



Magazine

Jaargang 26
Nummer 1
Maart 2013

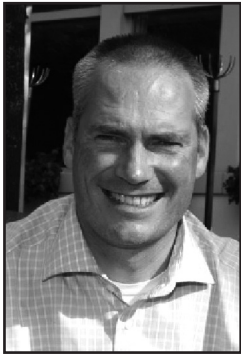
25 JAAR

Een uitgave van
de Vereniging
Contamination
Control Nederland

• **Themanummer Containment**

HEPA-filtersysteem in BioSafetyLevel 3 en 4 omgevingen

Door drs. R. (Ruud) Peek, Peek BV



Inleiding

Als leverancier van high containment componenten voor Bio Safety Level (BSL) - 3 en 4 laboratoria zien wij veel ruimte voor verbetering in BSL projecten op het gebied van de uitvoering van de High Efficiency Particle (HEPA) filterbehuizingen, ten behoeve van de luchtfiltering als onderdeel van de tweede veiligheidsbarrière. Deze barrière is ingesteld om mens en milieu ten alle tijden te beschermen tegen agentia die verwerkt worden in onder andere BSL-3 omgevingen.

HEPA luchtfiltersysteem in BSL 3 en 4 omgevingen

De inrichtingseisen voor BSL-3 omgevingen zijn redelijk omschreven (o.a. in Laboratoriumdiagnostiek van tuberculose in de praktijk/ NVVM/Cib) en de bewuste NEN-EN 12128 wordt als bekend beschouwd. Toch treden in de praktijk veelvuldig wantoestanden op als het gaat om het inrichten van met name de laatste veiligheidsbarrière. Er zijn laboratoria waarbij integriteitstesten niet kunnen worden uitgevoerd op de HEPA filters, waar filterkasten op het dak worden geplaatst (biosecurity issue?) en filterkasten niet desinfecteerbaar en/of scanbaar zijn.

Daar waar in het buitenland veelal op basis van "current-state-of-technology" oftewel nieuwste technologieën laboratoria worden ingericht, worden in Nederland laboratoria opgeleverd die niet voldoen aan de geldende eisen en normen. Vooral door gebrek aan regelgeving (lees wetgeving) worden op basis van laagste kosten laboratoria ingericht. Willens en wetens worden er risico's genomen, waarbij de gevaren zoals de besmetting van een ziekenhuis als nihil worden ingeschaald. Toch lezen wij in een sociaal jaarverslag van een BSL-3 laboratorium dat bij de inspectie mogelijk ontsnapte agentia buiten het laboratorium is opgetreden. Pirbright Laboratory (UK) wordt nog steeds beschouwd als de verspreider van mond-en-klauwzeer. Risico's die als nihil worden ingeschaald zijn dus wel degelijk aanwezig. Het is dan ook een kwestie van tijd voordat Nederland met een calamiteit te maken krijgt.

De vraag is nu: Wie is eigenlijk hiervoor verantwoordelijk? Door het ontbreken van een juridische grondslag waarop een inrichting getoetst kan worden; het ontbreken van een Biosafety perspectief in projecten; zeer summiere controle van overheidswege; een versnipperde eindverantwoordelijkheid op ministerieel niveau; gebrek aan kennis en maatschappelijk verantwoordelijkheid bij betrokken partijen krijgt uiteindelijk alleen de maatschappij de rekening gepresenteerd.

De tijd lijkt rijp om niet langer te vertrouwen op de goede intenties van betrokkenen, maar om de inperkingeisen op een juridische basis vast te leggen. Wij hebben hierbij ook verantwoordelijkheid op internationaal vlak. Om een aftrap te geven waar met name de fysieke inperkingen bij HEPA filterinstallaties aan moeten voldoen, een eerste aanzet om de "current-state-of-technology" vast te leggen.

BSL classificatie, een overzicht

Laboratoria waar men werkt met biologische stoffen worden ingedeeld in Bio Safety Levels (BSL), om het niveau van inperkingsmaatregelen te specificeren.

