

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 817**

51 Int. Cl.:

<b>B01D 65/10</b>	(2006.01)
<b>G01M 3/04</b>	(2006.01)
<b>B01D 46/54</b>	(2006.01)
<b>A61L 9/00</b>	(2006.01)
<b>B01D 46/44</b>	(2006.01)
<b>G01M 3/20</b>	(2006.01)
<b>G01N 15/08</b>	(2006.01)
<b>B01D 39/16</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2011 PCT/US2011/059796**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12064751**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011 E 11839618 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2637772**

54 Título: **Filtro de EPTFE para su uso farmacéutico aséptico y método de uso**

30 Prioridad:

**08.11.2010 US 411279 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.10.2017**

73 Titular/es:

**AAF-MCQUAY INC., D/B/A AAF INTERNATIONAL  
(100.0%)  
10300 Ormsby Park Place Suite 600  
Louisville, Kentucky 40223, US**

72 Inventor/es:

**OSBORNE, MICHAEL, W.**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

ES 2 639 817 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Filtro de EPTFE para su uso farmacéutico aséptico y método de uso

5 **Referencia cruzada a solicitud relacionada**

La presente solicitud de patente internacional reivindica la prioridad para la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. Número de Serie 61/411.279, presentada el 8 de noviembre de 2010.

10 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a medios de filtración de aire HEPA de ePTFE utilizados en una aplicación farmacéutica aséptica y un sistema de tratamiento del cabello y al ensayo de los mismos con concentraciones ultra bajas de un aerosol que supone una prueba.

15

**Antecedentes**

En la mayoría de salas limpias farmacéuticas asépticas, la etapa final de la retirada de las partículas transmitidas por el aire se produce en un filtro HEPA o ULPA que entrega aire a un espacio controlado. Si la sala limpia alcanza y mantiene su clase de limpieza proyectada depende en gran medida del rendimiento de estos filtros. Por tanto, es una habitual y buena práctica someter a ensayo el rendimiento de todos los filtros instalados en salas limpias para asegurar que cumplen con la especificación proyectada. Normalmente, los filtros se someten a ensayo a medida que se fabrican para determinar su eficiencia global y detectar fugas. En algunas salas limpias dentro de las industrias reguladas, tales como la industria farmacéutica, también es necesario que estos filtros se certifiquen periódicamente para garantizar un rendimiento aceptable durante su vida útil. Diversas organizaciones publican prácticas recomendadas para la certificación de los filtros de tipo HEPA y ULPA, para ensayos de fugas de filtros y directrices para someter a ensayo y clasificar dichos filtros.

20

25

30

35

40

En los medios de microvidrio de filtración de aire HEPA actuales, la norma utilizada en la industria farmacéutica en el procesamiento aséptico tiene problemas graves debido a que los medios son frágiles dando como resultado daños en la manipulación, la presión, la sobrecarga y similares. Dicho daño puede dar como resultado fugas del medio de filtración comprometiendo de este modo su funcionalidad. Las fugas y los daños de los medios de filtración de microvidrio dentro del entorno de la sala limpia farmacéutica son significativos de manera que la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. ha publicado directrices que garantizan la eficacia de la filtración de los filtros HEPA de microvidrio mediante el ensayo regular. El ensayo de dichos filtros HEPA de microvidrio en dicho entorno aséptico se completa usando aerosoles a base de aceite de alta concentración tales como DOP (dioctilftalato), PAO (poli-alfa olefina), DEHS y otros compuestos similares medidos mediante fotómetros tradicionales capaces de medir dichas concentraciones corriente arriba y corriente abajo. Los aerosoles utilizados para dichos ensayos de fugas de los filtros y la exposición de estos filtros deben cumplir las especificaciones para los atributos fisicoquímicos críticos tales como la viscosidad. Las tasas de umbral de fuga del 0,01 % o más de la concentración corriente arriba de estos compuestos son normalmente el límite del ensayo al que la instalación farmacéutica y el área de procesamiento o bien reemplazarían el filtro o repararían el mismo. La concentración corriente arriba debería medirse siempre al comienzo y al final del ensayo.

45

50

El método DOP/PAO para la aplicación y el ensayo de la filtración en la sala farmacéutica aséptica data de la década de 1960. Dicho ensayo de los filtros en la filtración de la sala aséptica es requerido por la regulación al menos cada 6-12 meses mediante la exposición de los medios de filtración con un aerosol definido. La exposición requerida al aerosol se mantiene a una alta concentración de aproximadamente 20 µg de PAO/l de aire. Una medición de 15 µg de PAO/litro corresponde a aproximadamente 20 gramos de PAO/filtro de 800 cfm (22,65 m<sup>3</sup>/min)/hora. Para los medios de filtración de microvidrio normales o convencionales, un compuesto de exposición a base de aceite de una sola vez puede no influir negativamente en la vida del filtro de los medios, pero puede afectar a otras estructuras del filtro. Sin embargo, mediante el ensayo a dichas concentraciones regularmente, la vida del filtro convencional, incluyendo el ensayo de exposición regular, puede limitar a menos de cinco años el ciclo de vida para la filtración HEPA de microvidrio.

55

60

65

En dicha metodología de exposición convencional para aplicaciones e instalaciones farmacéuticas, un compuesto de exposición predefinido tal como PAO se proporciona corriente arriba de los medios de filtración en su lugar. La PAO se inyecta en la corriente de aire justo antes de los medios in situ mediante una boquilla u otro dispositivo conocido y calibrado a dichos altos niveles de concentración para determinar correctamente la eficacia de la filtración. Dicho dispositivo de inyección crea un aerosol polidispersado compuesto de partículas con diámetros medios de gotitas por dispersión de luz en el intervalo de tamaño submicrométrico. Una concentración de exposición, como se ha mencionado, se proporciona en hasta aproximadamente 20 µg/l que se introduce de forma continua corriente arriba del filtro durante aproximadamente tres a cuatro horas para la certificación apropiada. Se utiliza un puerto de exposición corriente arriba en la carcasa del filtro para el análisis fotométrico. La cara del filtro se explora en el lado corriente abajo con la sonda del fotómetro y se calcula como un porcentaje de la exposición corriente arriba. La exploración se realiza en toda la cara del filtro para generar un análisis adecuado de las fugas. Una lectura de la

sonda de aproximadamente el 0,01 % como criterio de fuga sería indicativo de una fuga importante, pero requieren, como se observa, concentraciones bastante altas de PAO corriente arriba que pueden tener efectos nocivos sobre los medios de filtración y el rendimiento del HEPA.

5 También surgen problemas significativos en el uso de compuestos de exposición de PAO. Puede producirse una obstrucción importante de los medios de filtración a lo largo de una pluralidad de ciclos de exposición. Además, se ha demostrado que la PAO provoca un aceitado excesivo de los medios de filtración de microvidrio que puede dar como resultado una infiltración del compuesto de exposición. Además, dicha exposición excesiva puede provocar que los medios de filtración sean menos eficientes, presentando más que una caída de presión y mayores costes de energía correspondientes. Adicionalmente, se ha demostrado que el compuesto de exposición PAO provoca daño a los sellos de gel de filtración y a las juntas dando como resultado puntos potenciales de fuga. La PAO puede provocar la licuación adicional de los geles a base de silicio o puede endurecer o reducir de otro modo la eficacia de los sellos de gel a base de uretano.

15 Diseños de filtros farmacéuticos asépticos alternativos han incluido el uso de requisitos de prefiltro adicionales que funcionan para proteger los medios de filtración primaria durante la carga normal de tratamiento de aire y durante la exposición. Dichos prefiltros se obstruyen antes en el ciclo de vida del filtro lo que requiere un reemplazo periódico y el aumento de los costes de mantenimiento. Dicho prefiltrado es indeseable porque se requieren, por tanto, medios de filtración adicionales, duplicando el mantenimiento y se esperan requisitos de manipulación y una falta de eficiencia y un resultado de mayor caída de la presión.

Otros problemas asociados a los filtros HEPA tradicionales de microfibras de vidrio son que son un medio de filtración relativamente frágil que no reacciona bien a la manipulación, el contacto en el lugar, la vibración, la humedad o la exposición química. Dichos medios de microfibras de vidrio pueden dañarse fácilmente a través de la manipulación normal y también tienen una vida útil razonablemente corta. Los daños resultantes de estos diversos factores pueden provocar fugas y que el aire sin filtrar pase a través de los medios. Además, el filtro puede no lograr secuencias de exposición normales como resultado de dichos daños a los medios. Por tanto, es deseable proporcionar un medio de filtración que cumpla con los requisitos de filtración HEPA completos, que pueda utilizarse en el entorno aséptico de la industria farmacéutica, que es más resistente para la manipulación y más fiable en cuanto a permanecer completamente funcional después de secuencias de exposición requeridas y durante el curso normal de las operaciones. Sin embargo, cuando se somete a ensayo un filtro ULPA de ePTFE con 15 mg/m<sup>3</sup> (µg/l) de PAO, se produjo un aumento de la caída de la presión del 96 % en aproximadamente 5,25 horas a 650 cfm (18,41 m<sup>3</sup>/min) (2). El estudio mostró claramente que la exposición a PAO del orden de 15 mg/m<sup>3</sup> (µg/l) fue perjudicial para los filtros ULPA de ePTFE debido al aumento drástico de la resistencia del filtro (caída de presión) con el tiempo. Esto es debido a la carga y la oclusión de los poros en el ePTFE.

Además de la carga del filtro, cuando se considera el ensayo de los filtros de ePTFE con el uso convencional de PAO como un aerosol de exposición, la infiltración también se identificó como un problema potencial. El problema de la infiltración puede producirse cuando se usa PAO generada térmicamente para someter a ensayo filtros de ePTFE. Esto se debe al aerosol generado térmicamente que tiene un diámetro medio de masa de 0,10-0,45 que se parece más al TPMP del filtro. Esto crea un problema con un fotómetro que mide una concentración y busca fugas iguales o superiores al 0,01 %. La infiltración podría manifestarse erróneamente como una fuga artificialmente grande o en algunos casos una fuga continua a través del filtro que mide una tasa de fugas del 0,025 % o menos. Se desvelan ejemplos de métodos y dispositivos para el ensayo de un medio de filtración que comprende una película de ePTFE, por ejemplo, por los documentos US6416562 o US5507847.

Por tanto, es deseable proporcionar un medio de filtración HEPA completamente funcional que cumpla todos los requisitos, que sea relativamente duradero, que pueda exponerse apropiadamente para determinar la eficacia de filtración y las fugas y que cumpla adicionalmente todas las normas de filtración aséptica requeridas. Además, es deseable proporcionar dichos medios de filtración sin requisitos de prefiltro adicionales y con la metodología apropiada para determinar la funcionalidad completa de los medios y determinar posibles puntos de fuga sin provocar la obstrucción de los filtros in situ.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de proporcionar un medio de filtro farmacéutico aséptico completamente funcional que tenga asociada una metodología de ensayo completa, sea duradero, mantenga la eficiencia de la filtración HEPA y que tenga una vida de filtración larga en su lugar.

## Sumario

60 Debe apreciarse que todas las combinaciones de los conceptos anteriores y los conceptos adicionales que se analizan en mayor detalle a continuación (a condición de que dichos conceptos no sean mutuamente incompatibles) se consideran parte de la materia objeto de la invención desvelada en el presente documento. En particular, todas las combinaciones de la materia objeto reivindicada que figura al final de la presente divulgación se consideran parte de la materia objeto de la invención desvelada. También debe apreciarse que a la terminología empleada explícitamente en el presente documento que también puede aparecer en cualquier divulgación incorporada por referencia debe otorgársele un significado más coherente con los conceptos particulares desvelados en el presente

documento.

Es por tanto un aspecto de la presente invención proporcionar un material de reemplazo y ensayos de certificación para determinar el tamaño de las fugas y la detección de medios de filtración de salas limpias asépticas que usan un medio de resistencia significativamente inferior, reduciendo de este modo sustancialmente los costes de energía.

Además, es deseable proporcionar un método para la certificación y el ensayo de medios en dichas condiciones usando concentraciones ultrabajas de PAO y un medio para la detección de dichas concentraciones ultrabajas corriente abajo del filtro para determinar el tamaño de las fugas y la condición del filtro.

En otro aspecto de la presente invención, es deseable proporcionar una alternativa más eficiente a los medios de filtración de microfibras de vidrio en un entorno de este tipo.

Es, por tanto, un aspecto de la presente invención integrar el ensayo de PAO de nivel ultrabajo y la exposición de medios de filtración HEPA de ePTFE en un entorno de sala limpia aséptica. Es un aspecto adicional de la presente invención proporcionar un medio de filtración de dos componentes de ePTFE que pueda someterse a ensayo apropiadamente y certificarse regularmente para la eficiencia y la fuga con un aerosol sin obstrucción de la membrana de ePTFE o el medio de filtro.

En algunas realizaciones, el sistema y los medios de filtro del sistema descrito en el presente documento incluye un medio de capa dual de dos componentes de material unido por hilado, siendo el material de dos componentes una combinación de PET y PE con un peso total de aproximadamente 80 GSM (gramos por metro cuadrado) para ambas capas y una rigidez combinada de aproximadamente al menos 400 Gurley.

En diversas realizaciones, la capa dual de material de dos componentes puede incluir una densidad de aproximadamente 8 PPI (3,15 pixel/cm) con una altura de pliegue promedio de aproximadamente 25 a aproximadamente 55 mm. De manera óptima, en muchas realizaciones, la altura de pliegue será de aproximadamente 35 mm.

En algunos filtros, los separadores de pliegue pueden ser un reborde separador de poli-alfa olefina transparente aplicado entre cada pliegue para asegurar la separación y el espaciado de los pliegues. En otros filtros y realizaciones, los pliegues pueden formarse por estampación de un patrón en los medios, que asegura la separación y el espaciado de los pliegues.

En otros aspectos, la membrana de ePTFE especialmente formulada puede ser de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 micrómetros y preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros.

En algunos aspectos, el material de filtro de dos componentes puede laminarse con la membrana de ePTFE a aproximadamente 160 grados C.

En diversos aspectos, el material resultante puede enrollarse y después plegarse como se expone para la inserción en ensamblajes de filtro de aire que pueden incluir tipos de bastidor de metal, sello de gel, neopreno o borde de cuchillo.

Tras la inserción del filtro HEPA de ePTFE en una instalación, algunos aspectos que se exponen en el presente documento pueden incluir la certificación regular y el ensayo de fugas mediante el uso de un aerosol de exposición de PAO ultra baja en hasta aproximadamente 0,010 µg de PAO/l de aire y hasta aproximadamente 6,0 µg/l. Más en particular y como alternativa, una concentración ultra baja de aproximadamente 0,3 µg/l de PAO a aproximadamente 0,5 µg/l con una combinación de tamaños de partícula de aproximadamente 0,3 µm a aproximadamente 0,5 µm de tamaño de recuento de partículas. De forma correspondiente, un contador de partículas individuales puede combinarse con el generador de aerosol para el ensayo de exposición y fuga, en diversas realizaciones, que puede incluir un contador capaz de someter a ensayo a un tamaño de canal de 0,5 µm a aproximadamente 0,3 µm o menos µm.

En otras realizaciones, pueden generarse microesferas (látex de poliestireno) como un material de exposición y lectura en el lado corriente abajo de la membrana de filtración usando un contador de partículas para determinar de forma similar fugas y la eficacia del filtro. En diversos ejemplos, pueden utilizarse microesferas de tamaño desde 0,12 y hasta 0,30 µm. Concentraciones de ensayo y de exposición similares pueden incluir asimismo mediciones de exposición de  $20 \times 10^6$  partículas  $\geq 0,3 \mu\text{m}$  por  $\text{ft}^3$  (30,48  $\text{cm}^3$ ) de PAO a aproximadamente  $7 \times 10^6$  partículas  $\geq 0,5 \mu\text{m}$  por  $\text{ft}^3$  (30,48  $\text{cm}^3$ ) de PAO.

