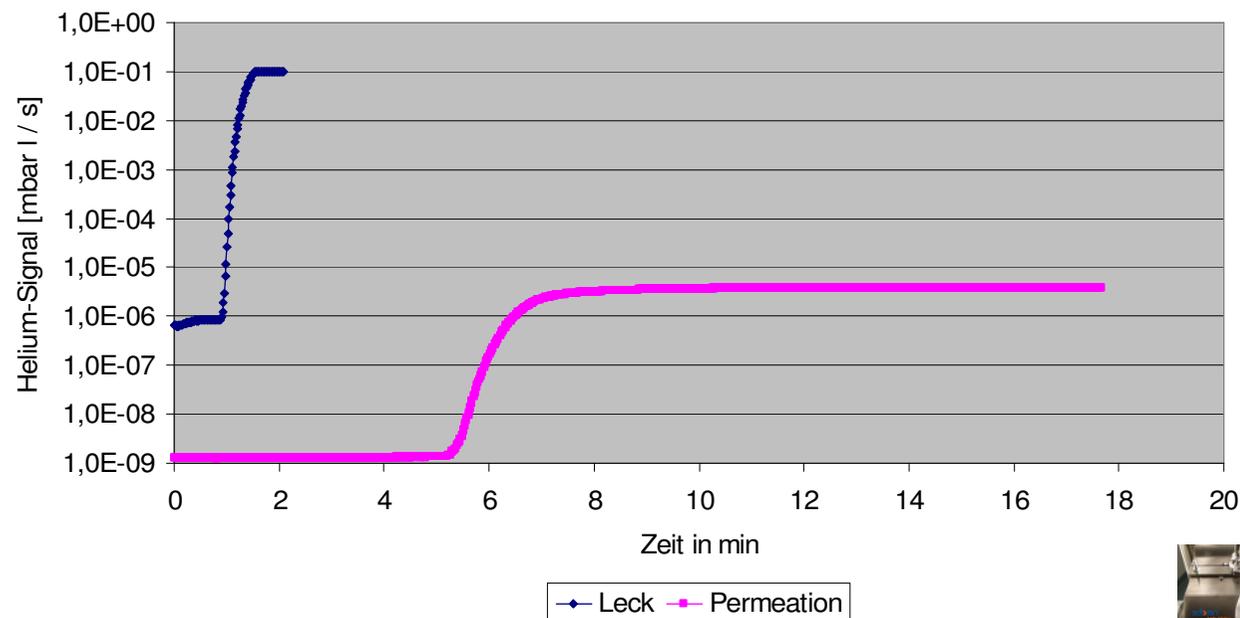
Dicht gegen	mbar l/s
Wasser	10^{-2}
Dampf	10^{-3}
Bakterien	10^{-4}
Treibstoff- und Öl	10^{-5}
Viren	10^{-6}
Gas	10^{-7}



Hochrechnung basierend auf Porengröße (Quelle: Pfeiffer Vacuum)