De indeling omvat de volgende niveaus:

- Biosafety level 1 (BSL 1)
- Biosafety level 2 (BSL 2)
- Biosafety level 3 (BSL 3)
- Biosafety level 4 (BSL 4)

De normen die van toepassing zijn op de inrichting en eisen betreffende specificaties in BSL 3 en 4 omgevingen zijn vastgelegd in een aantal documenten/voorschriften:

Standards and Guidelines - EU

- EN 12 128 Laboratories for Research, Development and Analysis
- EN 1620 Biotechnology-Large Scale Process and Production
- EN 1822 HEPA and ULPA Filter

De basis van de biosafety regulering komt uit de volgende richtlijnen:

Standards and Guidelines - USA and Canada

- BMBL Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories Centers of Disease Control and Prevention (CDC) & National Institutes of Health (NIH) 4th Edition April 1999
- Army Regulations and Pamphlet 385-69
- Canadian Laboratory Biosafety Guidelines Health Canada - 3rd Edition 2004

Alle stappen voor de ontwikkeling van een BSL 3 en 4 laboratorium dienen getoetst te worden aan de BSL regulering om een deugdelijke high containment omgeving te bouwen.

De BSL inrichtingseis in dit document heeft te maken met technische voorzorgsmaatregelen als het gaat om de uitvoering van de HEPA filtersystemen in de ventilatievoorzieningen.

HEPA filtering, "current-state-of-technology"

Ten behoeve van de biosafety level 3 en 4 laboratoria is er geen standaard voor de kwalificaties waaraan HEPA filtersystemen moeten voldoen om in deze high containment omgevingen te worden toegepast.

Aanbevelingen voor de HEPA filtersystemen gelden voor zowel de BSL 3 als 4 omgeving. Het verschil in beide classificaties van de filtersystemen is vooral gelegen in het feit dat de retourlucht in een BSL 4 omgeving voorzien is van een tweede HEPA filter als zogenaamd extra "politie-filter". Mocht het eerste HEPA filter niet goed functioneren.

De inrichtingseisen voor laboratoria voor onder andere de ventilatie/filtersystemen voor Nederland wordt beschreven in de NEN-norm EN 12 128:

NEN-EN 12 128: Biotechnologie-Laboratoria voor onderzoek, ontwikkeling en analyse- Veiligheidsniveaus voor microbiologische laboratoria, risicogebieden, lokaliteiten en technische veiligheidseisen. Als Nederlandse norm: EN 12128:1998

Deze norm laat veel te wensen over wat betreft de inrichting van de BSL 3 en 4 omgevingen en beschrijft zeer summier de inrichtingseisen.

De overheid zou deze eisen met betrekking tot de minimale inrichtingseisen veel stringenter moeten beschrijven en aan de hand van heldere richtlijnen controleren om mogelijke grote biosafety risico's voor de samenleving tot een minimum te beperken.

Betrokken partijen dienen veel beter te realiseren wat de (internationale) maatschappelijke consequenties zijn van een onveilig laboratorium en altijd vanuit een gedachte van biosafety (en biosecurity) een laboratorium ontwerpen en bouwen. Wij opteren voor een andere benadering van de bouw van BSL laboratoria dan voor traditionele bouwprojecten in verband met het precaire karakter van de werkzaamheden en handelingen na oplevering. "Best practice" en "current state of technology" waarbij door samenwerking tussen de betrokken partijen het besluitvormingsproces in teamverband tot stand komt zouden de belangrijkste toetsingscriteria moeten zijn. Dit is de enige methode om een veilig laboratorium te bouwen en belangrijker dan een kostenplaatje

Om in ieder geval op componentniveau er voor te zorgen dat er geen concessies op gebied van biosafety wordt gedaan is het van belang om eisen voor toepassing in een BSL 3 en 4 omgeving vast te laten leggen op basis van de "current-state-of-technology":

Filter:		Opmerking/uitvoering
Kwaliteit HEPA (H13 of H14) (1)		Conform EN:1822
1 x HEPA		Retourvoorziening BSL-3 Toevoervoorziening BSL-4
2 x HEPA		Retourvoorziening voor BSL 4 Voor BSL-4 geldt dat de fysieke scheiding van het laboratorium achter het eerste HEPA filter is. Retourvoorziening BSL 3 indien de lucht gerecirculeerd wordt
HEPA filterzetting/pakking (2)		Filterzetting op basis van een zelfstellend veersysteem om de verouderde filterpakking op te vangen door met zelfaanpassende veerdruk de integriteit te behouden conform lekdichtheidsnorm: DIN 25 496, tabel 3. De pakking dient na inbouw van het filter getest te kunnen worden op integriteit
Bi-directional airflow systeem (3)		HEPA filterzetting geconstrueerd zodat het systeem bi-directional kan functioneren (vanuit twee zijde), hiermee wordt in situaties van een omgekeerde luchtwisseling de filterfunctionaliteit gewaarborgd door zogenaamd de triple-seal technologie, drie seals zorgen voor deze correcte afdichting
Drukverlies meting		Het systeem dient voorzien te zijn van een drukverschil meter over het HEPA filter om tijdig het HEPA filter te vervangen.
Testbaarheid drukverschilmeter (4)		De drukverschilmeter moet na inbouw in operatie te testen zijn
Drukmeter leidingen		De leidingen naar de drukmeter moeten voorzien zijn van een ULPA-15 filter om crosscontaminatie over de drukmeter te voorkomen
Veilige filterwisseling (5)		Bag-in-bag-out mogelijkheid. BiBo kraag met undercut grooves conform DIN 25 466, supplement 1. Veilige filterwisseling op basis van een Bag-in-Bag-out principe