En general, en los diversos ejemplos y realizaciones proporcionados, se proporciona un filtro y una metodología de ensayo en los que un filtro HEPA de ePTFE especializado puede utilizarse y exponerse apropiadamente con fines de certificación manteniendo al mismo tiempo la eficiencia y la eficacia de los medios de filtración. El uso de las diversas realizaciones descritas en el presente documento proporciona una metodología de ensayo y de certificación alternativa para la aplicación en salas limpias de medios de filtración de ePTFE sin los inconvenientes significativos

de los ensayos con aerosol de PAO de alto volumen observados anteriormente en la técnica.

Es, por tanto, un aspecto de la presente invención proporcionar un sistema para la instalación y el ensayo de PAO de exposición de concentración ultra baja u otro tipo de aerosol corriente arriba de un filtro HEPA de ePTFE para su uso en salas limpias farmacéuticas asépticas en las que las concentraciones de exposición de la PAO u otro aerosol es menos de aproximadamente 1,0 µg/l de aire de aerosol de exposición con un explorador corriente arriba de concentración baja o ultra baja asociado, en conjunto con un detector de partículas de concentración ultra baja corriente abajo u otro explorador para la determinación de la concentración corriente abajo del aerosol de exposición. Para medir una tasa de fuga del 0,01 % basada en una concentración de aerosol de exposición corriente arriba de 1,0 µg/l a aproximadamente 0,3 µg/l e incluso de hasta aproximadamente 0,1 µg/l y menos, un fotómetro o detector corriente abajo debe ser sensible y preciso para la medición de una tasa de fuga del 0,01 % corriente arriba de concentraciones de exposición de PAO o una concentración corriente abajo de menos de 0,001, 0,00003 e incluso hasta aproximadamente 0,00001 ug/l y concentraciones más bajas. Por tanto, dichas concentraciones de exposición bajas dan como resultado una vida de exposición significativamente ampliada de los medios de filtración, es decir, el tiempo de exposición total para los medios de ePTFE al aerosol de exposición de PAO, a base de aceite o de otro tipo. Dicha exposición de concentraciones bajas prolonga significativamente la vida de ensayo e instalación de una instalación de medios de filtro de ePTFE que requiere la certificación de fugas regular.

El método incluye adicionalmente la instalación de un filtro a base de ePTFE en una instalación farmacéutica aséptica, la introducción de una concentración de exposición ultra baja de un aerosol de exposición, la medición de la concentración baja corriente arriba en la cara del filtro corriente arriba del aerosol, la detección de las concentraciones ultra bajas de aerosol en la cara corriente abajo del filtro de ePTFE mediante la utilización de un contador de partículas individuales o un fotómetro y el cálculo de la tasa de fugas ultra baja total del aerosol de exposición en la cara corriente abajo del filtro.

En otras realizaciones, el método incorpora adicionalmente ensayos de instalación y fugas de medios de filtración de ePTFE en un entorno de filtración aséptica incluyendo la instalación de un medio de filtración que tiene un material de malla unido por hilado corriente arriba y un material de malla unido por hilado corriente abajo, la interposición de una membrana de ePTFE entre el material de malla corriente arriba y el material de malla corriente abajo, la inyección en el aire corriente arriba de una concentración baja o ultra baja de aerosol de exposición de o inferior a 1,0 µg de aerosol/l de aire hasta aproximadamente 0,10 µg de aerosol/l de aire o inferior, la medición de la concentración del aerosol de exposición en el material de malla unido por hilado corriente arriba, permitir que el aerosol de exposición penetre a través de la membrana de ePTFE, la medición de la concentración de dicho aerosol de exposición mediante la detección de partículas en el material de malla unido por hilado corriente abajo a un valor tan bajo como de 0,3 a 0,1 µg de aerosol/l de aire o inferior a 0,01 ug/l, el cálculo de una detección de fugas del aerosol de exposición a valores por debajo de una tasa de umbral de fuga de aproximadamente el 0,01 % de la concentración de exposición corriente arriba.

El método puede incluir adicionalmente la instalación de un explorador de partículas corriente abajo para la medición de las concentraciones en el material de malla unido por hilado corriente abajo. El explorador puede ser un explorador de partículas individuales. En otras variaciones, el método puede comprender adicionalmente la transmisión de las mediciones de concentración del explorador corriente arriba a un ordenador, la transmisión de las mediciones de concentración del explorador corriente abajo a un ordenador, el cálculo de un porcentaje de fugas del aerosol de exposición a través del medio de filtración de ePTFE a lo largo de un período de tiempo predeterminado.

Como alternativa, el método puede incluir adicionalmente la instalación de un enlace de comunicación entre un explorador corriente arriba y un explorador corriente abajo, la transmisión de las mediciones de concentración del explorador corriente arriba a un dispositivo de lectura, la transmisión de las mediciones de concentración del explorador corriente abajo al dispositivo de lectura, el cálculo de un porcentaje de fuga del aerosol de exposición a través del medio de ePTFE mediante un procesador y la presentación del porcentaje calculado a un usuario.

Se describen adicionalmente en el presente documento estas y otras variaciones del sistema y el método para la detección de fugas en un medio de filtro de ePTFE para su uso en un entorno farmacéutico aséptico.

## Breve descripción de los dibujos

En los dibujos, los caracteres de referencia iguales se refieren generalmente a las mismas partes en todas las diferentes vistas. Además, los dibujos no están necesariamente a escala, en su lugar el énfasis generalmente se da a la ilustración de los principios de la invención.

La Figura 1 es una vista lateral de una realización para la maquinaria que fabrica los medios de filtro descritos en el presente documento;

la Figura 2 es una vista en sección de los medios de filtro utilizados en la presente invención;

la Figura 3 es una vista lateral de cerca de los medios de filtro utilizados en la presente invención;

la Figura 4 es una máquina de plegado de ejemplo utilizada en la fabricación del filtro plegado utilizado en la presente invención;

5 la Figura 5A es una vista en perspectiva de una lámina de muestra de los medios de filtro plegado con una realización de un espaciador como se expone en el presente documento;

la Figura 5B es una vista en perspectiva de una lámina de muestra de los medios de filtro plegado con una realización alternativa de un espaciador como se expone en el presente documento;

10 la Figura 5C es una vista en perspectiva de una lámina de muestra de los medios de filtro plegado con una realización alternativa adicional de un espaciador como se expone en el presente documento;

15 la Figura 6A es una vista en perspectiva superior de una lámina de muestra de los medios de filtro plegado que tienen materiales espaciadores individuales insertados en los pliegues del filtro como se describe en el presente documento;

la Figura 6B es una vista lateral de la lámina de muestra de la Figura 6A;

20 la Figura 7 es una vista lateral de una realización para la maquinaria que pliega los medios de filtro descritos en el presente documento;

25 las Figuras 8 y 9 son vistas en perspectiva de los medios de filtro plegado preparados para la inserción en un bastidor y una vista de un bastidor de ejemplo para mantener los medios de filtro plegado descritos en el presente documento;

la Figura 10 es una vista en perspectiva de los medios de filtración ensamblados y el bastidor combinados para su uso en la presente invención;

30 la Figura 11 es una vista en sección lateral de una instalación farmacéutica aséptica usando un filtro de ePTFE y que tiene un explorador de ensayo para la cara corriente arriba de los medios de filtro, un explorador de ensayo para la cara corriente abajo de los medios de filtro y un generador de aerosol posicionado en el flujo de aire corriente arriba para la exposición y la detección de fugas de los medios;

35 la Figura 12 es un diagrama de flujo que detalla la maquinaria y las etapas implicadas en la creación de medios de filtración de ePTFE que tienen una malla corriente arriba, una malla corriente abajo y una membrana de ePTFE laminada entre ellas;

40 la Figura 13 es una máquina de ensayo para la determinación de concentraciones ultra bajas de aerosol de exposición usando el sistema y el método de la presente invención.

### Descripción detallada

45 En la siguiente descripción detallada, para propósitos de explicación y no de limitación, se exponen realizaciones representativas que desvelan detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de la invención reivindicada. Sin embargo, será evidente para un experto habitual en la materia que haya tenido el beneficio de la presente divulgación que otras realizaciones de acuerdo con los presentes contenidos que se apartan de los detalles específicos desvelados en el presente documento permanecen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, pueden omitirse descripciones de aparatos y métodos bien conocidos de manera de no oscurecer la descripción de las realizaciones representativas. Dichos métodos y aparatos están claramente dentro del alcance de la invención reivindicada. Por ejemplo, los aspectos de un sistema de filtración de fluido desvelado en el presente documento se describen en conjunto con una pluralidad de estructuras de filtro que están dispuestas de una manera específica y que interactúan con otros componentes estructurales del sistema de filtración de fluido de una manera específica. Sin embargo, pueden implementarse uno o más aspectos de un sistema de filtración de fluido descrito en el presente documento con estructuras de filtro dispuestas en configuraciones alternativas y/o con estructuras de filtro que interactúan con otros componentes estructurales del sistema de filtración de fluido en formas alternativas. Además, por ejemplo, como se describe con detalle adicional en el presente documento, las estructuras de filtro desveladas en el presente documento pueden variar en uno o más aspectos de aquellas representadas específicamente en el presente documento. La implementación de estas y otras variaciones se contempla sin desviarse del alcance o el espíritu de la invención reivindicada.

65 De la Figura 1 a la Figura 10 se representan diversos aspectos de una estructura 118 de filtro de ejemplo. En las diversas figuras, se muestran varias realizaciones para la producción y el ensamblaje de los medios de filtro y el sistema descritos en el presente documento. En otras figuras, también se representan realizaciones de la maquinaria para la fabricación del filtro HEPA de múltiples capas. Por último, en otras figuras y realizaciones, también se muestran y se representan múltiples aspectos de un separador utilizado para la separación de los

pliegues de filtración. Todas estas realizaciones y variaciones se utilizan en combinación con el ensayo y la metodología de exposición descritos en el presente documento para asegurar la integridad del filtro y el sello. Dicha metodología de ensayo proporciona la capacidad de exponer un filtro HEPA de ePTFE con volumen bajo o volumen ultra bajo de PAO o PSL en diversas cantidades y concentraciones mientras que también detecta posibles fugas o

5 daños de los medios de filtración. Dicha metodología de exposición de concentración y volumen bajo o ultra bajo combinada con un filtro de HEPA de ePTFE garantiza una exposición a baja concentración de PAO del lado corriente arriba de los medios de filtración de ePTFE mediante una boquilla controlable selectivamente o PSL. Además, las concentraciones y la determinación de fugas pueden calcularse mediante un contador de partículas posicionado para explorar la superficie del medio de filtración en el lado corriente abajo del medio.

10 Por concentraciones bajas y ultra bajas de aerosol de exposición, se entiende que las concentraciones son de aproximadamente 1,0 µg de aerosol/l de aire hasta aproximadamente 0,01 µg de aerosol/l de aire y por debajo para volúmenes ultra bajos, así como la detección de concentraciones a valores ultra bajos en un factor de 100 (0,01 %) que indica una concentración detectable de hasta aproximadamente 0,000001 µg de aerosol/l de aire. Por tanto, se requiere la detección de partículas ultra bajas corriente abajo para ser capaz de detectar dichas concentraciones bajas de materiales de exposición usando, entre otros dispositivos, un contador de partículas individuales.

20 Como se expone en el presente documento, se proporciona un método para el uso y el ensayo de un medio de filtración de ePTFE. El filtro HEPA de ePTFE es adecuado para su uso en un entorno farmacéutico aséptico y se combina con una exposición de ensayo sistemática que asegura la integridad del filtro. Como se resume en el presente documento, varias realizaciones del filtro y de la metodología de ensayo incluyen un filtro HEPA que tiene una malla de dos componentes, en el que una membrana de ePTFE está laminada entre una capa de dos componentes superior y una inferior. El material de filtración HEPA ePTFE puede utilizarse con un régimen de ensayo y exposición de PAO correspondiente que incluye la exposición de PAO a baja concentración a la corriente

25 de aire con el filtro HEPA ePTFE en su lugar mientras se utiliza un contador de partículas para determinar el paso correspondiente a través del material de exposición PAO. La detección de incluso las partículas diminutas de PAO por el contador de partículas puede indicar daños en el filtro que después puede repararse o reemplazarse correspondientemente según sea necesario. Mediante la utilización de un emparejamiento de un filtro de ePTFE con una exposición a PAO de concentración ultra baja y un detector de partículas, se consigue el uso de HEPA ePTFE sin obstrucción de la membrana por el PAO.

30 Como se muestra en la figura 1, se muestra una máquina de ejemplo para la combinación de las capas 10 y 30 de dos componentes que se mueven por las correas 11 y 31 con la membrana 20 de ePTFE. La correa 21 alimenta la membrana 20 formada especialmente intercalada entre dos capas 10 y 30 no tejidas de dos componentes unidas por hilado de 40 gsm (g/m<sup>2</sup>). Las capas 30 y 10 superior e inferior, respectivamente, pueden ser de diversos tipos de medios de filtración para la laminación con membranas de ePTFE que son conocidas en la industria y los tipos específicos de los medios utilizados en el presente documento no han de considerarse limitantes. Un filtro HEPA ePTFE de dos componentes como se describe en el presente documento puede presentar un valor de resistencia de al flujo de aire inicial que sea un 50 % inferior a un filtro de medios de vidrio HEPA convencional utilizado normalmente en dicho entorno. Dicho filtro puede someterse a ensayo para su certificación en algunas realizaciones usando la metodología descrita en el presente documento utilizando concentraciones ultra bajas de PAO o microesferas junto con un contador de partículas individuales para determinar el tamaño de las fugas y la filtración es indicativo del daño de los medios de filtración.

45 Las dos capas 10 y 30 unidas por hilado pueden seleccionarse para proporcionar un peso total de aproximadamente 80 gsm (g/m<sup>2</sup>) combinadas de manera que cada capa individual pueda ser más o menos que la capa de 40 gsm (g/m<sup>2</sup>) de ejemplo, según sea necesario para la aplicación específica y para proporcionar una buena superficie de laminación para la unión con la membrana 20 de ePTFE. Las capas de dos componentes también pueden seleccionarse para proporcionar una rigidez combinada de al menos aproximadamente 400 Gurley. Estos materiales de dos componentes pueden seleccionarse entre muchos miembros conocidos pero, en diversas realizaciones, el polietileno y el PET pueden combinarse para formar el material de dos componentes unido por hilado. Como se indica, una especificación de ejemplo para la malla puede ser una malla unida por hilado de dos componentes de PE/PET con fines de laminación. En diversas realizaciones, cada capa puede tener un peso base de 40 ± 3 g/m<sup>2</sup> y un espesor de 0,25 ± 0,05 mm. Una permeabilidad al aire de ejemplo es mayor de aproximadamente 350 cfm (9,9 m<sup>3</sup>/min) con una resistencia a la tracción de DM > 100 N/5 cm y DC > 30.

50 Volviendo a la Figura 1, las capas 10 y 30 de dos componentes se alimentan mediante las correas 11 y 31 a una estación de laminado o área de combinación 45, en la que la membrana 20 de ePTFE se alimenta mediante la correa 21. La capa 50 de medios de filtración combinados, que se muestra en las Figuras 1, 2, 3 y 5A, representa las capas de dos componentes laminadas a la membrana 20 de ePTFE. Como se ve en la Figura 1, la estación de laminación 45 une la membrana a las capas 10 y 30 a una temperatura de aproximadamente 165 °C a aproximadamente 175 °C a una velocidad de aproximadamente 20 a 30 m/min. También se proporcionan rodillos de presión 52 para asegurar la laminación adecuada de las dos capas 10, 30 con la membrana 20 después de la aplicación del calor de laminación. De forma similar, la Figura 2, aunque no se muestra a escala, representa la capa

60 de membrana 20, que se alimenta desde un rollo después de ser mezclada y formada previamente, entre las capas 10 y 30 de malla inferior y superior respectivamente. Una vez tratada con calor y laminada correctamente por la

estación de laminación 45 y los rodillos 52, los medios 50 de filtración de ePTFE combinados se representan en la Figura 3 con las capas 30, 10 superior e inferior colocadas opuestas entre sí y laminadas/unidas por calor con la membrana 20.

