

Lösungen aus einem Guss

Der Bedarf an Containmentsystemen wächst

Schon seit jeher gilt das Containment von pharmazeutischen Anlagen als schwierige Aufgabe. Neue Wirkstoffe und veränderte gesetzliche Rahmenbedingungen fordern Entwickler und Anwender, die aus den unterschiedlichsten Lösungen auswählen können. Unabhängig davon, welches System zum Einsatz kommt – für den reibungslosen Ablauf ist die Integration in den Gesamtprozess entscheidend.

SABINE MÜHLENKAMP

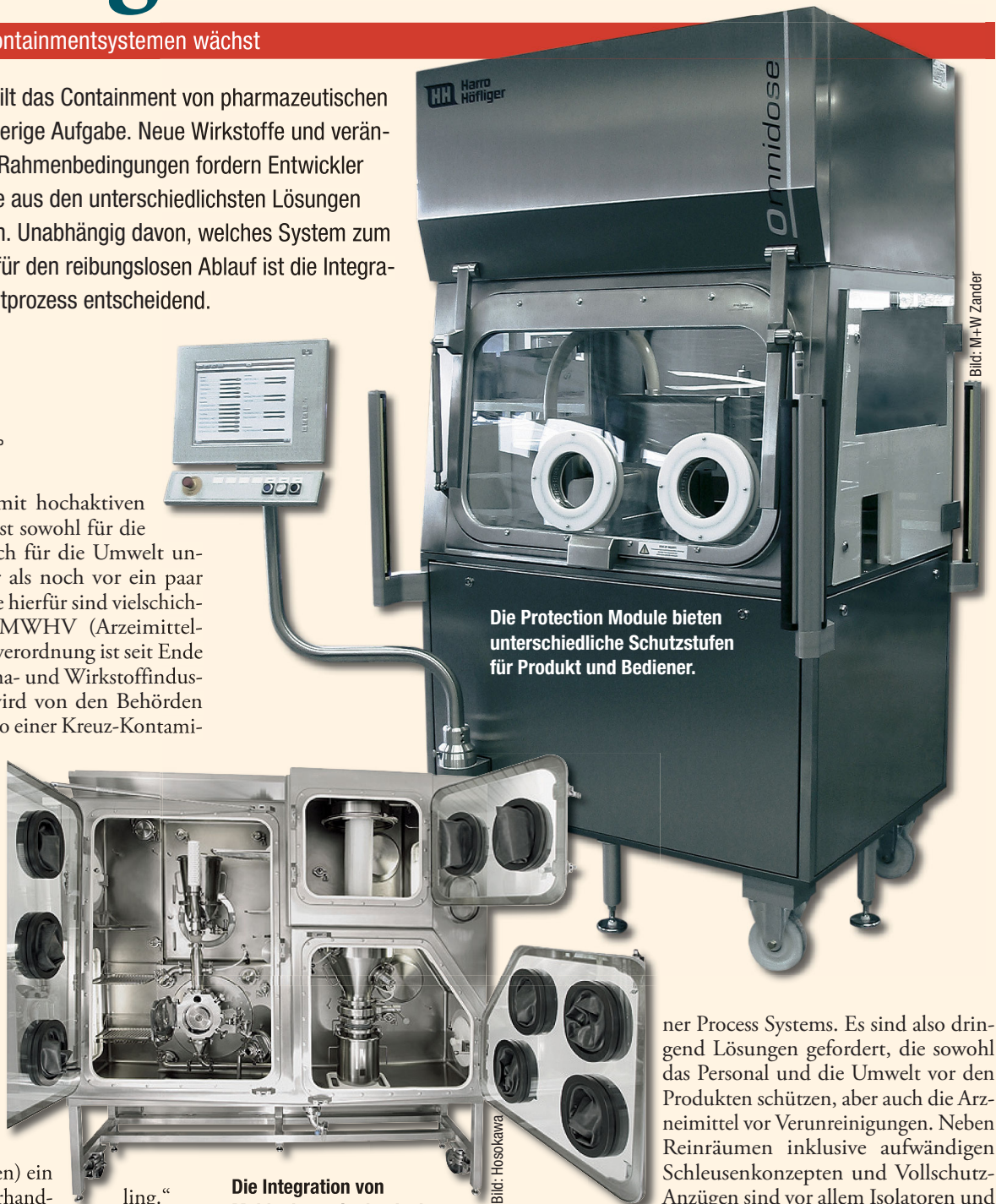
Der Umgang mit hochaktiven Wirkstoffen ist sowohl für die Mitarbeiter als auch für die Umwelt ungleich gefährlicher als noch vor ein paar Jahren. Die Gründe hierfür sind vielschichtig: „Die neue AMWHV (Arzneimittel-Wirkstoff-Herstellverordnung ist seit Ende 2006 für die Pharma- und Wirkstoffindustrie gültig. Hier wird von den Behörden gefordert, das Risiko einer Kreuz-Kontamination auf das Minimum zu reduzieren“, erklärt Richard Denk, Leiter der Pharmasparte der Firma Hecht Anlagenbau. „Seit Ende 2005 ist überdies die neue Gefahrstoffverordnung gültig und diese fordert explizit für CMR-Stoffe (Carcinogen – Mutagenic und Reproduktionstoxischen Stoffen) ein geschlossenes Pulverhand-