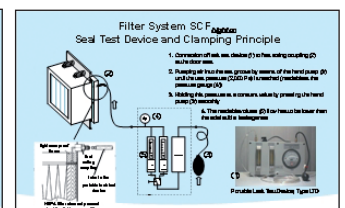
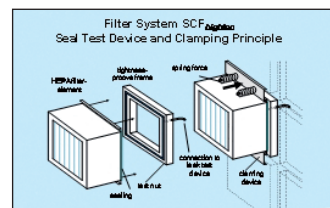
Filter:		Opmerking/uitvoering
Bleedfilter		Voor drukuitwisseling om de BiBo methode toe te kunnen passen dient er een (bleed) filter geplaatst te worden
Behuizing:		
Gasdichtheid behuizing		Gasdicht conform DIN 25 496, tabel 3.
Materiaal behuizing		Filterbehuizingen dienen H2O2/ formaldehyde bestendig uitgevoerd te zijn (edelstaal 1.4301 en H2O2/formaldehyde bestendig materiaal). Stalen kast met epoxy coating voldoet niet aan deze kwalificatie in verband met roestvorming als gevolg van het desinfecteren.
Kwaliteit leidingen		Alle leidingen dienen uit edelstaal of desinfectant bestendig materiaal vervaardigd te zijn
Kwaliteit koppelingen (6)		Alle koppelingen dienen uit edelstaal of desinfectant bestendig materiaal vervaardigd te zijn en gasdicht te zijn
Afsluitbare koppelingen		Alle koppelingen dienen voorzien te zijn van minimaal twee afsluitvoorzieningen om het risico op verkeerde handelingen met kans op contaminatie te voorkomen
Kwaliteit naden		Alle naden in de behuizing dienen doorlopend zonder onderbrekingen te zijn en gelast zijn door gekwalificeerde lassers
		Indien geschroefd dienen de naden gasdichte zijn afgewerkt en voorzien van desinfectantbestendig afdichtingmaterialen
Gasdichtheid afsluitbare kleppen (7)		Afsluitbare kleppen uit edelstaal en gasdicht conform DIN 25 496, tabel 3. Gasdichtheid heeft betrekking op de behuizing en het klepblad Voorzien van testmogelijkheid om ook na inbouw de gasdichtheid te testen
Scannen:		
HEPA filterscanning (8)	Conform EN 1822	EN 1822 is een fabrikanten norm waarmee HEPA filters getest worden alvorens deze de fabriek verlaten. Indien deze norm vereist is om in de filterkasten toegepast te worden kan dit door middel van een volautomatische scaninrichting waarmee de HEPA filters getest kunnen worden op zowel efficiency als lekkages. Dit is essentieel om de standtijd van de filters te bepalen, eventuele lekkages van het filter op te sporen en de kwaliteit van het HEPA filter te beoordelen na inbouw van een nieuw HEPA filter. Deze scanmethode moet "third-party approved" zijn en door middel van een certificaat aantoonbaar zijn.
Testen HEPA filter op:	Integriteit	Meetril conform DIN 1946-4 en DIN 25 414: Integriteit van het filter door middel van een lekdichtheidstest van de pakking is minimaal vereist. Filter met "liquid seal" is niet toegestaan vanwege het ontbreken van een integriteit/lekkage testmogelijkheid.
	Efficiency	Door een handmatige 9 puntsmeting of door automatische scaninrichting conform EN- 1822 norm
	Lekkage	Deze kan bepaald alleen gedetecteerd worden door automatische scaninrichting conform EN-1822 norm