5 En la presente realización, los medios 50 de filtración combinados son una malla de filtro HEPA que tiene diámetros de fibra de entre 0,5 y 2,0 micrómetros. Como es sabido, los filtros HEPA retiran al menos el 99,97 % de las partículas transmitidas por el aire de 0,3  $\mu\text{m}$  (micrómetros) de diámetro. Aunque las capas de malla unida por hilado no proporcionan filtración por atrapamiento de tipo membrana, se combinan con una capa 20 de membrana real en la que las partículas son en realidad atrapadas por los zarcillos del material de la membrana de ePTFE. La  
10 membrana 20 de ePTFE, representada en el presente documento, proporciona características únicas en combinación con las capas de malla, así como la metodología de ensayo y exposición específica usando concentraciones de PAO ultra bajas evitando la obstrucción de la membrana por la PAO y el mantenimiento de la eficiencia del filtro incluso después de múltiples exposiciones de certificación.

15 La membrana 20 de ePTFE especializada utilizada en el presente documento se crea a partir de un material de PTFE en polvo fino, por ejemplo un polvo de Daikin denominado Polyflon PTFE F-135. El polvo fino utilizado tiene una gravedad específica patrón de aproximadamente 2,149 a aproximadamente 2,165 y una densidad aparente de aproximadamente 0,42 a aproximadamente 0,54 g/ml. El polvo fino tiene además una distribución de tamaño de  
20 partícula de 400-650  $\mu\text{m}$ .

Después, el polvo fino de PTFE fino se mezcla con un aceite en una relación de aproximadamente el 33 % en un  
tocho pastoso. El aceite de mezcla puede ser Disolvente IP 2028 con una viscosidad de 3,01 m.Pa.s/a 20 grados C y una densidad de 213 a aproximadamente 262 g/cm<sup>3</sup> a aproximadamente 15 grados C. Esta mezcla se lleva a un  
25 punto de ebullición a de aproximadamente 213 a aproximadamente 262 °C con un tiempo de mezcla de aproximadamente 10 minutos. Una vez que el material se mezcla minuciosamente, puede estirarse en una membrana o película a través de estiramiento tanto ODT como ODM. Inicialmente, se realiza un estiramiento ODM en una relación 5:1 y a una temperatura de aproximadamente 50 grados C. Se utilizan tres rodillos en el estiramiento ODM, cada rodillo se calentó a aproximadamente 250 grados C. Después de la terminación del estiramiento ODM, se realiza un estiramiento ODT en una relación de aproximadamente 30-50 a 1. La membrana se precalienta a una  
30 temperatura de aproximadamente 200/200 grados C, una temperatura de estiramiento de 300/300 grados C y una temperatura de ajuste de calor de aproximadamente 370/500 grados C. Una vez que se forma la membrana, ésta puede enrollarse para su uso y combinación posterior dentro de una capa de malla para la formación de un material de filtro de ePTFE.

35 Un proceso de ejemplo para la creación de la membrana de ePTFE para su uso en los medios de filtro y las etapas del método analizadas en el presente documento se muestra en la Figura 12. Como puede observarse, el disolvente en polvo fino se mezcla con aceite de mezcla y se mezclan finamente. Después, la pasta se preforma y después se extruye a través de una extrusora para calandrado a un rollo de membrana a aproximadamente 220  $\mu\text{m}$ . Una vez que se calandra, se forma un rollo de membrana de ePTFE que después puede enviarse a un secador para el  
40 secado adecuado de manera que la membrana pueda estirarse como sea necesario para prepararla para la laminación en un espesor apropiado. El estiramiento de variante ODT/ODM puede transmitirse a la membrana de PTFE de manera que después de la laminación del material de malla, incluso en las realizaciones diferentes de una malla de dos componentes analizada en el presente documento, los medios combinados presentan la caída de presión necesaria y deseada y la eficiencia adecuada para la aplicación deseada.

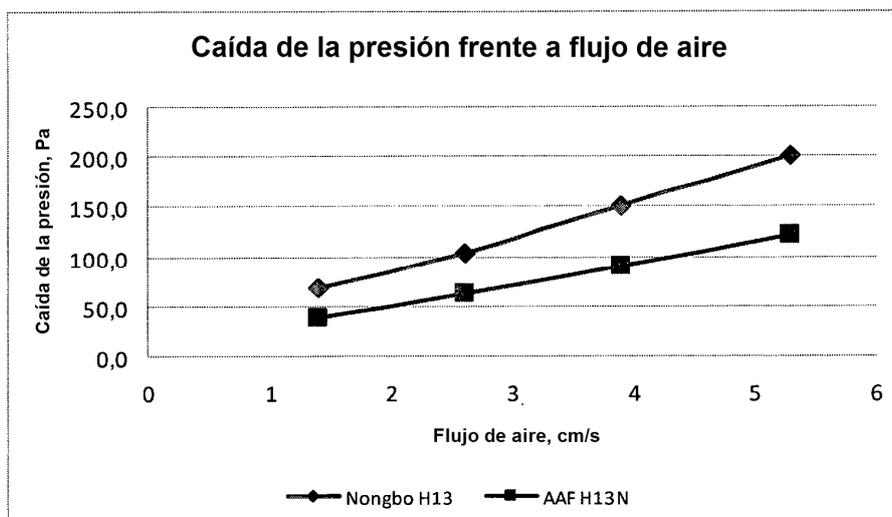
45 Después de la terminación del estiramiento TD como se representa en la Figura 12, la membrana 20 tiene un espesor de entre aproximadamente 6 a 10  $\mu\text{m}$  antes de combinarse con las capas 10, 30 superior e inferior de la malla de dos componentes como se muestra. El HEPA ePTFE combinado presenta un espesor total de aproximadamente 0,40 mm con un intervalo de entre 0,25 y 0,55 mm. Además, se demuestra que el peso base, en  
50 realizaciones diferentes, es de aproximadamente 81 g/m<sup>2</sup> con un intervalo de entre aproximadamente 76 y aproximadamente 86 g/m<sup>2</sup>. Además, la caída de presión promedio de los medios combinados producidos con la membrana de ePTFE fabricada y aplicada como se establece en el presente documento es de aproximadamente 11,73 mm de H<sub>2</sub>O (115,03 Pa) con un intervalo de aproximadamente 10,20 (100,03 Pa) a aproximadamente 13,26 mm de H<sub>2</sub>O (130,04 Pa).

55 Haciendo referencia de nuevo a la Figura 1 se muestra un ejemplo de una realización alternativa y una máquina diseñada para la combinación de las capas de malla duales y la membrana 20 de ePTFE. Después de combinar las múltiples capas juntas, el material 50 de filtración combinado puede alimentarse a una máquina de laminación 45 como se analiza en el presente documento. La velocidad de laminación para la unión de la membrana a las capas  
60 10, 30 de dos componentes es de aproximadamente 20-30 m/min y da como resultado un medio de filtración HEPA ePTFE combinado que tiene una caída de presión de aproximadamente 100-150 Pa y una eficiencia relacionada de más del 99,94 %. Dichas calificaciones se presentan con una condición de ensayo de velocidad de la corriente de aire de 0,053 m/s con un aerosol de sílice.

65 En algunas realizaciones, la membrana de ePTFE puede ser una única o incluir múltiples capas con un espesor mínimo de aproximadamente 5 micrómetros y preferentemente de aproximadamente 10 micrómetros de espesor.

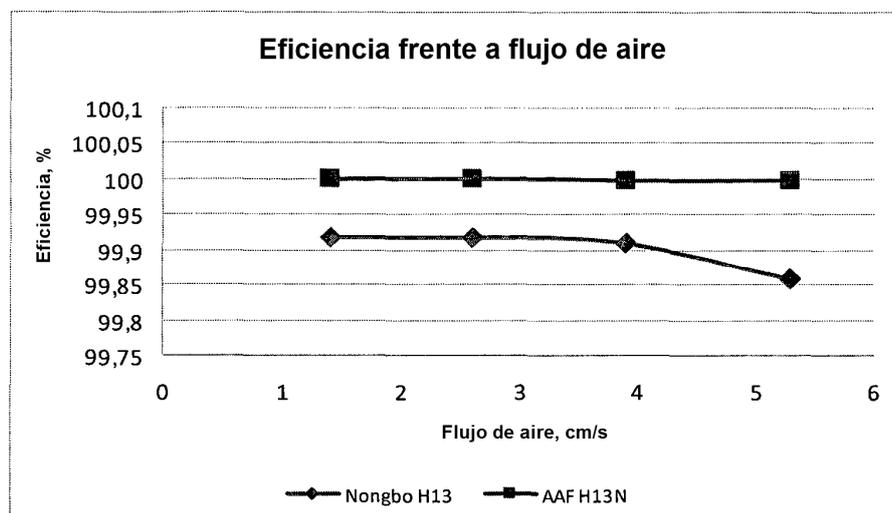
Sin embargo, tanto la porosidad como la caída de presión pueden equilibrarse en la membrana para mantener la eficiencia de energía deseada de manera que puedan utilizarse diversos grosores de forma similar para crear la eficiencia energética similar. Como se forma en el presente documento, la membrana de ePTFE se llena con un número de nodos grandes y fibrillas finas que permiten la tolerancia de bajas concentraciones de PAO, DOP, DEHS u otros aerosoles de ensayo. A través de la utilización de nodos más grandes en la membrana, se cree que las fibrillas y los nodos de mayor diámetro son más resistentes a la infiltración del material de exposición tal como PAO ya que las fibrillas de diámetro más grande se ven relativamente menos afectadas por volúmenes equivalentes del aerosol de aceite.

- 5
- 10 Como se muestra en los siguientes gráfico 1 y gráfico 2, la membrana y el material de malla de ePTFE combinados presentan características de caída de la presión y eficiencia beneficiosas significativas en comparación con otros medios de filtración HEPA ePTFE conocidos:



15

GRÁFICO 1



20

GRÁFICO 2

En los que la línea de puntos triangulares representa una técnica anterior medios de filtración HEPA H13 Ningbo (fabricante chino) y la línea de puntos cuadrados representa la realización descrita actualmente de material de malla de capa dual HEPA ePTFE descrito en el presente documento.

25

Volviendo a las Figuras, como se representa en la Figura 4, el medio 50 laminado combinado se prepara para el plegamiento mediante el desenrollamiento inicial del medio combinado y la alimentación a una correa para el transporte a un aparato de plegado 60. Como se entiende, el plegado se realiza a través de muchos procesos y el representado solo se proporciona como un medio para describir uno de una serie de procesos para plegar, corrugar y doblar los medios de filtro plegado de ePTFE. Además, la representación que se muestra en las figuras es con

30

5 fines descriptivos y explicativos. Antes del plegado del medio 50, una boquilla 53 del inyector proporciona rebordes de material separador 51 sobre los medios de filtro que se usan para asegurar la separación adecuada de los pliegues adyacentes formados a partir de los medios mediante la máquina de plegado. El fracaso al separar suficientemente los pliegues puede provocar que los pliegues se colapsen bajo la presión del flujo de aire activo. Al proporcionar separadores espaciados, el mantenimiento de la estructura de pliegue se asegura para permitir un área de superficie adecuada de los medios de filtración, el posicionamiento de los pliegues y la eficacia.

10 Los separadores 51, representados en varias realizaciones de las Figuras 4, 5B, 5C, 6A y 6B, pueden ser de muchos tipos de construcción. Esto incluye rebordes simples, secciones, estructuras de pajarita, líneas alargadas 54 u otras configuraciones. Pueden utilizarse muchas variaciones de la construcción separadora con el fin de asegurar la posición y la separación adecuadas de los pliegues, incluyendo el estampado en relieve de los medios e incluso el uso de la fusión en caliente para asegurar los medios en su lugar. Los separadores también pueden incluir separadores y espaciadores mecánicos, así como separadores de tipo reborde. La divulgación del presente documento de los múltiples separadores se proporciona con fines de ejemplo y no se ha de interpretar ninguna limitación innecesaria de dicha divulgación ya que se considera que los contenidos del presente documento incluyen la estructura equivalente para la funcionalidad de separador.

20 Los separadores 56 de tipo reborde, que se muestran en la Figura 6A y 6B, se colocan a lo largo de líneas 57 de doblez opuestas para asegurar el correcto posicionamiento del pliegue. Los separadores son de una química y una cantidad preseleccionadas de acuerdo con la geometría y la composición del material de los medios de filtro, es decir, tamaño, peso, profundidad y amplitud. Dichos separadores se colocan de manera que las caras de los pliegues opuestos que forman los valles de los pliegues se extienden y mantienen una posición preseleccionada con los valles sin restricciones para el flujo libre de la corriente de fluido a través de los medios plegados.

25 En muchas realizaciones, el material separador puede ser un material transparente que no interacciones con el PAO u otro aerosol de exposición utilizado en las etapas de exposición de la certificación descritas en el presente documento. Por ejemplo, el material separador puede ser poli-alfa olefina que es transparente y que no decolora los medios de ePTFE adyacentes cuando se exponen a un aerosol de aceite PAO.

30 Volviendo a las Figuras 4, 5B, 5C, 6A y 6B, el material se dobla mediante un aparato 60 de plegado a través de muchos mecanismos conocidos, tales como el uso de rodillos de ranurado y de corrugado tal como se conocen. Una pluralidad de pliegues 62 se crea y la placa posterior 64 mantiene la presión de compresión sobre los medios de filtración recién plegados. Un transportador de plegado 63 hace avanzar el material plegado hacia la placa posterior mientras que la placa se expande para aceptar medios de filtración adicionales en sentido contrario.

35 Como se muestra a modo de ejemplo en la Figura 7, los rodillos de presión 72 pueden combinarse con los rodillos de ranurado 74 y los rodillos de plegado 76 para formar apropiadamente la pluralidad de pliegues 62 descritos. Una boquilla 78 puede proporcionarse como se representa para posicionar una línea continua de material separador 59 en la porción de la punta de cada pliegue con el fin de mantener la separación de pliegues apropiada. Como se ha indicado, el material separador puede ser una poli-alfa olefina transparente que no lixivie los colores o no decolore los medios de filtración de color blanco cuando se exponen a la PAO durante el proceso de exposición.

45 Una vez que el medio está adecuadamente plegado, puede cortarse y prepararse para la inserción en un material 110 del bastidor, como se muestra en la Figura 9. El bastidor del filtro puede ser de aluminio extruido anodizado, por ejemplo. En algunas aplicaciones, el bastidor del filtro, ya se utilizando aluminio o una alternativa viable como se conocen, puede formar un canal continuo que se llena con un gel que no fluye. Un canto o borde 101 pueden estar incrustado en el sellador de gel para efectuar un sello a prueba de fugas entre el entorno de la instalación del filtro. Como alternativa, puede utilizarse un sistema de sello de la junta en el que se implementa una pestaña plana en el lado corriente abajo del bastidor del filtro. Pueden utilizarse otras estructuras y juntas para bastidores conocidas en las diversas realizaciones desveladas. También pueden utilizarse sellos de gel que, en diversas instalaciones, pueden incluir un elastómero.

50 Se muestra una única unidad 100 del filtro en la Figura 8 antes de su inserción en una estructura 110 de bastidor. Los bordes 101 pueden corrugarse para su retención dentro de la estructura del bastidor, quedando todo el filtro retenido dentro de la estructura mediante el método y las estructuras disponibles conocidos. Como ejemplo representado en la Figura 10, el filtro completado 118 incluye tiras 115 de soporte de ejemplo con una pluralidad de pliegues 120 que se muestran y que están debidamente apoyados por diversas estructuras separadoras como se han descrito.