ling.“
Zudem sind die Wirkstoffe in modernen pharmazeutischen Produkten inzwischen konzentrierter als früher. „Die Entwicklung in der Wirkstoff/Pharmaindustrie geht in Richtung kleinerer Mengen mit hochpotenten Substanzen, die ein erhöhtes Maß an Containment fordert“, beschreibt Denk die Folgen für den Apparatebau. „Diese hochaktiven Substanzen, können die Gesundheit des Bedieners schädi-

Die Autorin ist redaktionelle Mitarbeiterin bei PharmaTEC.
E-mail-Kontakt: info@muehlenkamp.net

Die Integration von Mahlanlagen in den Isolator erfordert genaue Prozesskenntnisse.

gen. Deshalb sollten die Substanzen ab einem OEL < 10 - 1µg/m³, möglichst in geschlossenen Systemen verarbeitet werden. Wegen der optimalen Reinigbarkeit der Containment Systeme vermeidet man zudem Cross-Kontaminationen“, ergänzt Dirk Collins, zuständig für Isolatoren / Containmentsysteme bei Hermann Wald-



Die Protection Module bieten unterschiedliche Schutzstufen für Produkt und Bediener.

Bild: Hosokawa

ner Process Systems. Es sind also dringend Lösungen gefordert, die sowohl das Personal und die Umwelt vor den Produkten schützen, aber auch die Arzneimittel vor Verunreinigungen. Neben Reinräumen inklusive aufwändigen Schleusenkonzepten und Vollschutz-Anzügen sind vor allem Isolatoren und Containmentlösungen für den innerbetrieblichen Transport, also beim Um- oder Abfüllen, geeignete Mittel.

Genaue Planung nötig

Dabei ist die Entscheidung, mit welchen Mitteln der Schutz ausgeführt werden soll, nicht immer ganz einfach. Die Isolatortechnik erhöht ohne Zweifel das Sterilitätslevel. Aufgrund des kleineren Raumvolumens ist der Aufwand für die Luftaufbereitung und der Ausbaustandard für die Aufstellräume

geringer als im Reinraum. Zu den Nachteilen zählt, dass Isolatoren nicht sehr flexibel sind, da sie spezifisch auf eine Anlage angepasst wurden und eine beträchtliche Investitionssumme erfordern. Generell ist der Aufbau eines Isolators erheblich aufwändiger und dadurch höchst unflexibel. Bei Produktionslinien, die bereits im herkömmlichen Betrieb ständig mit Störungen kämpfen, werden in der Isolator-Ausführung ebenfalls schwer zu beherrschen sein.

