

Schutz vor toxischen Stäuben

Prozessintegration in Isolator-Containment-Systeme

Auf dem Weg zur Pille: Bis zur Abpackung des fertigen Arzneimittels durchläuft ein Pharmawirkstoff eine Reihe unterschiedlichster Prozesse. Nach der Synthese und der Trocknung liegt der Wirkstoff dann in pulveriger Form vor – mitunter ein Problem beim Mitarbeiterschutz.



Abb. 1 & 2: Das passende Schleusenkonzept gewährleistet die sichere Prozessintegration des Isolators: Links die Produkteinschleusung über das Doppelklappensystem, rechts die Produktauserschleusung über einen Rapid-Transfer-Port.

Durch die Entwicklung zunehmend aktiver Wirkstoffe sowie der Verschärfung konzerninterner als auch gesetzlicher Bestimmungen zum Mitarbeiterschutz entsteht u. a. die Anforderung, den Mitarbeiter vor der Belastung mit pulverförmigen Wirkstoffen zu schützen. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, wurden in den vergangenen Jahren unterschiedlichste Systeme entwickelt, die entsprechend der Toxizität der Wirkstoffe eine Barriere zwischen Mitarbeiter und Staubexposition schaffen.

Im Folgenden werden Systeme beschrieben, die zum Schutz vor höchst aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um sog. Isolatoren, die eine geschlossene Einhausung um die Prozessbereiche darstellen, bei denen eine Staubbelastung zu erwarten ist.

Die Integration von Prozessen

Bei der Integration von Prozess-Anlagen in Isolatoren werden hohe Anforderungen an das Engineering gestellt. Beim „Maßschneidern“ des Isolators ist dabei auf folgende Punkte besonders zu achten:

- Schleusenkonzept
- Bedienbarkeit (Ergonomie)
- Produktausbeute
- Reinigbarkeit

Rein und raus

Der Isolator muss in den bestehenden Produktfluss eingebunden werden. Es gilt daher, die Prozessstufe vor und nach dem Isolator zu betrachten. Die Art und Form der Anliefer- und Abfüllbinde hat einen entscheidenden Einfluss auf das Schleusenkonzept, da davon abhängt, wie das Produkt von außen an die Prozessanlage gelangt.

Begriffsbestimmung in der „Isolator-Containment-Welt“

Auch bei Diskussionen zum Thema Containment bedient man sich häufig englischer Begriffe und verschiedener Kurzbezeichnungen. Hier daher eine kurze Erläuterung zu den wichtigsten Begriffen aus diesem Beitrag:

Containment-System (Isolator): Unter einem Containment-System oder einem Isolator versteht man ein System, das aufgrund seiner Konzeption und Konstruktion dem Schutz des Mitarbeiters vor dem Kontakt mit aktiven Wirkstoffen dient. Meist wird es durch die Einkapselung der Staubexpositionsstelle verwirklicht. Das Containment-System charakterisiert sich durch eine im Unterdruck betriebene Einhausung.

OEL: Bei der Verarbeitung pulverförmiger Produkte kommt es zwangsläufig zur Dispergierung der Produkt-Partikel in die umgebende Atmosphäre. Die in Bezug auf den Mitarbeiterschutz maximal zulässige Produktkonzentration in der Umgebungsluft wird in Gewicht/Raumluftvolumen angegeben, wobei von einem Mittelwert über acht Stunden/Tag ausgegangen wird. Dieser Grenzwert wird im englischen Sprachgebrauch durch „Occupational Exposure Limit“, kurz: „OEL“, definiert. Das deutsche Äquivalent hierzu ist der sog. „MAK“-Wert, die „Maximale Arbeitsplatzkonzentration“. Anmerkung: Typisch sind mittlere Werte im Bereich $< \mu\text{g}/\text{m}^3$ bis hin zu Werten im Bereich von wenigen Nanogramm/ m^3 . Bezogen auf unterschiedliche OEL-Werte haben die meisten Firmen entsprechende, zugehörige Schutzmaßnahmen definiert, die zur Einhaltung der Grenzkonzentrationen herangezogen werden sollen.

HEPA-Filter (High Efficiency Particulate Air Filter): Der Arbeitsraum des Isolators erfährt einen ständigen Gaswechsel. Beim Verlassen des Isolators muss das Gas in höchstem Maße von Wirkstoffpartikeln gereinigt werden. Dabei finden diese hoch-effektiven HEPA-Filter Einsatz.

RTP-System: Rapid-Transfer-Port-Systeme dienen dem kontaminationsarmen Ein- und Ausschleusen von Produktbinden oder Anlagenkomponenten bei Containment-Systemen. Erst wenn der Behälter ange-dockt und verriegelt ist, lässt sich die Doppeltüre öffnen.

Doppelklappensystem (Split Valve): Ein Doppelklappensystem entspricht im Wesentlichen einem Scheibenventil bestehend aus zwei Tellerhälften: Eine Tellerhälfte als Aktivteil mit Antrieben, die andere als Passivteil. Das Aktivteil wird am stationären Modul angebracht, das Passivteil an mobilen Behältern. Bringt man die beiden Teile zusammen, kann nach der Verriegelung ein kontaminationsarmer Produkt-transfer erfolgen.