60 Después de la instalación en una instalación farmacéutica aséptica, debe realizarse una certificación en el lugar. Como se ha analizado en el presente documento, dicha exposición con frecuencia incluye una exposición con un aerosol a base de aceite tal como PAO con el fin de determinar el tamaño de las fugas y la continuidad estructural del filtro. En combinación con los medios de filtración de ePTFE establecidos, se proporciona un proceso para la exposición a concentraciones ultra bajas de medios de filtración en un entorno farmacéutico aséptico. En general y en diversas realizaciones descritas en el presente documento, pueden utilizarse una o más realizaciones de filtro de ePTFE descritas en el presente documento en una etapa de exposición a una concentración de aerosol ultra baja en

la que el flujo de aire corriente arriba es arrastrado con un compuesto de exposición. En general y en diversos aspectos establecidos, el aerosol de PAO puede introducirse corriente arriba con el fin de determinar el daño a la estructura o el sello del filtro. Se requiere dicha determinación y examen habituales y periódicos de fugas en dichas aplicaciones y a través del uso de la metodología de concentración ultra baja en combinación con el filtro de ePTFE, la vida del filtro puede mejorarse significativamente hasta e incluyendo la vida útil de la instalación.

En general y como se representa por ejemplo solamente en la Figura 11, un filtro 210 de ePTFE se coloca dentro de una corriente de aire dentro del conducto o de otro sistema 200 de transporte de aire. Durante la exposición del medio de ePTFE, una fuente de concentración ultra baja de PAO u otro aerosol se coloca corriente arriba del filtro 210. En esta realización, una boquilla Laskin 202 modificada que tiene un suministro 201 puede ser operativa como un emisor de volumen bajo o ultra bajo de aerosol de exposición. En la certificación de dichos filtros, las fugas se determinan por comparación de las concentraciones de exposición en el lado corriente arriba frente al lado corriente abajo. Si hay presente una fuga u otra imperfección estructural en el medio de filtración y en el sello del filtro, las concentraciones corriente arriba de más que aproximadamente el 0,01 % lo indica. De este modo, las concentraciones corriente arriba y corriente abajo del material de exposición deben determinarse y debe calcularse una concentración. Puede conseguirse la generación de aerosol alternativa tal como el generador de aerosol de tipo condensación térmica u otros sistemas conocidos que están disponibles para dicha generación de aerosol de concentración. Estos sistemas pueden utilizarse con el fin de implementar el método de penetración de filtro descrito en el presente documento.

En algunas de las realizaciones descritas, puede utilizarse un material de exposición tal como el aerosol de PAO. Como resultado de la instalación de un medio de filtración HEPA ePTFE en un ejemplo, pueden introducirse concentraciones ultra bajas de PAO usando un generador y dispositivo de dilución de de aerosol que pueden estar combinados, como se representa con fines de ejemplo en la Figura 13, o pueden estar separados dentro del suministro y el conducto de aire de la mezcla de exposición, según sea necesario. Se sugiere que estas concentraciones bajas y ultra bajas varían en el intervalo entre aproximadamente 1,0 µg/l y aproximadamente 0,01 µg/l. La detección de concentraciones significativamente más pequeñas de dicho aerosol de exposición, como concentraciones indicadas del 0,01 % de las concentraciones introducidas. Dichas pequeñas concentraciones en el lado corriente abajo de un medio de filtrado de ePTFE requieren mediciones de partículas individuales. De este modo, puede utilizarse un contador 209 de partículas individuales para medir con precisión dichas concentraciones ultra bajas del material de exposición. Como se muestra, un contador 209 de partículas puede combinarse con una sonda de exploración de mano u otro dispositivo 207 de medición individual que puede alimentarse en el flujo de aire corriente abajo adyacente al lado corriente abajo del filtro 210 a través de un puerto de acceso 205 para tomar las medidas apropiadas.

Las mediciones de concentración corriente abajo mediante el contador 209 de partículas pueden compararse con las concentraciones corriente arriba calculadas por el explorador 208 corriente arriba con el fin de determinar las concentraciones de penetración de PAO. Como se ha indicado, las concentraciones corriente abajo de más de aproximadamente el 0,01 % de las concentraciones corriente arriba indicarían problemas de integridad del filtro. Además, como resultado de la presente realización del uso de un medio HEPA ePTFE, solo pueden utilizarse concentraciones ultra bajas del aerosol de PAO de exposición con el fin de evitar la obstrucción del medio o de lo contrario se produce como resultado una caída significativa de la eficiencia y la capacidad de filtración. Como tal, deben utilizarse protocolos y equipos especializados de medición de concentración ultra baja para determinar las concentraciones corriente abajo y el porcentaje de fugas.

Como se ha indicado, es significativamente deseable usar las diversas realizaciones de medios de filtración desveladas en el presente documento en comparación con el microvidrio tradicional. Como resultado, debe utilizarse dicha metodología utilizando generadores de concentración ultra baja de aerosol en combinación con el equipo de detección de dichas concentraciones, tanto en el lado corriente arriba como corriente abajo de los medios 210. Un explorador 208 corriente arriba puede combinarse con el explorador 209 corriente abajo como se muestra. Pueden utilizarse sistemas automatizados que incluyen un microprocesador y software para leer las mediciones de los dos dispositivos de exploración con el fin de determinar rápidamente y con precisión las concentraciones corriente abajo. Dicho microprocesador puede incorporarse con dicho explorador corriente arriba, el explorador corriente abajo o, en algunas realizaciones, puede combinar ambas estructuras y funcionalidad para calcular el porcentaje de fugas corriente abajo. Como alternativa, en otras realizaciones, pueden hacerse mediciones corriente abajo y después pueden determinarse determinaciones de concentraciones ultra bajas corriente abajo.

Las concentraciones corriente arriba, incluso cuando están en valores ultra bajos, como se especifica en el presente documento, pueden ser tan grandes que puede sobrepasarse un contador de partículas individuales corriente arriba puede. Por tanto, en algunas realizaciones, puede utilizarse una combinación de un explorador fotométrico corriente arriba con un contador de partículas individuales corriente abajo con el fin de calcular la concentración en porcentaje de penetración corriente abajo apropiada del aerosol de exposición. En general, un fotómetro de aerosol corriente arriba con un cabezal 208 de exploración del filtro asociado pueden usarse para determinar concentraciones ultra bajas corriente arriba. Asociado al fotómetro de aerosol corriente arriba y al cabezal 208 de exploración puede haber una boquilla Laskin 202 modificada que genera concentraciones ultra bajas de la PAO de exposición para el ensayo y la certificación del filtro. El generador de boquilla Laskin puede usarse en combinación con un reductor de aerosol

tal como un eliminador de bruma de aceite con una derivación capilar de calibre 18. El generador de aerosol Laskin modificado puede modificarse de manera que el control finito y la salida de las concentraciones de PAO de exposición puedan mantenerse a concentraciones tan bajas como para no afectar sustancialmente a la eficiencia y a la eficacia del medio de filtración 210 HEPA ePTFE representado. Dichas concentraciones incluyen las emisiones controlables de desde aproximadamente 1,0 ug/l hasta aproximadamente 0,01 µg de PAO/l o menos que pueden incluir la determinación de las concentraciones de hasta aproximadamente 0,3 µm<sup>3</sup>/pie cúbico (0,028 metros cúbicos) o aproximadamente 6 millones de partículas por pie cúbico (0,028 metros cúbicos) o menos. Por supuesto, el detector 208 corriente arriba puede ser cualquier tipo de detector de ultra baja concentración capaz de medir con precisión las concentraciones de PAO en el flujo de aire y la cara del filtro corriente arriba de manera que pueda hacerse un cálculo exacto del porcentaje de concentración corriente abajo.

Asociado a la boquilla 202 Laskin modificada y al reductor de aerosol y el detector 208 corriente arriba hay un detector corriente abajo que debe ser capaz de mediciones de tan poco como el 0,01 % de las concentraciones corriente arriba ultra bajas. Por tanto, puede utilizarse un contador 209 de partículas láser de ejemplo con una sonda de exploración de mano rectangular, como un ejemplo de realización, con el fin de escanear las esquinas del filtro y que tenga un tamaño detectable mínimo de partículas de 0,3 µm o inferior y concentraciones y una sonda de exploración de mano rectangular para cumplir con las condiciones de flujo aproximadamente isocinéticas.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede usarse un sistema de flujo a través con flujo de envoltura, multi-LED y/o diodo de láser para la excitación. Dicha electrónica asociada utilizará la dispersión para la detección y debería ser capaz de la detección de tamaños de partículas de hasta 0,1 µm y la concentración de masa de aproximadamente 1 µg/l hasta 0,01 µg/l o menos para el uso de un fotodiodo o detector de partículas individuales. Además, para concentraciones muy bajas, la detección del contador de partículas cercanas puede utilizarse con aerosol en masa a un mínimo de 0,1 µm y más grande (es decir, contador de partículas/fotómetro con la capacidad de medir la penetración del 0,01 % cuando la concentración corriente arriba es de 0,01 ug/l y superior). Como se ha indicado, puede haber un procesador integrado en la interfaz para autocalcular el recuento de partículas en la penetración de los medios de filtración para la determinación de fugas.

Una vez que se calculan las concentraciones corriente arriba y corriente abajo conocidas, puede completarse un cálculo de la tasa de fugas en el que la concentración corriente arriba se divide en la concentración corriente abajo para determinar la tasa de fuga. Los cálculos tan bajos como un valor igual o mayor que concentraciones de exposición corriente abajo del 0,01 % indicarían una fuga dentro de la estructura de filtro o el sello. El cálculo de fugas automatizado puede implementarse conectando electrónicamente el explorador 208 corriente arriba y el explorador 209 corriente abajo de manera que las tasas de fuga que comparan las dos exploraciones puedan determinarse. Dicha conexión electrónica pueden ser líneas de comunicación convencionales entre los dispositivos, líneas de comunicación electrónicas entre un ordenador centralizado que lee los datos de cada dispositivo y proporciona el cálculo de fugas automatizado o un dispositivo de exploración integrado que es capaz de hacer mediciones corriente arriba y corriente abajo interconectadas y que, después de un período de tiempo de exposición especificado, calcula las concentraciones corriente abajo apropiadas y los valores de fuga.

## Ejemplos

Se realizó un ensayo de medición de ejemplo sobre los efectos del ensayo de concentración de PAO ultra baja (< 0,3 mg/m<sup>3</sup> (µg/l)) de filtros de ePTFE. El estudio demostró la equivalencia y la eficacia de los filtros de ePTFE sometidos a ensayo con concentraciones habituales de la industria (10 mg/m<sup>3</sup> (µg/l) o mayor) y concentraciones ultra bajas de PAO para detectar fugas y determinar sus tamaños.

El método de ensayo convencional de usar un fotómetro y una exposición de PAO ≥ 10 mg/m<sup>3</sup> (µg/l) se empleó como un medio para dimensionar defectos creados en un filtro de ePTFE. Los resultados se compararon directamente con un método de ensayo alternativo que estaba compuesto por el uso de un contador de partículas individuales (CPI) con concentraciones de exposición de PAO reducidas ultra bajas (< 0,3 mg/m<sup>3</sup> (µg/l)). El ensayo se realizó mediante la creación de doce defectos en un filtro HEPA de una CFL (campana de flujo laminar). Después, se tomaron datos de ensayo comparativos usando los dos métodos. La construcción del ensayo se muestra en la Figura 13.

Se colocó un dispositivo de posicionamiento de la sonda de muestra que lleva el eje lineal XY frente a la CFL como un medio para eliminar la variación de muestreo debida a la colocación de la sonda. Esta unidad consistía en una base fijada en el suelo, con ejes horizontales y verticales móviles para el posicionamiento exacto de la sonda.

El ejemplo se realizó usando una CFL horizontal de 610 mm x 1220 mm (2 pies x 4 pies) como se muestra y se representa en la Figura 13. Un filtro HEPA utilizado para el estudio era un filtro de ePTFE desvelado en el presente documento clasificado para un flujo nominal de 630 cfm (17,84 m<sup>3</sup>/min) con un índice de eficiencia del 99,95 % en el TPMP (tamaño de partícula más penetrante). La CFL se sometió a ensayo para determinar la velocidad de flujo de aire, las fugas y el flujo unidireccional antes de comenzar el estudio. La determinación de la uniformidad de la exposición al aerosol se consiguió mediante la fabricación y la instalación de una guía de acero inoxidable corriente arriba del filtro. Después, se insertó un tubo de muestreo en la guía y se posicionó de manera que la abertura del

tubo de muestra se situara en el extremo de la guía. Se fijó un conducto flexible (diámetro de 30,5 cm (12 pulg) x 5,5 m (18 pies)) a la entrada de la campana para conseguir una mezcla corriente arriba adecuada.

El equipo de medición y ensayo utilizado para determinar las concentraciones de exposición de aerosol corriente arriba del filtro de ePTFE HEPA ensayo fue un fotómetro TSI 2-G y un contador de partículas láser Lighthouse Solair modelo 3100 en combinación con un dispositivo de dilución de de aerosoles Milholland & Associates modelo 450ADS como se enumera en la tabla a continuación en la **Tabla 1**. La combinación contador de partículas e instrumento de dilución se usó para determinar el número real de partículas de exposición para los ensayos de PAO de nivel ultra bajo (< 0,3 mg/m<sup>3</sup> (µg/l) que corresponde a las condiciones 1 y 2 expuestas en la **Tabla 1**.

Condiciones de estudio

Tres condiciones evaluadas derivaron de una combinación de los tamaños de partícula (0,3 y 0,5 µm), el fotómetro y el equipo de ensayo CPI y las concentraciones de exposición de aerosol seleccionadas (PAO). La siguiente tabla **Tabla 1** define los instrumentos de ensayo, las concentraciones y los tamaños de partícula sometidos a ensayo. Un aerosol de PAO producido por una boquilla Laskin de 38 millones de partículas > 0,3 µm es equivalente a aproximadamente 0,1 mg/m<sup>3</sup> (µg/l).

**TABLA 1**

Método	Condición	Instrumento	Mediciones de exposición reportadas
PAO ultra baja	1	Contador de partículas individuales	~ 20 × 10 <sup>6</sup> partículas ≥ 0,3 µm por ft <sup>3</sup> (30,48 cm <sup>3</sup> ) de PAO
	2	Contador de partículas individuales	~ 7 × 10 <sup>6</sup> partículas ≥ 0,5 µm por ft <sup>3</sup> (30,48 cm <sup>3</sup> ) de PAO
PAO convencional	3	Fotómetro de aerosol	> 11 mg/m <sup>3</sup> (µg/l)

El equipo y los materiales utilizados en este ensayo de muestra incluyeron lo siguiente:

- Contador de partículas individuales
- Generador de aerosol autocontenido portátil
- Poli-alfa-olefina (PAO)
- Fotómetro
- Campana de flujo laminar horizontal 2' × 4'
- Dispositivo de dilución de de aerosol
- Dispositivo de posicionamiento de eje X - Y
- Conducto flexible 12" × 18'
- Multímetro de datos de aire
- Anemómetro ultrasónico manual

En el filtro de ePTFE, se hicieron defectos que consistían en doce agujeros en el medio de ePTFE mediante la inserción de una aguja hipodérmica de calibre 30 en el medio dos veces en cada sitio de defecto. La velocidad frontal promedio de 104 fpm (192 m/seg) se determinó usando el anemómetro ultrasónico. El área frontal del filtro era de 6,52 ft<sup>2</sup> (0,61 m<sup>2</sup>). El flujo volumétrico a través del filtro se calculó que era de 675 cfm (19,11 m<sup>3</sup>/min). La caída de presión a través del filtro se midió que fue de 0,158 " wc (39,36 Pa). Se observó que esto era aproximadamente el 25 % de la caída de presión de un filtro de microvidrio tendido en húmedo comparable (0,58 " wc (144,5 Pa) a 650 cfm (18,406 m<sup>3</sup>/min) operando al 90 % del volumen de flujo de aire de ePTFE.