Entscheidender Dreh- und Angelpunkt ist die Übergabe in den Isolator. Für das kontaminationsfreie Ein- und Ausschleusen von Gegenständen oder Produkten in einen Isolator haben sich Rapid Transfer Ports bewährt. Das Doppeldeckelprinzip von Waldner gewährleistet etwa, dass sich die beiden Deckel beim Öffnen gegenseitig schützen und so ein absolut kontaminationsfreier Transfer möglich ist. Der Rapid-Transfer-Container (RTC) wird von außen am Isolator angedockt. Das Anheben und Andocken kann mit einem dazugehörigen Hebeseystem geschehen. Der RTC wird automatisch mit dem Doppeldeckel verriegelt und wird dann über einen Handschuh im Inneren des Isolators geöffnet. Nach innen schwenkend wird der Doppeldeckel aufge-

„Die neue Gefahrstoffverordnung gültig fordert explizit für CMR-Stoffe ein geschlossenes Pulverhandling.“

*Richard Denk,
Leiter der Pharmasperte Hecht Anlagenbau*

klappt und so schützen sich die beiden Deckel gegenseitig vor Kontaminationen.

Der Rapid Transfer Port (RTP) von M+W Zander Products wurde in verschiedenen Baugrößen und Durchmessern zur Anpassung an unterschiedliche Transfer-Anforderungen entwickelt. Die Sicherheit des Gesamtsystems beruht auf der Kombination von Alpha- und Beta-Komponenten. Die im Alpha-Teil integrierte Tür lässt sich nur in Verbindung mit einem angedockten Beta-Teil öffnen. Ein Abdocken des Beta-Teils ist wiederum nur nach dem Schließen des Alpha-Teils möglich. Neben verschiedenen standardisierten Lösungen auf der Beta-Seite können kundenspezifische Transfer-Aufgaben umgesetzt werden.

Die Prozesse, die mit Isolatoren realisiert werden sind ganz unterschiedlich und reichen von der Probenahme über Mahlprozesse, Wirbelschichtverfahren bis zur Abfüllung und Verschließung von Vials.



Den Gesamtprozess im Blick

Entscheidend bei der Integration von Prozess-Anlagen in Isolatoren ist der Gesamtprozess. Es gilt daher, die Prozessstufe vor und nach dem Isolator zu betrachten. Eine der großen Herausforderungen bei der Integration von Prozessen in Isolatoren besteht darin, das Gesamtsystem komfortabel bedienbar – also ergonomisch – auszuführen. Diese einfache Aussage stellt die Hersteller von komplexen Systemen vor größte Herausforderungen in Bezug auf das Design der Prozesskomponenten sowie bei der Gestaltung der Isolatoren. „Die Anpassung des Prozesses an die Anforderungen eines Isolators hängt unter anderem von der Größe

und Komplexität der Anlagen, die man integrieren möchte, ab“, führt Collins aus. „Bei großen und schweren Produktmengen müssen unter Umständen Handlingsysteme oder automatische Andocksysteme integriert werden.“ Ob das Zusammenspiel der Komponenten funktioniert, sollte sich bereits im Vorfeld zeigen: „Die Integration der Anlagen wird im Detail in einer Mock up-Studie, also einer Machbarkeitsstudie, anhand eines Modells untersucht“, ergänzt Collins.

Innerbetrieblicher Transport

Zwischen den Arbeitsschritten der Arzneimittelherstellung Einwaage, Mischen, Granulieren, Pressen, Beschichten und Verpacken sind oft innerbetriebliche Transporte notwendig. Die Zwischenprodukte müssen in Gebinde abgefüllt werden, ohne dass

gefährliche Stoffe in die Umgebung gelangen, und ohne Kontamination der Zwischenprodukte. „Containment-Lösungen sind an allen Stellen in einem Unternehmen gefragt, an denen Feststoffe gehandhabt werden“, führt Denk aus. Dies kann im Pharma/Wirkstoffbereich bei der Bemusterung der Eingangsstoffe sein, sowie bei der anschließenden Entleerung oder Befüllung der Feststoffe im Betrieb. Die kritische Schnittstelle liegt dabei häufig beim Übergang von Transportbehälter (Container, Fässer, Säcke oder Big-Bags) auf Prozessanlagen. So wird Pulver heute meistens noch in Fässern transportiert und gelagert. Und das scheinbare einfache Entleeren eines Fasses wird bei hochaktiven Wirkstoffen plötzlich zum komplizierten Unterfangen, vor allem bei nichtrieselfähigem Pulver und Gewichten von mehr als 50 Kilogramm.