Filter:		Opmerking/uitvoering
Desinfecteren:		
Valideren desinfecteren (9)		Desinfecteren met H2O2 dient een gevalideerd proces te zijn en gedocumenteerd te worden
		Alle componenten die in contact komen met het desinfectant dienen hier voor geschikt te zijn, de behuizing vervaardigd uit edelstaal 1.4301 en eventuele pakkingen uit H2O2 of formaldehyde bestendig materiaal.
Desinfecteerbaarheid	Behuizing	Filterbehuizingen dienen H2O2/ formaldehyde bestendig uitgevoerd te zijn (edelstaal 1.4301 en H2O2/formaldehyde bestendig materiaal). Stalen kast met epoxy coating voldoet niet aan deze kwalificatie in verband met roestvorming als gevolg van het desinfecteren.
		Het systeem heeft een desinfecteer ingang en uitgang om hiermee een desinfecteercyclus mogelijk te maken. Om alle dode ruimtes en meertillen te ontgassen zijn externe desinfecteer aansluitmogelijkheden vereist (octopus-systeem) vanwege het luie karakter van H2O2 gas
	Filter	Indien met H2O2 gedesinfecteerd gaat worden dienen de HEPA filters H2O2 bestendig te zijn uitgevoerd.
Algemeen:		
FAT en SAT testen (10)		Mogelijkheid voor Factory Acceptance Test en Site Acceptance Test om de kwaliteit te waarborgen
Plaatsing HEPA filtersysteem		Het HEPA filtersysteem dient in een afsluitbare omgeving te staan met toe tredebeveiliging en/of toegangscontrole (biosecurity)
Conclusie Het vastleggen van inrichtingseisen biedt geen garantie op absoluut veilige laboratoria en met het inrichten van een correcte tweede veiligheidsbarrière verbetert slechts een klein deel van de totale biosafety. Indien om deze reden geen enkele richtlijn wordt vastgelegd zal aan de tikkende tijdbom nooit een einde komen.		

Filter-class	Integral value		Local value	
	Efficiency	Penetration	Efficiency	Penetration
H 10	85	15	-	-
H 11	95	5	-	-
H 12	99.5	0.5	-	-
H 13	99.95	0.05	99.75	0.25
H 14	99.995	0.005	99.975	0.025
U 15	99.999 5	0.000 5	99.997 5	0.002 5
U 16	99.999 95	0.000 05	99.999 75	0.000 25
U 17	99.999 995	0.000 005	99.999 9	0.000 1

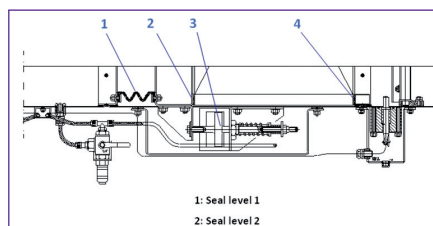


(1) HEPA filterklasse conform EN 1822.



Integriteits test (pakkingstest van het HEPA filter)

(2) Filterpakking dichtheidstest



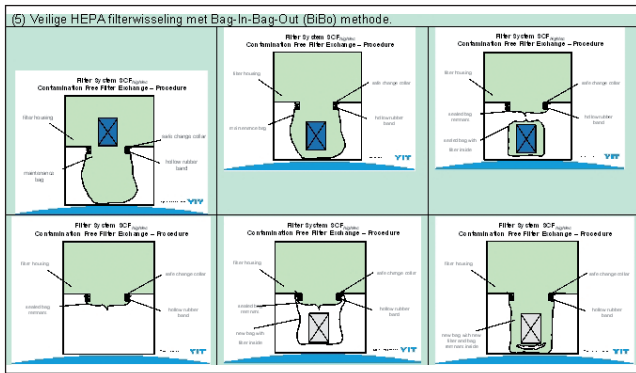
Triple Seal technologie, vooraanzicht

(3) Filterpakking dichtheidstest



Drukmeter met controle functie

(4) Drukmeter HEPA filter met test.



(5) Veilige HEPA filterwisseling met Bag-In-Bag-Out (BiBo) methode.



BiBo (Bag-in-Bag-out) veilige HEPA wisseling



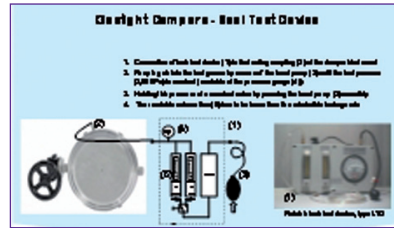
Snelkoppeling met kraan

(7) Gasdichte kleppen met meetril

(6) Afsluitbare koppelingen.