La mezcla corriente arriba se verificó usando un contador de partículas con concentraciones ultra bajas de PAO como la exposición. Las mediciones se realizaron en seis ubicaciones corriente arriba del filtro ePTFE. Las ubicaciones de las muestras cayeron entre las dos filas en las que se crearon los defectos, lo que es aproximadamente cuatro pulgadas (10,16 cm) por debajo y por encima de la primera y segunda filas respectivamente. La varianza de lectura de la muestra de PAO para las seis ubicaciones fue de menos de aproximadamente el 1 %.

**Tabla 2 - Recuentos de partículas corriente arriba en los puntos de detección de fugas**

Ubicación de la muestra	recuentos/ft <sup>3</sup> (recuentos/30,48 cm <sup>3</sup> )	recuentos/ft <sup>3</sup> (recuentos/30,48 cm <sup>3</sup> )
	partículas de $\geq 0,3$ micrómetros	partículas de $\geq 0,5$ micrómetros
1	37890	11224
2	39732	12038
3	39726	12018
4	39484	11868
5	39624	12114
6	38626	11810

5 El generador de boquilla Laskin de tamaño un cuarto se usó en combinación con un reductor de aerosol (eliminador de bruma de aceite con una derivación capilar de calibre 18) para proporcionar la exposición corriente arriba. Se tomaron muestras de treinta segundos (0,5 ft<sup>3</sup> (0,014 m<sup>3</sup>)) en cada una de las seis ubicaciones y los recuentos por pie cúbico (30,48 cm<sup>3</sup>) se han mostrado anteriormente. La presión diferencial del dispositivo de dilución se midió a 4,89" wc (1218 Pa) que correspondía a un factor de dilución de 966. El generador de boquilla Laskin con el reductor de aerosol crearon una exposición de filtro de aproximadamente 20 millones de partículas a  $\geq 0,3$   $\mu\text{m}$  y aproximadamente 7 millones de partículas a  $\geq 0,5$  micrones por pie cúbico (30,48 cm<sup>3</sup>) de aire. El dimensionamiento se repitió 10 veces para ganar significación estadística.

#### Exposición a PAO ultra baja < 0,3 mg/m<sup>3</sup> ( $\mu\text{g/l}$ ) usando un contador de partículas individuales

##### 15 (Condiciones 1 y 2)

El filtro de ePTFE se expuso a un nivel ultra bajo de PAO en el intervalo de 0,3 mg/m<sup>3</sup> ( $\mu\text{g/l}$ ), como se determinó por el fotómetro. Los tamaños de defectos se midieron en orden, comenzando con el defecto 1 y continuando secuencialmente hasta el defecto 12. Después de completar el dimensionamiento de defectos, se midió una nueva exposición corriente arriba y el dimensionamiento de defectos se repitió para un total de 10 ejecuciones para proporcionar números estadísticamente válidos.

Al principio y al final de cada ejecución se registró la exploración corriente arriba. Al final de la ejecución 8 se observó que la exposición corriente arriba estaba aumentando a un ritmo significativo. Se teorizó que el aumento estaba relacionado con la carga del eliminador de bruma de aceite utilizado para reducir la salida del generador de aerosol. Las ejecuciones 9 y 10 se excluyeron del análisis debido a las concentraciones de exposición que aumentaron abruptamente. Las concentraciones crecientes afectan a la dilución y por tanto los recuentos corriente abajo del contador de partículas, independientemente del material que se está sometiendo a ensayo por lo que se determinó que era un fallo mecánico.

30

#### Exposición a PAO convencional 10,0 mg/m<sup>3</sup> ( $\mu\text{g/l}$ ) usando un fotómetro de aerosol

##### (Condición 3)

35 La tercera condición consistía en la utilización del método aerosol de PAO/fotómetro tradicional para dimensionar los defectos creados en el filtro de ePTFE. El filtro de ePTFE se expuso a aproximadamente 10,7 mg/m<sup>3</sup> ( $\mu\text{g/l}$ ) (corriente arriba promedio de 10 ejecuciones) de PAO usando el generador de boquilla TEC 1,5 Laskin operando a 20 psi (137,90 kPa). Los tamaños de defectos se midieron con un fotómetro en orden, comenzando por el defecto n.º 1 y continuando secuencialmente hasta el defecto n.º 12. Después de completar el dimensionamiento de los 12 defectos, se midió una nueva exposición corriente arriba y se repitió el dimensionamiento de defectos para un total de 10 ejecuciones. El tamaño de defecto medio (más de 10 ejecuciones) se muestra a continuación para cada defecto 1-12.

##### Sumario

45

El rendimiento del ePTFE no se vio afectado durante el ensayo. Los datos mostraron que el filtro de ePTFE no se vio afectado por el ensayo, ya que mantuvo su eficiencia de al menos el 99,99 % y una caída de presión de 0,1578" H<sub>2</sub>O (39,31 Pa). Esto se compara con una eficiencia de captura del 99,99 % y una caída de presión de 0,6" H<sub>2</sub>O (149,5 Pa) a través del filtro de vidrio al 90 % del flujo de aire.

50

Los tamaños promedio de las fugas para las tres condiciones de ensayo se muestran en la Tabla 3 a continuación. Una comparación directa del método de ensayo revela que el contador de partículas en promedio dimensionó el tamaño de las fugas ligeramente más pequeñas que el fotómetro para las condiciones de distribución de tamaño de partícula tanto de  $\geq 0,3$   $\mu\text{m}$  como de  $\geq 0,5$   $\mu\text{m}$ . Se observó que el contador de partículas en promedio dimensionó las fugas ligeramente más grandes que el fotómetro. Para comprender mejor la repetibilidad y la reproducibilidad del equipo de medición y ensayo utilizado en este ejemplo, se realizó una comparación del tamaño de las fugas de

55

cabezal a cabezal usando 10 fotómetros. La misma comparación se realizó más tarde usando 7 contadores de partículas. Los resultados del estudio demostraron que no hubo diferencia estadística entre los tamaños de las fugas obtenidos para la alta concentración convencional y las concentraciones ultra bajas y los métodos de ensayo presentados.

5

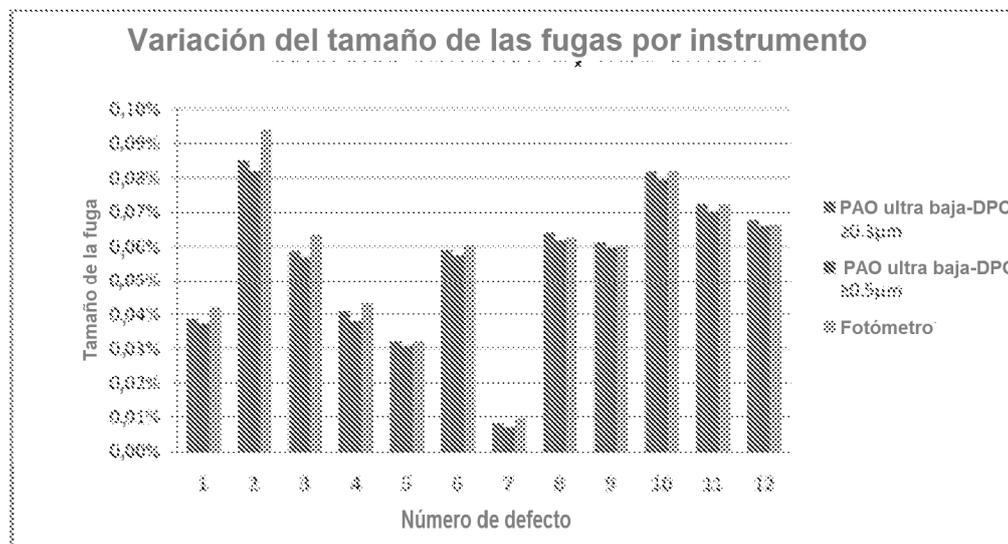


GRÁFICO 3

10 Se observó que el contador de partículas en promedio dimensionó las fugas ligeramente más grandes que el fotómetro. Para comprender mejor la repetibilidad y la reproducibilidad del equipo de medición y de ensayo utilizado en el estudio, se realizó una comparación del tamaño de las fugas de cabezal a cabezal usando 10 fotómetros. La misma comparación se realizó más tarde usando 7 contadores de partículas. Los resultados del estudio demostraron que no hubo diferencia estadística entre los tamaños de las fugas obtenidos para los métodos de concentración

15 tradicional y ultra baja.

Se emplearon dos métodos de ensayo para dimensionar los defectos en un filtro de ePTFE.

20 Exposición a PAO de nivel ultra bajo ( $\sim 0,3 \mu\text{g/l}$ ) con un contador de partículas individuales

Exposición a PAO de nivel convencional ( $\sim 10 \mu\text{g/l}$ ) con un fotómetro.

25 Los resultados indican que los defectos en el filtro de ePTFE pueden dimensionarse con precisión usando exposiciones a PAO de nivel ultra bajo y un contador de partículas. Bajo los métodos de ensayo mencionados anteriormente, las dos opciones de ensayo de CPI (dimensionamiento de defectos de conteos de partículas de  $\geq 0,3 \mu\text{m}$  y  $\geq 0,5 \mu\text{m}$ ) tuvieron un rendimiento adecuado en comparación con el fotómetro.

30 La variación de dimensionamiento de las fugas con un contador de partículas individuales como se establece en el método del presente documento cae dentro de la variación del fotómetro individual sometido a ensayo. Los resultados proporcionan validez a la utilización de concentraciones bajas de PAO y CPI para determinar el tamaño de las fugas en los filtros de ePTFE. Utilizando esta metodología, la carga del filtro llevará 150-300 veces más tiempo sobre la base de los ensayos anteriores.

35 Los artículos indefinidos "un" y "una" como se usan en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, a menos que se indique claramente lo contrario, deben entenderse que significan "al menos uno".

40 La frase "y/o", como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que significa "uno de los dos o ambos" de los elementos unidos de este modo, es decir, elementos que están presentes conjuntamente en algunos casos y presentes disyuntivamente en otros casos. Múltiples elementos enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos unidos de este modo. Pueden estar presentes opcionalmente otros elementos distintos de los elementos identificados específicamente por la cláusula "y/o", ya sea relacionados o no relacionados con los elementos identificados específicamente. Por tanto, como ejemplo no limitante, una referencia a "A y/o B", cuando se usa en conjunción con una expresión de composición abierta tal como "que comprende" puede referirse, en una realización, a A solamente (que incluye opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, a B solamente (que incluye opcionalmente elementos distintos de A); en otra realización más, para ambos A y B (que incluyen opcionalmente otros elementos); etc.

45

Como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que "o" tiene el mismo significado que "y/o" como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, cuando separan elementos de una lista, "o" o "y/o" deberán interpretarse como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero incluyendo también más de uno, de un número o una lista de elementos, y, opcionalmente, elementos no enumerados adicionales. Solamente los términos que indican claramente lo contrario, como "solo uno de" o "exactamente uno de", o, cuando se usa en las reivindicaciones, "que consiste en", se referirán a la inclusión de exactamente un elemento de un número o lista de elementos. En general, el término "o" como se usa en el presente documento deberá interpretarse solamente como una indicación de alternativas exclusivas (es decir, "uno o el otro, pero no ambos") cuando va precedido de términos de exclusividad, tales como "uno de los dos", "uno de", "solo uno de" o "exactamente uno de". "Que consiste esencialmente en", cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado habitual como se usa en el campo de la ley de patentes.

Como se usa en el presente documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que la frase "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, significa al menos un elemento seleccionado entre uno cualquiera o más de los elementos de la lista de elementos, pero sin incluir necesariamente al menos uno de uno y cada uno de los elementos enumerados específicamente dentro de la lista de elementos y sin excluir ninguna combinación de elementos de la lista de elementos. Esta definición también permite que pueda haber presentes opcionalmente elementos distintos de los elementos identificados específicamente dentro de la lista de elementos a los que se refiere la frase "al menos uno", ya sea relacionados o no relacionados con los elementos identificados específicamente. Por tanto, como ejemplo no limitativo, "al menos uno de A y B" (o, de manera equivalente, "al menos uno de A o B", o, de manera equivalente "al menos uno de A y/o B") puede referirse, en una realización, a al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A, sin B presente (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de B); en otra realización, al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B, sin A presente (e incluyendo opcionalmente elementos distintos de A); en otra realización más, a al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A y al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, B (e incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

También debe entenderse que, a menos que se indique claramente lo contrario, en cualquiera de los métodos reivindicados en la presente memoria que incluyen más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente al orden en el que se recitan la etapas o actos del método.

En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, ha de entenderse que todas las frases de transición, tales como "que comprende", "que incluye", "que lleva", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que mantiene", "compuesto de" y similares son de composición abierta, es decir, que significan incluyendo, pero no limitado a. Solo las frases de transición "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" deberán ser frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de la Oficina de Patentes de los EE.UU. de Procedimientos de Examen de Patentes, Sección 2111.03.

## REIVINDICACIONES

1. Una configuración de ensayo de exposición para una instalación farmacéutica in situ de un medio (50) de filtración de ePTFE, que comprende:

5 un medio (50) de filtración plegado que tiene una pluralidad de pliegues (62), en el que dicho medio (50) de filtración plegado está posicionado dentro de una corriente de aire de una unidad de tratamiento de aire en un sistema de tratamiento de la corriente de aire farmacéutico aséptico, incluyendo dicho medio (50) de filtración una malla (30) de soporte corriente arriba y una malla (10) de soporte corriente abajo y una membrana de ePTFE (20) interpuesta entre dicha malla (30) de soporte corriente arriba y dicha malla (10) de soporte corriente abajo; en el que dicha malla (30) de soporte corriente arriba y dicha malla (10) de soporte corriente abajo son de un material de dos componentes y dicha membrana de ePTFE (20) se lamina entre las mismas; un separador de poli-alfa-olefina (51, 56) entre cada uno de dicha pluralidad de pliegues (62) de dicho medio (50) de filtración plegado;

15 un generador de aerosol de bajo volumen corriente arriba combinado con un dispositivo de dilución de aerosol que proporcionan menos de 0,3 µg de aerosol/l de aire y hasta 0,01 µg de aerosol/l de aire y por debajo para concentraciones de aerosoles ultra bajas en dicha corriente de aire de dicha unidad de tratamiento de aire; un explorador (208) corriente arriba para la detección de las concentraciones de aerosol para volúmenes ultrabajos en dicha malla (30) de soporte corriente arriba de dicho medio de filtración (50);

20 un explorador (209) corriente abajo con una sonda de exploración insertado dentro de dicha unidad de tratamiento de aire corriente abajo de dicho medio (50) de filtración plegado y frente a dicha malla (10) de soporte corriente abajo, insertándose dicha sonda de exploración a través de un puerto de acceso en dicha unidad de tratamiento de aire de dicho sistema de tratamiento de la corriente de aire farmacéutico para la detección de las concentraciones de aerosol para volúmenes ultra bajos que pasan a través de dicha malla (30) de soporte corriente abajo de hasta el 0,01 por ciento de las concentraciones de aerosol para volúmenes ultra

25 bajos detectados en dicho explorador (208).

2. La configuración de la reivindicación 1 en la que dicho explorador (209) corriente abajo es operable para detectar las concentraciones de aerosol para volúmenes ultra bajos que pasan a través de dicha malla (10) de soporte corriente abajo tan bajas como 0,000001 µg de aerosol/l de aire.

3. La configuración de la reivindicación 2 en la que dicho explorador (209) corriente abajo es un explorador de partículas individuales.