„Beim innerbetrieblichen Abfüllen von Feststoffen ist es wichtig, ein geeignetes Containmentsystem zu integrieren, um den Feststoff komplett geschlossen in ein innerbetriebliches Gebinde oder Verpackungsgebilde für den Verkauf abzufüllen“, nennt Denk den entscheidenden Aspekt. „Dies kann mit einem Endloslinersystem oder mit einem Liner-Befüll-System stattfinden. Wichtig ist dabei, ein primäres Containmentsystem zu integrieren, das vom Design so ausgeführt ist, dass kein sekundäres Containment wie zum Beispiel ein kontrollierter Raum nötig wird.“ Unter dem Konzept Proclean bietet Hecht ganz unterschiedliche Ansätze zum Containment. Diese reichen von Schutzfolienkonzepten bis zur Isolator-technologie und berücksichtigen die unterschiedlichen Stufen des Containments. Für einen wirksamen Bedienschutz ist es

NACHGEFRAGT

Auf die Integration kommt es an

Die Isolatorhersteller sind zwar Experten fürs Handling, Umfüllen, Einschleusen, Abfüllen von Produkten, aber das spezielle verfahrenstechnische Know-How für komplexe Mahlanlagen erfordert weitergehende Kenntnisse wie zum Beispiel die Gas-/Luftführung des Mahlprozesses, Dosierung, Produktabscheidung, Sicherheitskonzept und Druckabsicherung. Da die Verantwortung für den Gesamtprozess ein Hersteller übernehmen sollte, der beide Prozesse beherrscht, entwickelt und produziert Hosokawa Alpine integrierte Containmentsysteme für Kunden. Über die Herausforderungen des Containments sprach PharmaTEC mit Dipl.-Ing. (FH) Sylvia Bräunlein, Divisional Manager, Pharma & Food Division bei Hosokawa Alpine, Augsburg.

? Warum beschäftigen Sie sich als Apparatebauer mit Containment-Systemen?

Bräunlein: Unsere Kunden aus der Pharmaindustrie verarbeiten in zunehmendem Maße hochaktive pharmazeutische Wirkstoffe und daraus resultieren steigende Anforderung an Mahlsysteme für diese Produkte. Unsere ersten Erfahrungen mit der Integration von Mahlanlagen in Isolatoren liegen etwa zehn Jahre zurück. Bei der

damaligen Zusammenarbeit mit Herstellern von Containment Systemen zeigte sich schnell, dass die Integration einer Prozessanlage für diese eine große Herausforderung darstellte und die Definition und Abklärung der Schnittstellen extrem komplex ist. Die damaligen Ansätze brachten uns und unseren Kunden keine befriedigenden Lösungen hinsichtlich Ausbeute und Ergonomie, Reinigung und Dekontamination. Daher wurden von uns zunächst die in der Pharma-Industrie gängigen Mühlentypen komplett neu konzipiert, um die Installation in einem Isolator zu ermöglichen und die komfortable Bedienbarkeit zu gewährleisten. Anschließend wurden alle Anlagenkomponenten wie Dosierung, Filter etc. überarbeitet. Um unseren Kunden die vielfach geforderten Komplettlösungen aus einer Hand anbieten zu können, haben wir dann auch das Detail-Engineering und die Herstellung von Isolatoren übernommen. Da das notwendige

Know-how im Hosokawa Konzern bereits vorhanden war, konnte dieser Schritt schnell und reibungslos vollzogen werden.

? Wo liegen die größten Herausforderungen bei der Integration von Prozessen in Isolatoren?

Bräunlein: Die optimale Anpassung der Anlage an die kundenseitigen Randbedingungen, Materialhandling und räumliche Situation ist eine anspruchsvolle Auf-

gabenstellung. Auf den Prozess bezogen ist die größte Herausforderung der optimale Zugschnitt auf Batchgrößen und Bandbreite der Einsatzmengen. Um die Bedienbarkeit einer Mahlanlage zu gewährleisten, müssen Anlagenkomponenten und Isolator konsequent aufeinander zugeschnitten werden, was Standardlösungen praktisch ausschließt. Dies beinhaltet nicht nur die mechanische Integration sondern vor allem auch die Steuerung von Isolator und Prozesstechnik. Nur ein Hersteller von Komplettlösungen mit Expertenwissen auf beiden Gebieten ist in der Lage die Integration voll umfänglich zu realisieren. Das „Multimill“ Konzept (verschiedene Mühlentypen können mit der gleichen Anlagenperipherie und Steuerung betrieben werden), das wir bereits bei vielen Anlagen für die Pharma Industrie verwirklicht haben, wurde in der Zwischenzeit auch für Isolatoranlagen realisiert, was eine weitere Herausforderung darstellte.

