

Prozessisolatoren für die Pharmafertigung

Der Umgang mit hochaktiven Substanzen in der Pharmaindustrie erfordert spezielle Einrichtungen, hochentwickelte Geräte und Systeme sowie geschulte Bediener. Der folgende Beitrag ist ein Fallbeispiel für eine anpassungsfähige Containment-Lösung im Bereich der Pharmafertigung.

Pharmazeutische Stoffe sind zunehmend wirksam und erfordern zusätzlichen Schutz für die Anwender und die Umwelt. Die festgelegten Arbeitsplatzgrenzwerte (Occupational Exposure Level – OEL) werden infolgedessen immer strenger. Isolatoren bieten einen sehr hohen Bedienerschutz, weil sie eine physikalische Barriere zwischen dem Bediener und dem Herstellungsprozess schaffen. Der ganze Prozess wird komplett geschlossen geführt. Ein weiterer Vorteil von Isolatoren ist die automatisierte Reinigung. Dies ermöglicht ei-

nen schnellen Produktwechsel und verhindert Kreuzkontamination.

Bei sehr hohen Containment-Anforderungen sind Isolatoren die richtige Wahl, vorausgesetzt, dass Systemhersteller über das nötige Expertenwissen verfügen und den Isolator unter Berücksichtigung aller Anforderungen einerseits richtig konzipieren und andererseits, dass die Anwender für den korrekten Einsatz des Gerätes geschult werden. Sind diese Voraussetzungen nicht erfüllt, können auch hier die Risiken nicht beherrscht werden.

Bei der Synthese hochpotenter aktiver pharmazeutischer Wirkstoffe (HPAPIs) ist die Filtration und Trocknung des feuchten Produkts ein wichtiger Prozessschritt. Hier ist der Einsatz eines Isolators mit 100 % Rückgewinnung der teuren HPAPIs und hoher Sicherheit am Arbeitsplatz optimal.

Fallbeispiel: Filtertrockner-Entleerungsisolator

Für ein neues Projekt bei einem weltweit tätigen Unternehmen mit Standort Basel realisierte Dec einen prozessintegrierten

SIEMENS
Ingenuity for life

Eine sichere, effiziente und regelkonforme Arbeitsumgebung
Lösungen für Life Science

Von Reinräumen in der Life Science Industrie über Operationsäle bis hin zu Blutbanken – Siemens ist Ihr Partner, wenn es darum geht, Menschen, Sachwerte und Prozesse sicher und zuverlässig zu schützen. Unsere integrierten Life Science-Lösungen erfüllen alle behördlichen Auflagen, unterstützen Sie bei der Maximierung der Gebäudeeffizienz und helfen Ihnen gleichzeitig, die Betriebskosten zu senken.

www.siemens.ch/pharma



Filtertrockner-Entleerisolator zur Abnahme, Mahlen und Verpacken von pharmazeutischen Wirkstoffen (Bild: Dietrich Engineering Consultants AG)

Filtertrockner-Entladeisolator mit dem Hauptzweck, das Produkt nach dem Filteraustritt zu mahlen und anschliessend in Beutel zu verpacken.

Der Hersteller beabsichtigte eine neue Produktionsstätte für die Markteinführung hochpotenter fester Produkte. Diese neue Mehrzweck-Produktion basiert auf drei 1000-Liter-Reaktoren und einem Filtertrockner. Damit der tiefe Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) von $< 50 \text{ ng/m}^3$ ohne weitere persönliche Schutzausrüstung gewährleistet werden kann, müssen hier alle Prozessschritte geschlossen durchgeführt werden können. Der Kunde suchte daher nach einer geeigneten Lösung für den Austrag aus dem Filtertrockner, integriertes Mahlen sowie Abpacken des Produkts. Die Wirkstoffe sollen mit einer Präzision von $\pm 5 \text{ g}$ in 8kg-Säcke abgefüllt werden können.