35 4. La configuración de la reivindicación 1 en la que dicho generador de aerosol de bajo volumen corriente arriba es un generador de boquilla Laskin modificado en combinación con dicho dispositivo de dilución de aerosol que es un eliminador de bruma de aceite que tiene una derivación capilar de calibre 18 creando un factor de dilución de 960.

40 5. La configuración de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente una comunicación eléctrica entre dicho explorador (208) corriente arriba y dicho explorador (209) corriente abajo.

6. La configuración de la reivindicación 5 que incluye adicionalmente un microprocesador en relación de comunicación con ambos dicho explorador (208) corriente arriba y dicho explorador (209) corriente abajo.

45 7. La configuración de la reivindicación 1 en la que dicho medio (50) de filtro plegado es un filtro HEPA.

8. Un método para la instalación y el ensayo de fugas del medio (50) de filtración de ePTFE en un entorno de filtración farmacéutica aséptica, que comprende:

50 la instalación de un medio de filtración (50) que tiene un material (30) de malla unido por hilado corriente arriba y un material (10) de malla unido por hilado corriente abajo; la interposición de una membrana de ePTFE (20) entre dicho material (30) de malla unido por hilado corriente arriba y dicho material (10) de malla unido por hilado corriente abajo; la inyección corriente arriba de dicho medio de filtración (50) de una concentración ultra baja de aerosol a base de aceite por debajo de 0,05 µg de aerosol/l de aire;

55 la dilución de dicho aerosol con un dispositivo de dilución de aerosol a un factor de dilución de entre 750 y 1000; la creación de una concentración de exposición de filtro ultra baja de 700 partículas a más de o igual a 0,3 µm y 250 partículas a más de o igual a 0,5 µm por centímetro cúbico de aire; la medición de una concentración corriente arriba de dicho aerosol a base de aceite en dicho material (30) de malla unido por hilado corriente arriba;

60 permitir que dicho aerosol a base de aceite penetre a través de dicha membrana de ePTFE (20); la medición de una concentración corriente abajo de dicho aerosol a base de aceite mediante la detección de partículas en dicho material (10) de malla unido por hilado corriente abajo a un valor al menos tan bajo como del 0,01 por ciento de dicha concentración corriente arriba en dicho material (30) de malla unido por hilado corriente

65 arriba; el cálculo de una detección de fugas de dicho aerosol a base de aceite.

9. El método para la instalación y el ensayo de fugas del medio (50) de filtración de ePTFE de la reivindicación 8 en el que dicho método comprende adicionalmente la instalación de un explorador (208) corriente arriba para dicha medición de dicha concentración corriente arriba de dicho aerosol a base de aceite en dicho material (30) de malla unido por hilado corriente arriba;
- 5 la instalación de un explorador (209) de partículas corriente abajo para dicha medición de dichas concentraciones corriente abajo de dicho aerosol a base de aceite en dicho material (10) de malla unido por hilado corriente abajo.
10. El método para la instalación y el ensayo de fugas del medio (50) de filtración de ePTFE de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente la transmisión de dichas mediciones de concentración corriente arriba de dicho explorador (208) corriente arriba a un ordenador; la transmisión de dicha concentración corriente abajo de las mediciones de dicho explorador (209) corriente abajo a un ordenador; el cálculo de un porcentaje de fuga de dicho aerosol a base de aceite través de dicho medio (50) de filtración de ePTFE durante un período de tiempo predeterminado.
- 10
- 15 11. El método para la instalación y el ensayo de fugas del medio (50) de filtración de ePTFE de la reivindicación 8 que comprende adicionalmente:
- la instalación de un enlace de comunicación entre un explorador (208) corriente arriba y un explorador (209) corriente abajo;
- 20 la transmisión de dichas mediciones de concentración corriente arriba de dicho explorador (208) corriente arriba a un dispositivo de lectura;
- la transmisión de dichas mediciones de concentración corriente abajo de dicho explorador (209) corriente abajo a dicho dispositivo de lectura;
- 25 el cálculo de un porcentaje de fuga de dicho aerosol a base de aceite a través de dicho medio (50) de ePTFE mediante un procesador;
- la presentación de dicho porcentaje calculado a un usuario.
12. El método para la instalación y el ensayo de fugas del medio (50) de filtración de ePTFE de la reivindicación 8 en el que dicho método comprende adicionalmente la instalación de un explorador (208) fotométrico corriente arriba para la medición de dicha concentración corriente arriba de dicho aerosol a base de aceite en dicho material (30) de malla unido por hilado corriente arriba y la instalación de un explorador (209) de detección de partículas corriente abajo para la medición de dicha concentración corriente abajo de dicho aerosol a base de aceite en dicho material (10) de malla unido por hilado corriente abajo.
- 30