? Wann wäre die Entscheidung für einen Reinraum die bessere Alternative?

Bräunlein: Reinräume in Kombination mit direkten Schutzmaßnahmen am Mitarbeiter sind bei relativ niedrigen geforderten OEL Werten im Bereich bis 100 µg/m³ meist die günstigere Lösung. Dies gilt insbesondere auch für vorhandene Systeme oder größere Komponenten, die nicht nachträglich in einen Isolator integriert werden können. Für hochaktive Wirkstoffe mit OEL-Werten von wenigen µg/m³ bis zu ng/m³ stellt der Reinraum keine Alternative dar, sondern ist oftmals der Aufstellungsraum für den Isolator.



Sylvia Bräunlein

besonders wichtig das Produkt dort einzuschließen, wo es hergestellt wird, durchgängig vom ersten Schritt des Prozesses bis zur abschließenden Verpackung. Nicht immer stechen die Schwachpunkte für eine Kontamination gleich ins Auge. „Neben den Anschlussadaptern, an denen der Feststoff in einen Prozess befüllt oder aus einem Prozess entleert wird, muss der ganze Prozess im Bereich Containment betrachtet werden, wie zum Beispiel bei Wellendurchführungen“, beschreibt Denk die kritischen Punkte.

In Fällen, wenn ein Pulver in ein Gerät mit limitiertem Platzangebot (z. B. einen Reaktor, Trockner usw.) befördert werden muss, kommen spezielle Containment-Systeme zum Einsatz. Hier hat beispielweise das Schweizer Unternehmen Dec das DCS – Drum Containment System entwickelt, das in Kombination mit einem Pulverfördersystem-PTS (Powder Transfer System) eingesetzt wird, um Fässer völlig geschlossen zu entleeren und das Pulver sicher und ohne Kontamination direkt in einen Behälter umzuladen. Dafür befindet sich das PTS-

System oberhalb der Anlage. Das System saugt das Pulver aus einer beliebigen Prozessanlage an, wie aus z.B. einen Trockner und entleert es dann in einen Aufgabetrichter. Im Anschluss an den Trichter wird eine konische Siebmühle geschaltet, die das Produkt inline zerkleinert. Danach erfolgt die direkte, absolut kontaminationsfreie Abfüllung in Fässer mit doppeltem Inliner. Dabei wird das Fass an das DCS Drum Containment System angeschlossen.

Darüber hinaus existieren noch weitere Übergabekonzepte, wie etwa Doppelklappensysteme oder Auslaufkegel an Containern. Ein wichtiges Entscheidungskriterium, welche Containment-Lösung geeignet ist, ist die OEL-Einstufung (Operator Exposure Limit/). Wer

Containment-Lösungen anbietet, sollte zudem ein breit gefächertes Programm aufeinander abgestimmter Komponenten inklusive der entsprechenden Automatisierung anbieten. Neben Ports, Schleusen und

Einhausung sind etwa auch Lüftungselemente, Dichtungsmodule, pneumatisch abgedichtete Frontglasscheiben, Schiebetüren oder Handschuhtestgeräte gefragt. Darüber hinaus müssen sowohl Anwender als auch Apparatebauer den Prozess genau hinsichtlich des Produktes, des Anlagentyps und der Automatisierung betrach-

ten, wie Denk abschließen fest hält: „Bei jeder Installation eines Containmentsystems muss eine Risikobetrachtung gemacht werden, um ein geeignetes Containmentssystem zu integrieren.“ ■

Weitere Informationen:
www.process.de



InfoClick

206151

- Containment-Lösungen von Hecht
- Details zum Poder Transfer System PTS
- Pharma-Biotech-Komponenten von M+W Zander
- Containment-Isolatoranwendungen von Waldner Process Systems
- Anwendungen aus dem Bereich Mühlen