Hier kam ein zwei-Kammer-System in Frage, das den folgenden Anforderungen Rechnung tragen sollte:

- Eine sichere Barriere zwischen dem Bediener und dem Wirkstoff bilden, um sowohl den Bediener als auch den Produktschutz zu gewährleisten
 - Die Verarbeitung von hochwirksamen Verbindungen der Kategorie OEB 6 (Occupational Exposure Band) zu erlauben
 - Für den Betrieb in einem ATEX klassifizierten Bereich ausgelegt zu sein
 - Beide Kammern müssen gleichzeitig zugänglich sein, damit das Produkt einfacher gewogen werden kann
 - Mit Stickstoff angereicherte Atmosphäre während der Produktion und der Reinigung
 - Endlosliner-System für das Ausschleusen aus dem Isolator und das Abpacken im Isolator
 - Maximale Produktrückgewinnung durch manuelle Restentfernung aus dem Filtertrockner
 - Eine Präzision von $\pm 5 \text{ g}$ zu erreichen
- Der zweckdienlich konzipierte Isolator erreicht mit einem AGW von $< 50 \text{ ng/m}^3$ bei

zweistündiger Exposition und $< 25 \text{ ng/m}^3$ bei mehr als zwei Stunden Tätigkeit ein sehr hohes Sicherheitsniveau. Das Containment-System basiert auf einem Zwei-Kammer-Isolator, der verwendet wird, um das hohe Containment während der automatisierten Filtertrockner-Entleerung, des Mahlens und Abpackens aufrecht zu erhalten. Um den gleichzeitigen Zugang sowohl auf die obere und die untere Kammer zu ermöglichen, wurden diese entgegengesetzt angeordnet. Der Zugriff auf die obere Kammer erfolgt von vorne, via Bedienerplattform. Das System ist etwas erhöht, damit auch auf die untere Kammer ergonomisch von der Rückseite und auf Bedienerhöhe angepasst, zugegriffen werden kann. Diese Konfiguration ermöglicht den Anwendern den Zugang sowohl in die obere als auch in die untere Kammer während des Abfüllens. Der Wiegeanzeige befindet sich in der oberen Kammer, so dass das Füllgewicht im Liner auf der Wiegeplatte der unteren Kammer dem Bediener gut ersichtlich ist.

Probenahme, Mahl- und Abfüllvorgang

Die Rückplatte der oberen Kammer verbindet die Auslassöffnung des Filtertrockners mit dem Isolator und ermöglicht einen freien Produktstrom mittels SPS-gesteuertem Rührwerk und speziell entworfenem Auswurftrichter. Der Bediener kann das Restprodukt via Handschuheingriffe manuell mit einem Rechenwerkzeug entleeren. Hier können auch Produktproben gezogen werden, die aus dem Isolator via Rapid Transfer Port (RTP) auf der rechten Kammerseite ausgeschleust werden können. Dies ermöglicht auch das sichere Entfernen des Mahlkörpers und sonstiges Einschleusen von Material oder Pulver zum Nachmahlen wenn nötig. Um das gewünschte Sollgewicht zu erreichen, gelangt das getrocknete Produkt zuerst in einen Vorratsbehälter aus dem es manuell über einen Einfülltrichter in die Kegelmühle transferiert wird. Nach dem Mahlvorgang wird das Produkt über ein Sieb in die untere Kammer transferiert und in Endlosliner abgepackt.

TOPAS

Aerosol-Verteil- und Verdünnungssystem zur Reinraumprüfung nach DIN 1946-4



Normgerechte OP-Raum-Prüfung



- ⦿ Aufteilung des Aerosols auf 6 Ausströmer
- ⦿ Langzeitstabile Quellstärke
- ⦿ Zustandsanzeigen für Einhaltung von Verdünnung & Volumenstrom

ADD 536 - Aerosol-Verteil- und Verdünnungssystem

TOPAS GmbH | Oskar-Roeder-Str. 12 | 01237 Dresden | Germany | +49 (351) 216643-0 | www.topas-gmbh.de | office@topas-gmbh.de

TOPAS-GMBH | DE

Die untere Kammer ist über die Produktaustragsschurre direkt mit der oberen Kammer verbunden. Auch bei dieser Kammer erfolgt der Zugang über eine mit vier Handschuheingriffen schwenkbare Visiertür, welche während des Betriebs verriegelt ist.