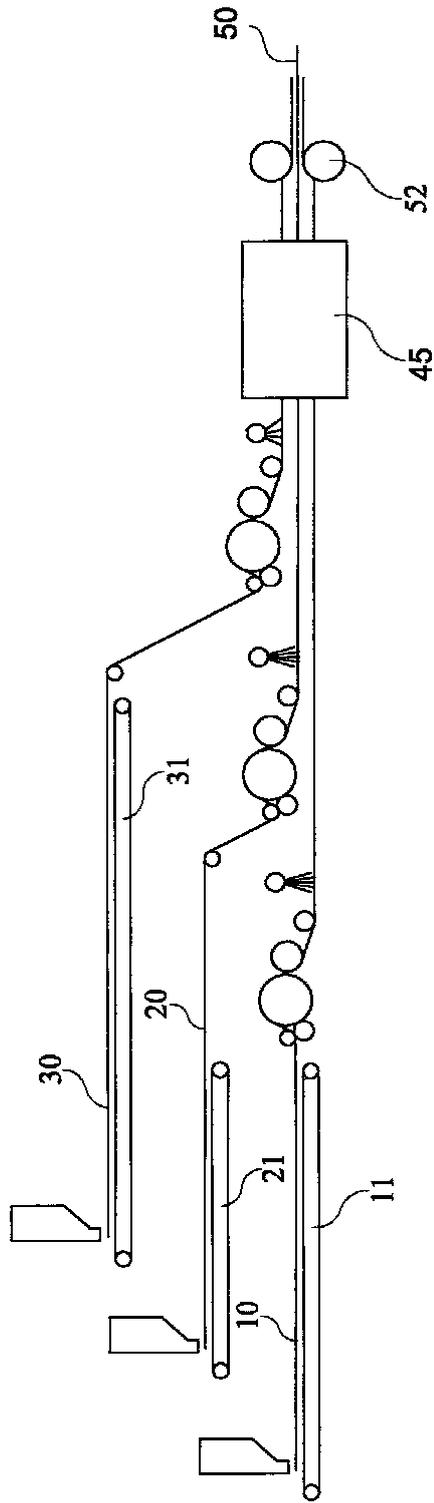


FIG. 1

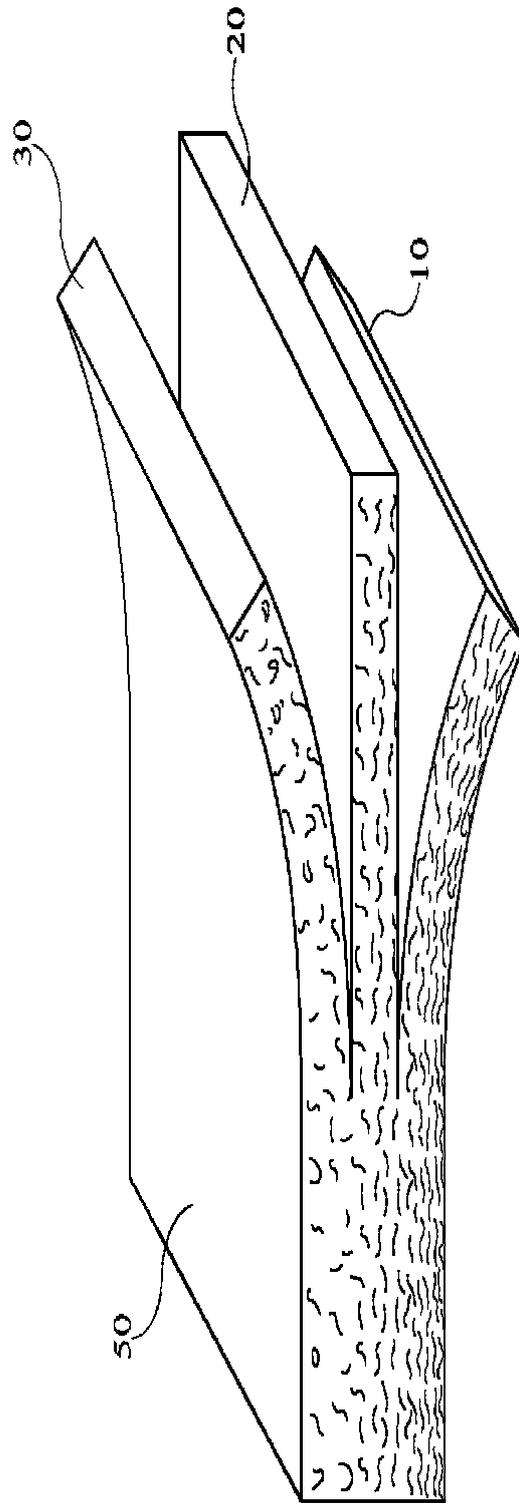


FIG. 2

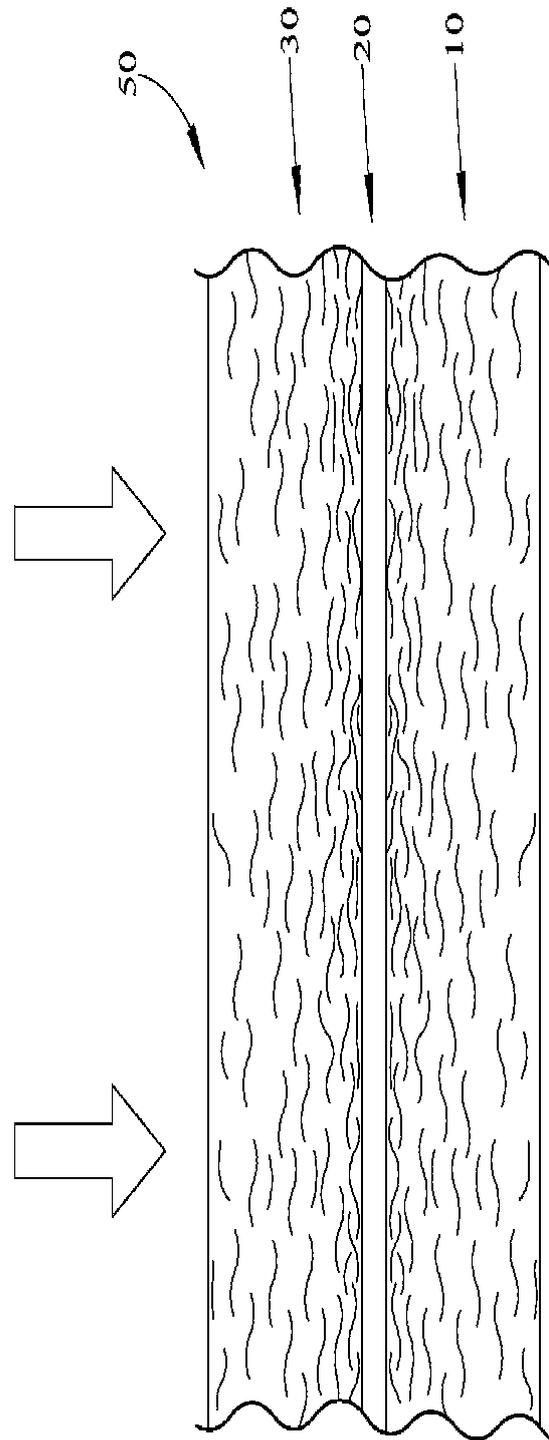


FIG. 3

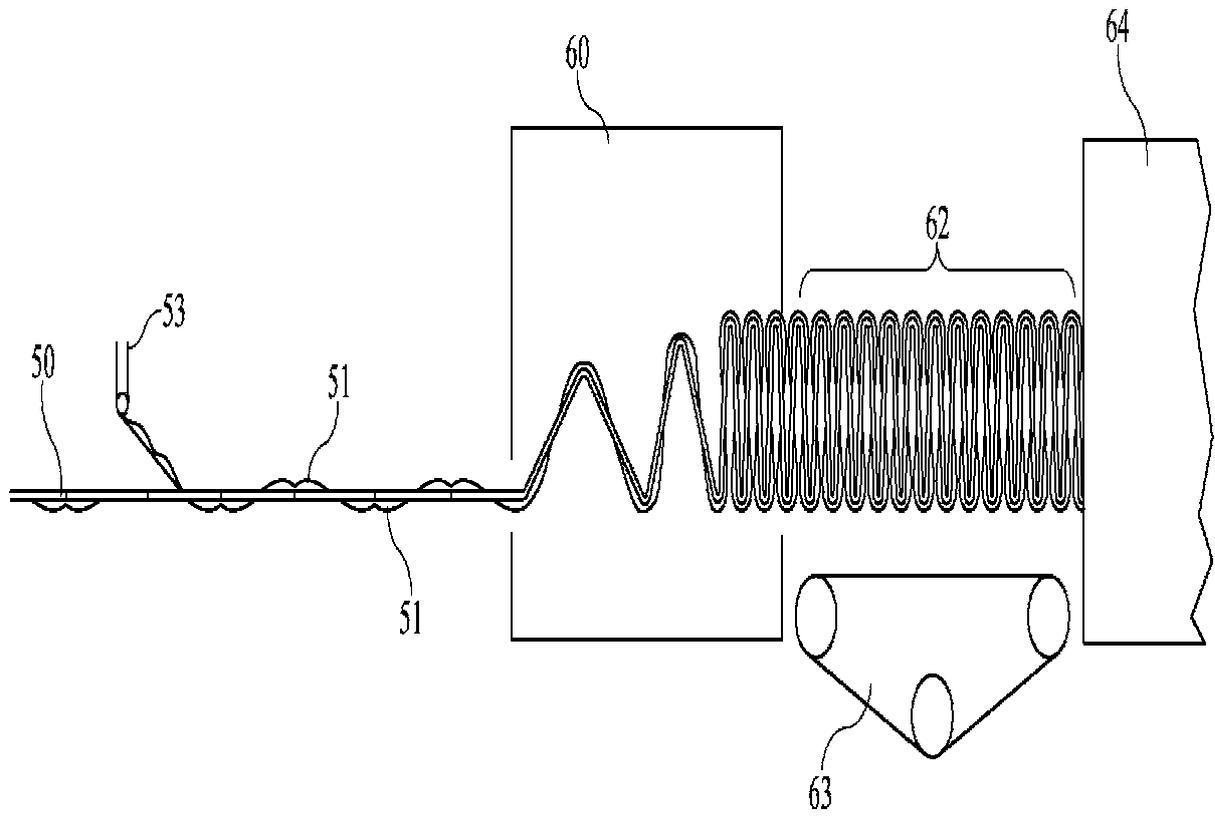


FIG. 4

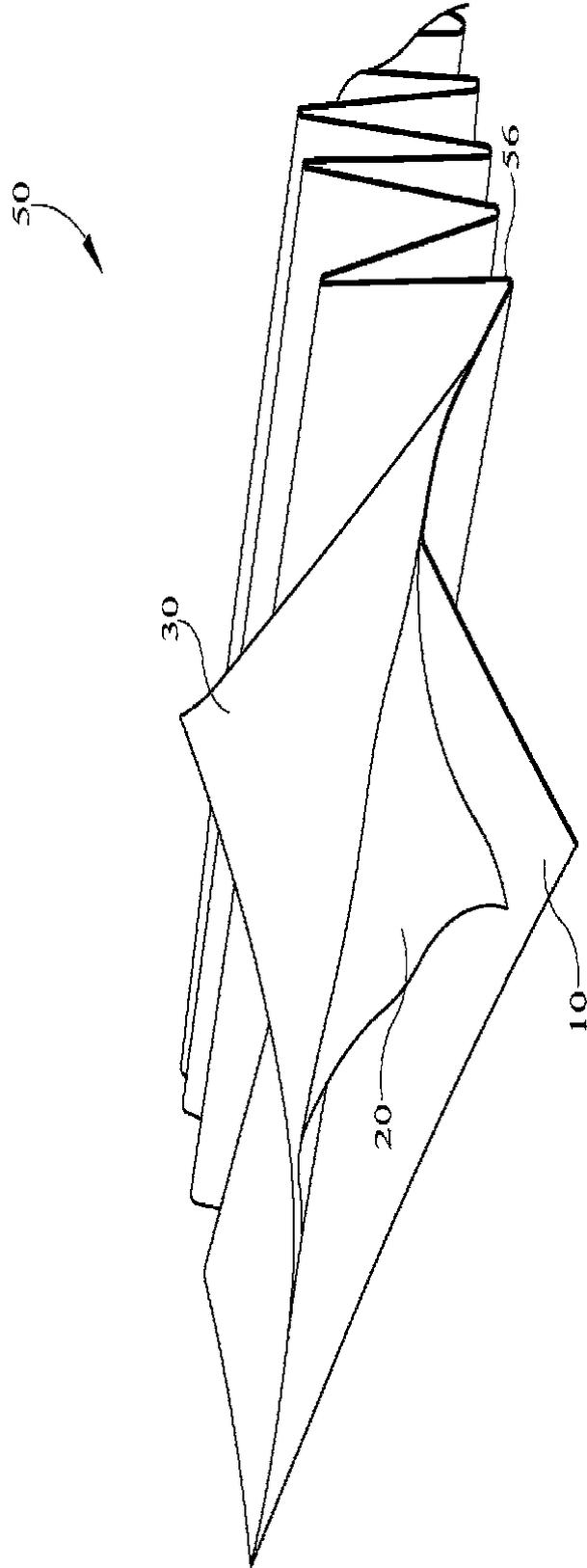


FIG. 5A

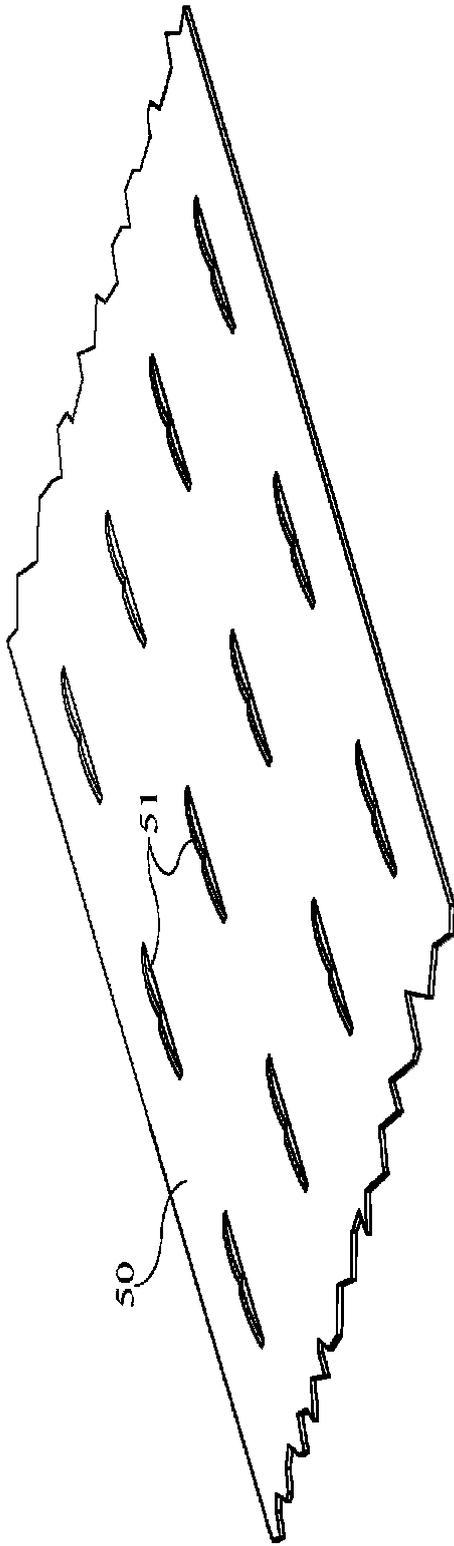


FIG. 5B

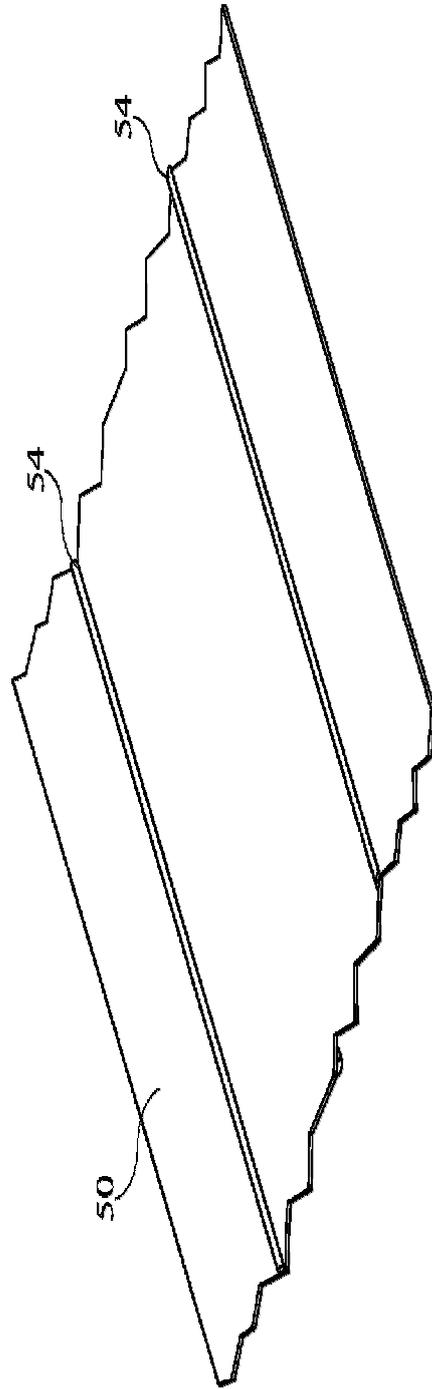


FIG. 5C

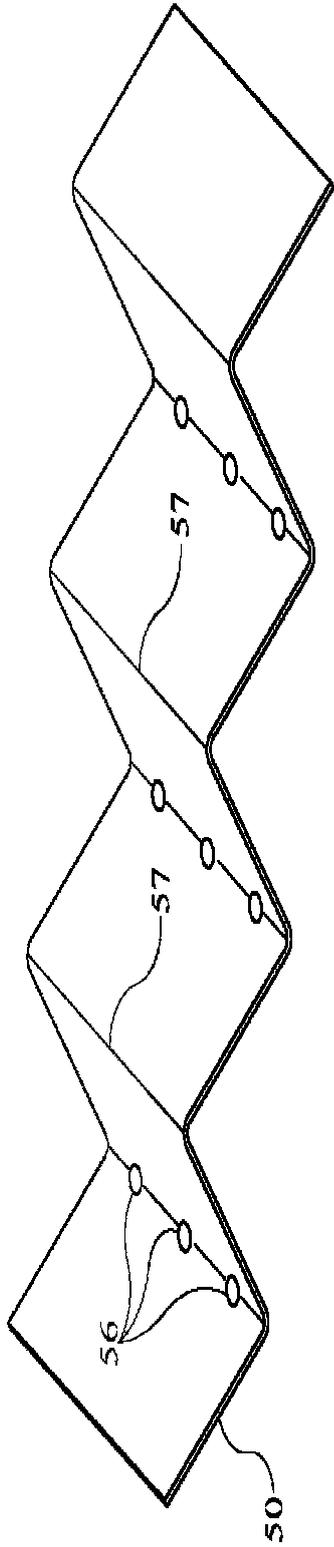


FIG. 6A