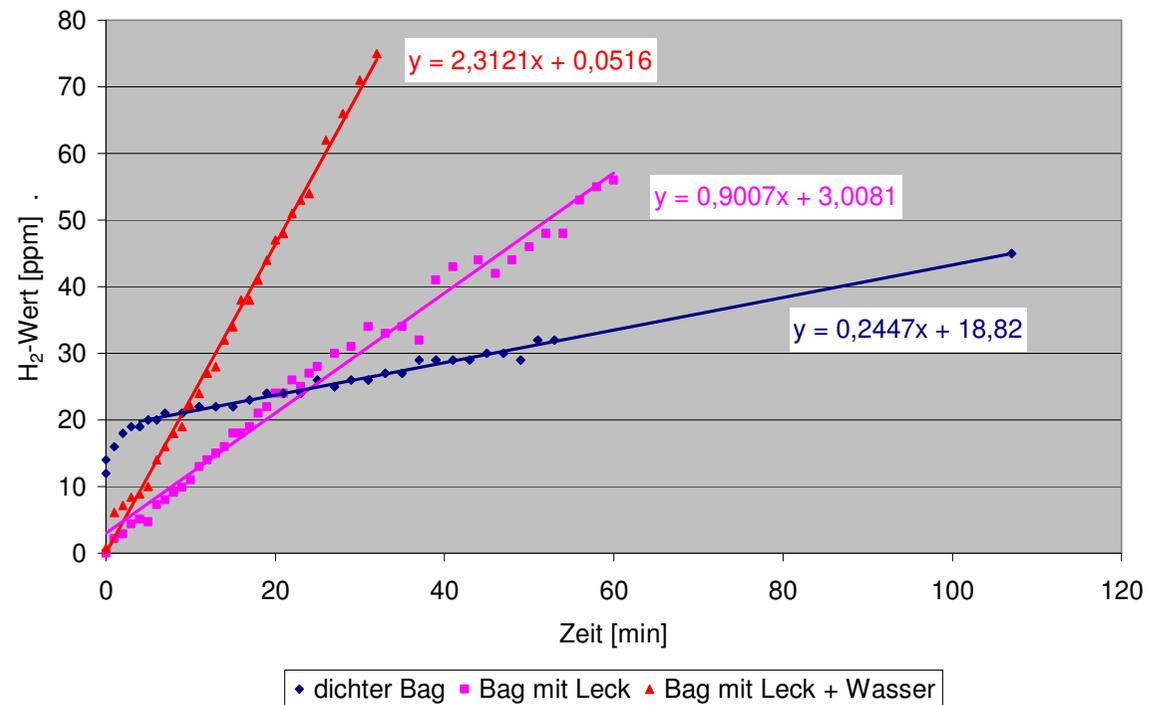
Messverlauf Bagfolie defekt vs. nicht defekt



Bedingungen: 25 °C, Folienprobe Flexboy, He-Lecktester Adixen ASM 182TD+
Leck = 400 µm, Folientester Mecadi



Integraler Lecktest Bag



Bedingungen: 23 °C, Flexboy 3l, Formiergas, Sensistor H2000
 Leck 400 µm, Wasserfüllung 500 ml, Leck unter 3 cm Wassersäule



Implementierung Lecktest in Prozesskette

- Erforderlich ist prozess- und betriebsmittelspezifische Auslegung
- Ermittlung von Basisdaten zu Folien und Schläuchen: Durchbruchzeiten und Permeationsraten von Prüfgasen
- Reproduzierbarkeit von Messungen, Ermittlung von Nachweisgrenzen, Linearität
- Ermittlung des Füllmedieneinflusses auf Basisdaten
- Auslegung einer Prüfvorrichtung (Volumen, Prüfgas, Detektionsart)
- Ermittlung der notwendigen Nachweisgrenze
- Validierung der Prüfvorrichtung (Positiv-/ Negativkontrolle, Schwankungsbreiten, Einflussparameter Temperatur u.a.)



Literatur

- Miyako Y, Tai H, Saitoh I, Ikeda K.: Helium leak test for sterility assurance of a sealed bag. II: Establishing a test method for the manufacturing process. PDA J Pharm Sci Technol. 2003 May-Jun;57(3):186-97.
- Miyako Y, Tai H, Saitoh I.: Helium leak test for sterility assurance of a sealed bag. I: Relationship of helium leak and pinhole diameter. PDA J Pharm Sci Technol. 2002 Jul-Aug;56(4):183-91.
- Kirsch LE, Nguyen L, Moeckly CS, Gerth R. Pharmaceutical container/closure integrity. II: The relationship between microbial ingress and helium leak rates in rubber-stoppered glass vials. PDA J Pharm Sci Technol. 1997 Sep-Oct;51(5):195-202.
- Kirsch LE, Nguyen L, Gerth R. Pharmaceutical container/closure integrity. III: Validation of the helium leak rate method for rigid pharmaceutical containers. PDA J Pharm Sci Technol. 1997 Sep-Oct;51(5):203-7.
- Permeationsrechner Mecadi GmbH: http://www.mecadi.com/de-tools_permcalc.htm



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Mecadi- Permeation and Polymers

Danke für die Unterstützung

Bernd Pannwitt, Nadine Sander, Matthias Schade (Mecadi Labor)

Matthias Block, Falk Braunschweig (Adixen)

© Mecadi[®], alle Rechte vorbehalten