Der Produktaustrag wird in der unteren Kammer gesammelt, welche mit einem Befüllkopf mit Endlosliner sowie einer, in der Arbeitsfläche eingebauten Wägeplatte ausgestattet ist. Die somit absatzlose Arbeitsfläche erleichtert das Handling der Säcke.

Aufgrund der hohen Containment-Anforderungen wird das Produkt aus der unteren Kammer über einen zusätzlichen Endlos-Liner-Port ausgeschleust. Auch bei der unteren Kammer können via zusätzliche Materialschleuse neue Liner, Werkzeuge, Klemmen und sonstige Materialien sicher ein- und ausgeschleust werden. Der Isolator verfügt über eine speicherprogrammierbare Steuerung mit Touchscreen-Bediengerät, das auf einem Schwenkarm montiert ist. Das System ist so ausgelegt, dass es bei Unterdruck mit Stickstoff in der oberen Kammer und mit einmaliger Durchluft in der unteren Kammer arbeitet. Es beinhaltet eine automatisierte Druckabfallprüfeinrichtung sowie HEPA Filtersysteme, die die Luft filtern, bevor sie an die Umgebungsluft abgegeben wird.

Flexibilität und Mehrzweck

Der Isolator bietet die erforderliche Flexibilität, um Prozessänderungen zu berücksichtigen. Insofern umfasst der Lieferumfang einen Mühlenkörpersersatz, der angebracht werden kann, wenn der Kunde die Mühle nicht verwenden muss, d.h. für einen Filtertrockneraustrag, der kein Mahlen erfordert. Dies ermöglicht zudem, dass die obere Kammer nur für Dispensing verwendet werden kann. Abgepacktes Material kann durch den RTP eingeschleust, neu dosiert und verpackt werden. Die Mühle wird zu einer offenen Rutsche für das Pulver, das in kleinere Mengen verteilt wird.

Einfache Reinigung

Für beide Kammern sind Wash-in-Place (WIP) Systeme vorgesehen, bestehend aus handbetriebenen Pistolen sowie Spritzschläuchen. Mit abgerundeten Ecken und glatten Innenflächen wird die Reinigung zudem erleichtert.

Training und Validierung sind ebenfalls entscheidend. Es ist wichtig zu überprüfen, dass das komplette Prozessdesign ordnungsgemäss funktioniert und dass die Bediener mit dem Prozess vertraut sind, bevor das Produkt tatsächlich hergestellt wird. Dasselbe gilt für entsprechend validierte Reinigungsverfahren, die sicherstellen, dass keine Kreuzkontamination mit der nächsten zu produzierenden Verbindung unter Verwendung der gleichen Anlage zustande kommt.

Mit der erforderlichen Eindämmung von hochpotenten Pharmawirkstoffen ermöglichen Isolatoren höchsten Arbeiterschutz. Darüber hinaus trägt diese Technologie auch dazu bei, die Integrität der Produkte sowie bei der aseptischen Fertigung die Produktsterilität zu erhöhen.

Autorin: Gabriela Mikhael, Leitung Marketing, Dietrich Engineering Consultants AG, Schweiz

Weitere Informationen

Dietrich Engineering Consultants sa
Z.I. Larges Picès A
CH-1024 Ecublens
+41 21 694 20 40
info@dec-group.ch
www.dec-group.net

Reine Verpackungen für reine Produkte

Reinraumverpackungen für:

- Sterilproduktion in der Pharmaindustrie
- Zytostatikaproduzenten und Medizintechnik
- Halbleiterindustrie



KWP Produkthighlights:

-  **Cleanroom-Master®** – die Reinraumverpackung von KWP für höchste Anforderungen der Reinraumproduktion
-  **Staticare®** – antistatische Reinraumfolie zum perfekten Schutz für Produkte der Halbleiterindustrie
-  **Zyto-Sterilset®** ermöglicht Zytostatikaproduzenten das sichere Handling steriler Zytostatikazubereitungen

Besuchen Sie uns auf den Messen:

- Fachpack Nürnberg, 25.–27. September 2018
- Lounges 2019 Karlsruhe, 5.–7. Februar 2019