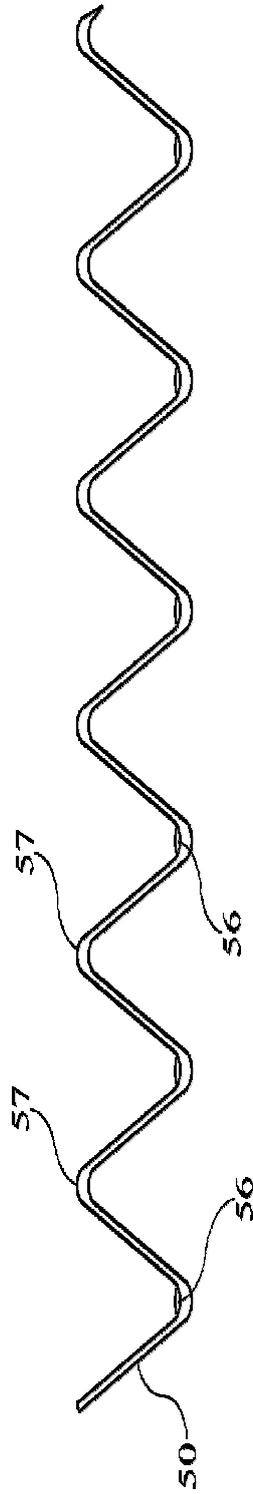


FIG. 6B

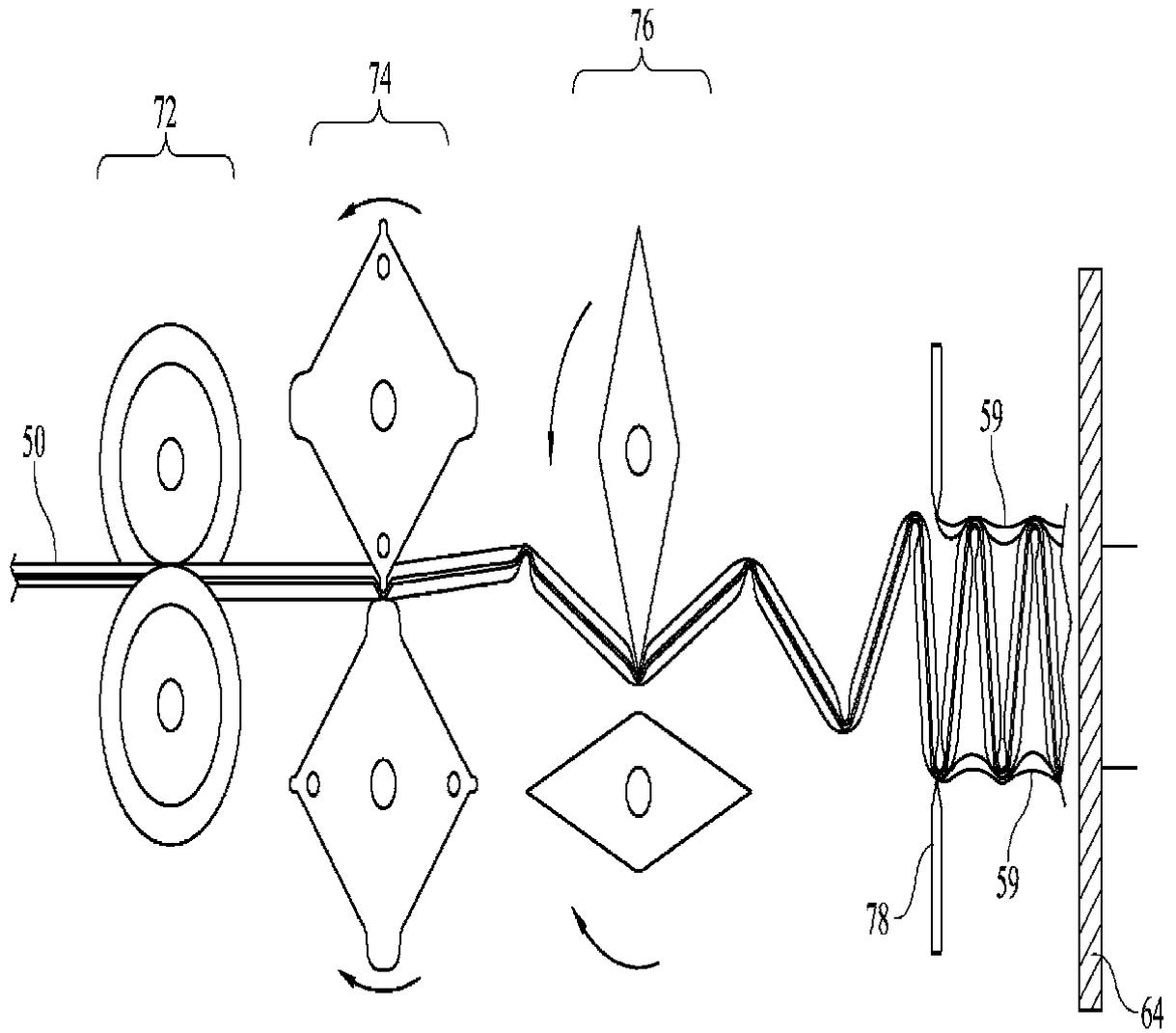


FIG. 7

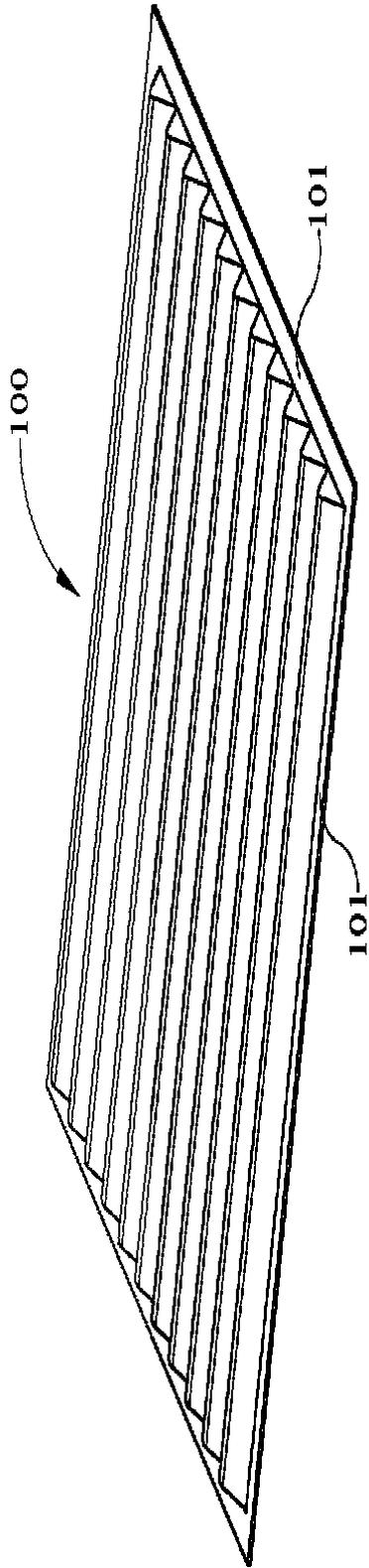


FIG. 8

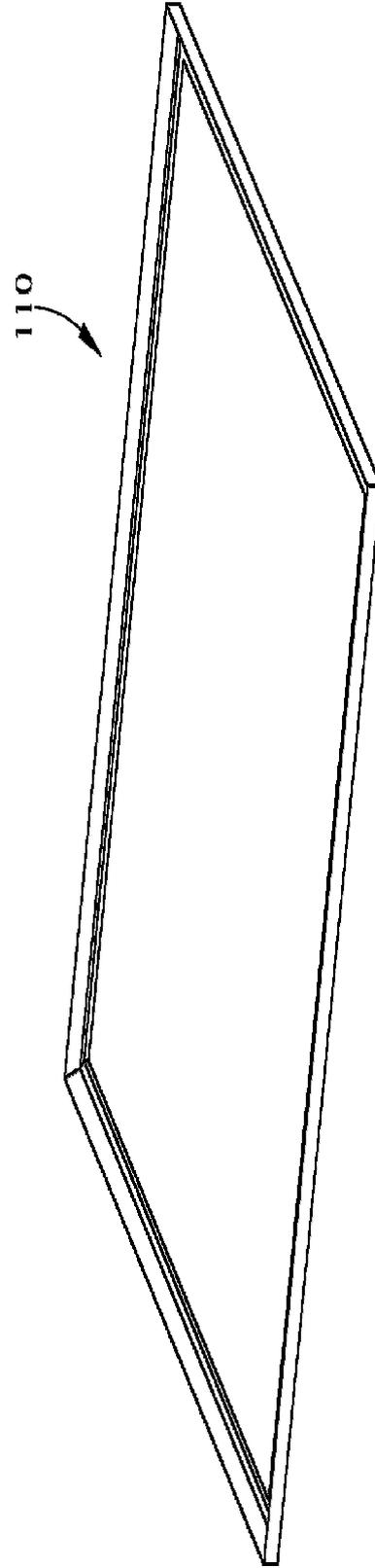


FIG. 9

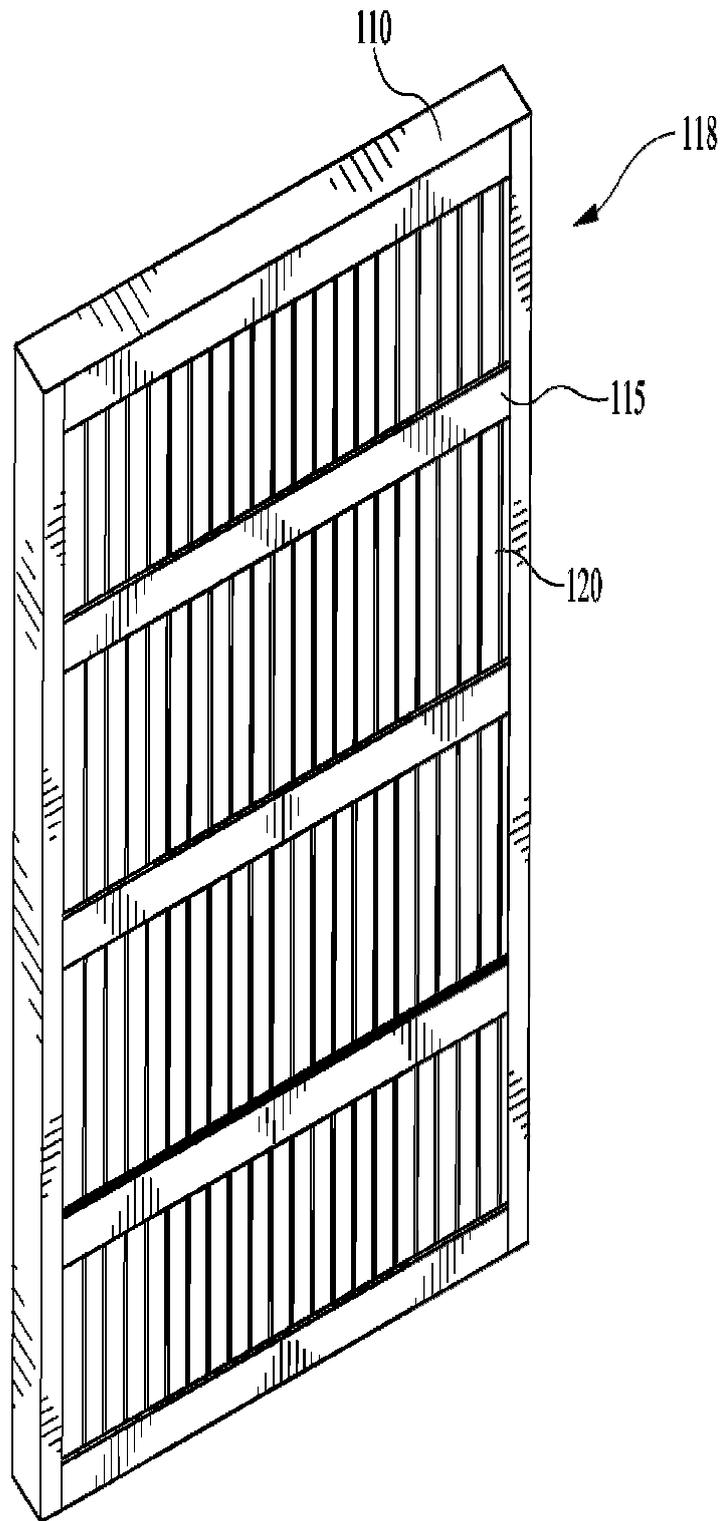


FIG. 10

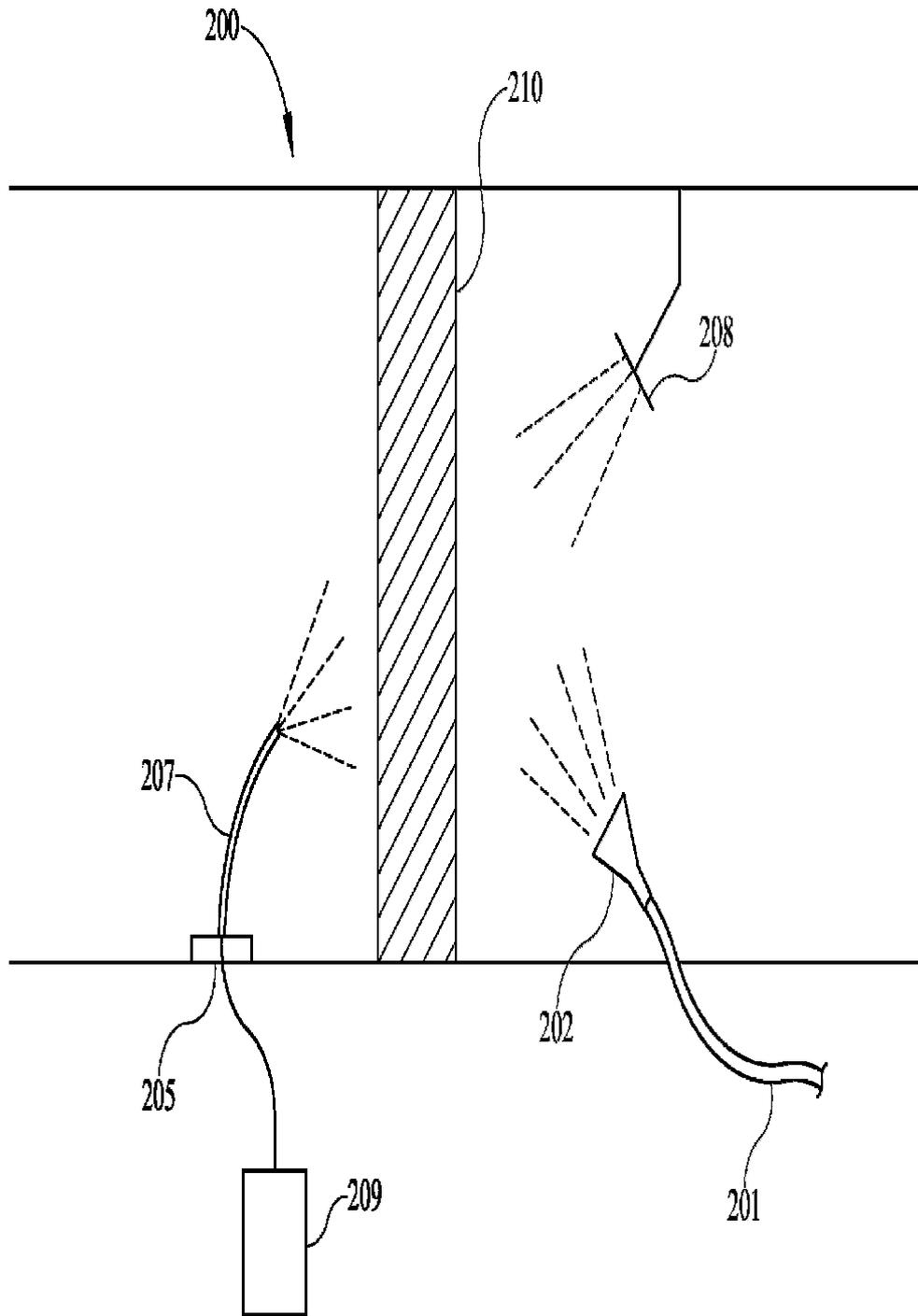


FIG. 11

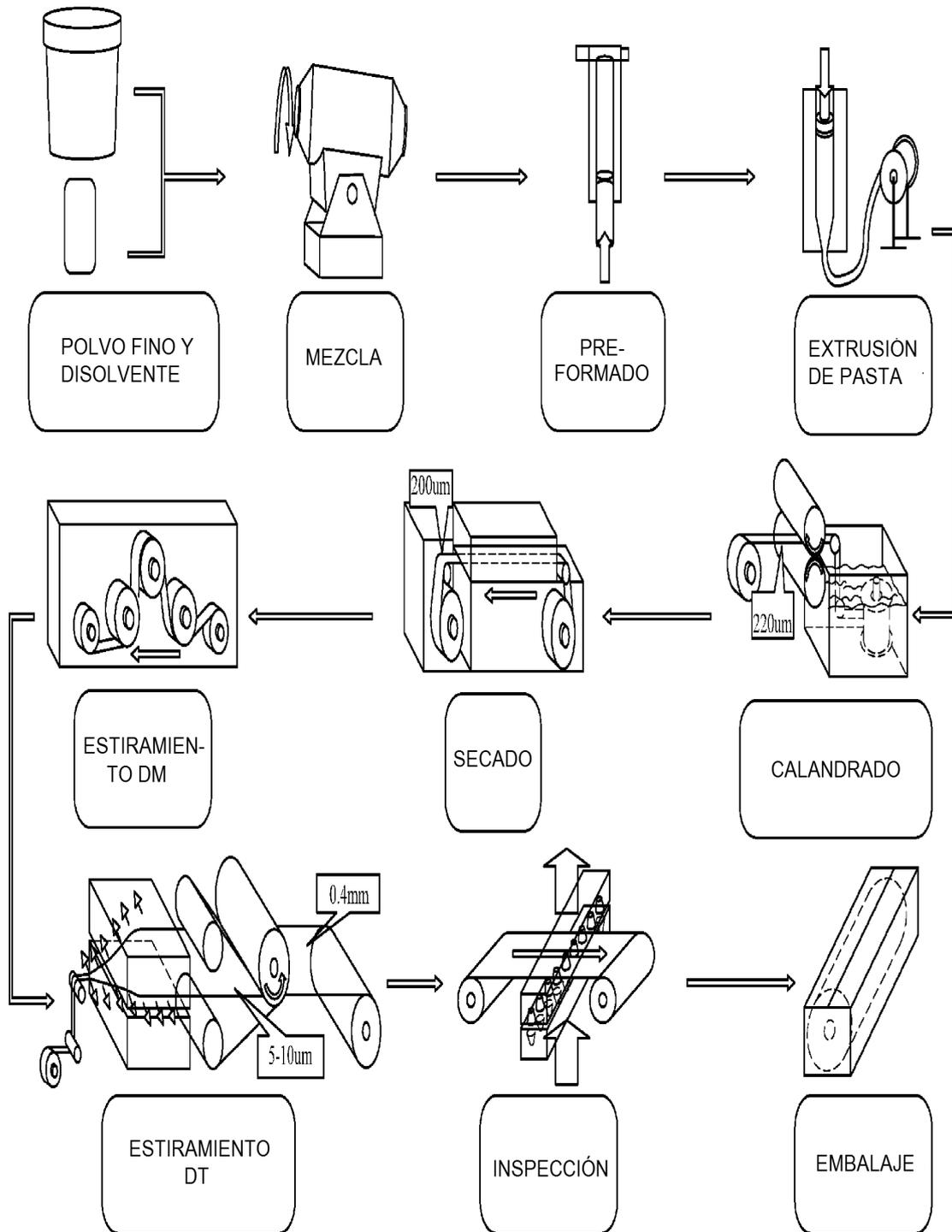


FIG. 12

Configuración del ensayo

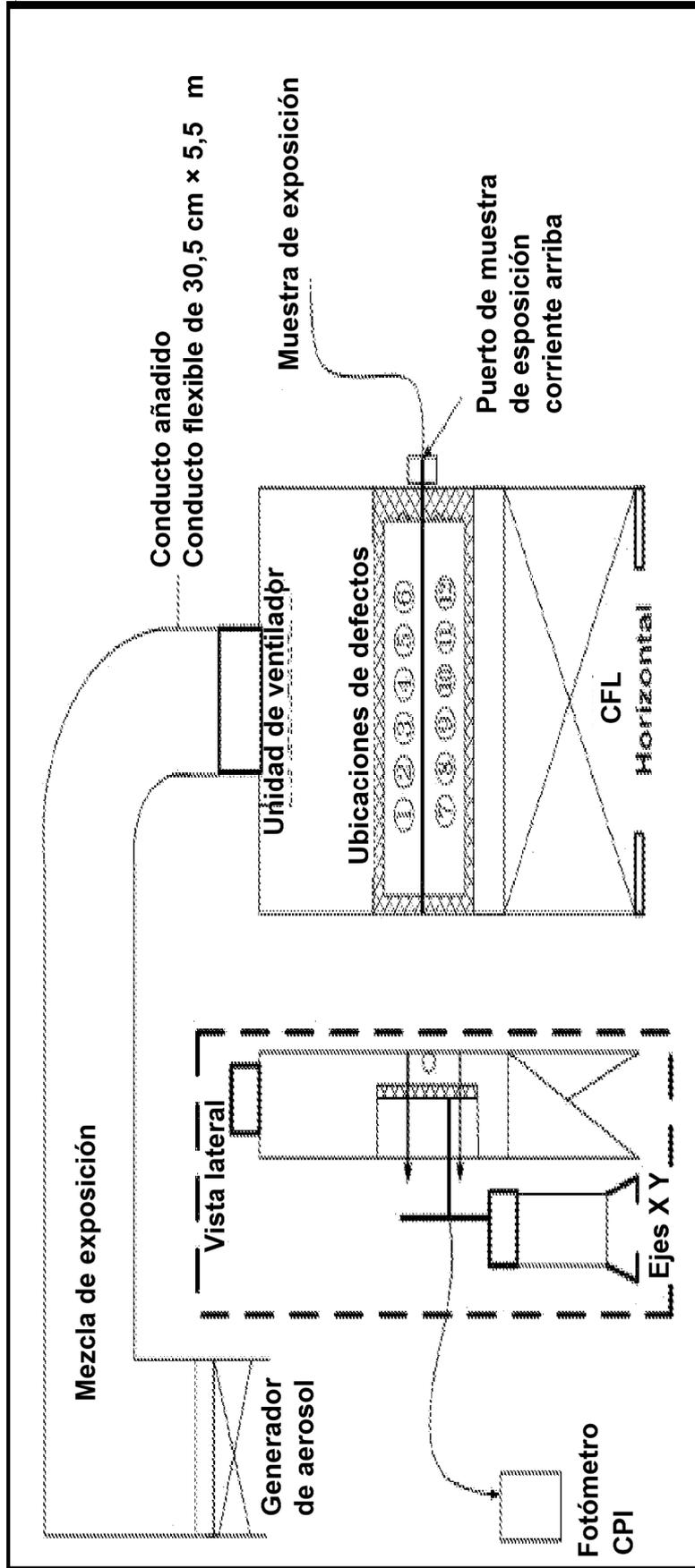


FIG. 13