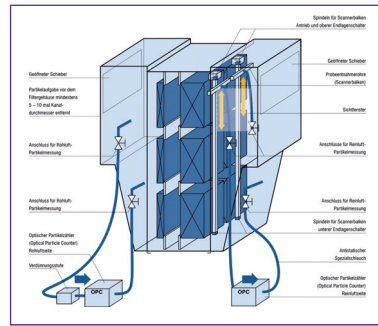
Gasdichte klep met meetril



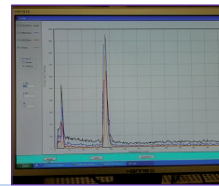
(8) Automatische scanfunctionaliteit conform EN 1822.



Automatische scanner met premixbox, Aërosolproductie, 2 stuks OPC en computer



Automatische scaninrichting en meetgegevens



DIN EN 1822 (deel 1 tot en met 5)

Filters (HEPA en ULPA)

Deel 1: Classificatie, beproevingsmethoden, merken

Deel 2: Aërosolproductie, meetapparatuur, deeltjestellingsstatistiek

Deel 3: Beproeving van het vlakke filtermedium

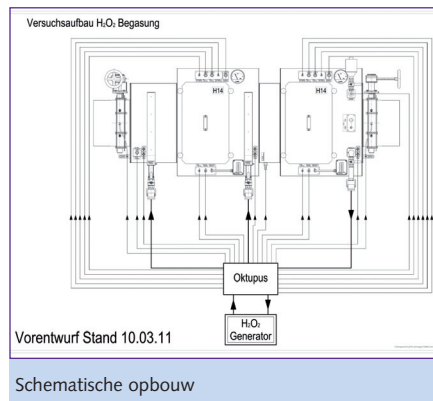
Deel 4: Bepaling van filterelementen op efficiency en lekken (scan methode)

Deel 5: Bepalen van het rendement van het filterelement

(9) Desinfecteren met H2O2

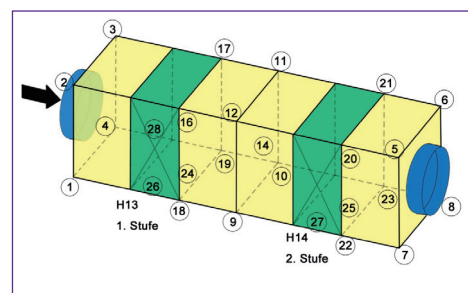


HEPA filtersysteem met H2O2 generator



Schematische opbouw

Het desinfectieproces is valide te noemen indien drie na elkaar uitgevoerde desinfectiecycli voor beladen en onbeladen filters de desinfectie succesvol heeft plaatsgevonden. De bio-indicatoren dienen per test op restsporen gecontroleerd te worden in een daartoe gecertificeerd laboratorium.



Positie bio-indicatoren in de behuizing

(10) Mogelijkheid FAT/SAT test

Auftragsnr. / manufacturer no.: G-8331			
2. Tests Safe Change Filterhousing			
Type SCF TripleS 1x1 - H14			
2.1 leaktight testing filter housing			
2.1.1 HEPA- filter housing	see attachment 2.1.1	☐	☐
2.1.2 HEPA- filter housing, Triple S 1 st HEPA stage	see attachment 2.1.2	☐	☐
2.1.3 HEPA- filter housing, raw to clean gas side	see attachment 2.1.3	☐	☐
2.1.4 HEPA stage			
2.2 seal testing filter seat and damper blade seat			
2.2.1 seal testing filter seat 1 st HEPA stage	see attachment 2.2.1	☐	☐
2.3 clamping device HEPA stage			
check of clamping device by 3x release and clamp of filter element		☐	☐
2.4 contamination free filter change			
function test of zero contamination filter exchange for HEPA-filter stage		☐	☐
2.5 actuator of scanner system HEPA stage			
proper installation and wiring		☐	☐
scanner is moving smoothly covering the whole filter area		☐	☐
scanner actuator is stopped in correct position by limit switch „Top“		☐	☐
scanner actuator is stopped in correct position by limit switch „Bottom“		☐	☐
2.6 completeness check			
check of completeness and marking according to contract specifications		☐	☐
2.7 visual check			
visual control of welding and surfaces		☐	☐

FAT test