WIP (Washing In Place): „WIP“ beschreibt eine Reinigung oder ein Reinigungssystem, mit dem eine Vorreinigung innerhalb des Containment-Systems ausgeführt wird. Einer WIP-Reinigung folgt in aller Regel eine Endreinigung in separaten Räumen.

CIP (Cleaning In Place): „CIP“ beschreibt eine Reinigung oder ein Reinigungssystem, mit dem sowohl Vor- als auch Endreinigung innerhalb des Containment-Systems ausgeführt werden.

Abhängig von der zu verarbeitenden Produktmenge und den zu verwendenden Gebinden oder Behältern wird schließlich ein Konzept zum Ein- und Ausschleusen des Produktes erstellt. Während der Schleusenvorgänge muss dabei das Containment aufrecht erhalten bleiben. Zur Realisierung der Schleusenvorgänge stehen die verschiedensten Technologien und Konzepte zur Verfügung.

Liegt das Produkt in Behältern vor, kann es direkt über ein Doppelklappensystem in den Isolator eingeschleust und eventuell gleich dem Prozess zugeführt werden. Bei Produktgebinden (z. B. PE-Folien oder Al/PE-Behälter) kommen oft Rapid-Transfer-Ports zum Einsatz. Um eine Kontamination in Richtung Andockbehälter zu verhindern, muss eine Staubexposition im Isolator beim Öffnen der Transfertüre vermieden werden.

Soll das Produkt in Plastikgebinden abgepackt werden, sind auch Continuous-Liner-Systeme (Endlos-Schlauch-Systeme) für den Ausschleusvorgang geeignet.

Bei der Wahl des passenden Schleusenkonzeptes ist zu beachten, dass jede Schnittstelle eine potentielle Staubexpositionsquelle darstellt. Das bedeutet: Je höher die Anforderungen an das Containment-System, desto geringer sollte auch die Anzahl der Schnittstellen sein.

Kundenbeispiel aus der Praxis:

Das Produkt soll zunächst über ein Doppelklappensystem kontaminationsarm ($OEL < 3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) aus einem Trockner in mehrere Behälter abgefüllt werden. Dasselbe Doppelklappensystem ist zum Einschleusen des Produktes an der Decke des Isolators angebracht. Der Aktivteil ist am Trockner und am Isolator montiert, der Passivteil an den Behältern.

Erst wenn der Behälter mit dem Passivteil am Aktivteil des Doppelklappensystems ange-dockt und verriegelt ist, lässt sich die Klappe öffnen. Durch das gemeinsame Öffnen der beiden nun verbundenen Tellerhälften (Aktiv- und Passivteil) wird gewährleistet, dass das Produkt zu keinem Zeitpunkt des Umfüllens mit der Umgebung in Berührung kommt und das Containment aufrechterhalten bleibt. Die Aktivklappe ist mit einer Kunststoffhaube umgeben in der ein permanenter Unterdruckschleier erzeugt wird. Dieser Unterdruck sorgt zusätzlich dafür, dass keine Produktpartikel entweichen können und der Mitarbeiter geschützt wird. Das Produkt wird dann auf einer Mahlanlage mikronisiert, im Isolator in Beutel gepackt und über einen Rapid-Transfer-Port ausgeschleust.



Abb. 3 & 4: Das Gesamtsystem muss ergonomisch ausgelegt sein. Hier eine Feinprallmühle (linkes Bild) und ein Dosierer mit Spiralstrahlmühle (rechts) im Isolator-Design.

Einfach und komfortabel

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 und bei der Gestaltung der Isolatoren.

Wichtige Design-Kriterien hierbei sind u.a.:

- Isolator-Design: Der Isolator muss so um den Prozess „gefaltet“ werden, dass alle Komponenten einfach erreichbar und bedienbar sind.
- Unterstützung beim Handling: Die Systeme sind auf komplexe Handhabungen hin zu untersuchen. Für entsprechend schwierige Arbeitsschritte sind Hilfsmittel und Unterstützungen bereitzustellen, so dass eine Bedienung durch eine Person möglich ist.
- Einzelgewichte: Solche Maschinenteile, die zum Betrieb, zur Inspektion oder zur Reinigung montiert oder demontiert werden müssen, sollten ein Gewicht von 10 kg nicht überschreiten, schwierig zu erreichende Teile sollten entsprechend leichter sein. Zu schwere Teile sind über die Handschuheingriffe kaum noch zu handhaben. Gegebenenfalls müssen schwerere Komponenten durch Aufhängungen oder Schwenkarme gehalten werden.
- Elektrische Komponenten: Antriebe, Instrumente und andere elektrische Komponenten sollen aus Hygiene-Gründen möglichst außerhalb des Isolator-Prozessraums liegen.

Generell gilt:

Eine optimale Anlagenergonomie verbessert auch den Personenschutz.

Kundenbeispiel aus der Praxis:

Eine Siebkorbmühle, Dosierschnecke, Strahlmühle, Filterkonus und Wägeplattform sollen in einen Isolator integriert werden. Die Agglomerate im Produkt können auf der Siebkorbmühle aufgebrochen und anschließend mit der Dosierschnecke der Strahlmühle zur Mikronisierung zugeführt werden. Durch pneumatische Förderung wird das Produkt in Richtung Filterkonus transportiert, wo es am Abscheidefilter vom Gasstrom getrennt wird. Dem Abscheidefilter ist ein doppelstufiger HEPA-Filter nachgeschaltet. Das mikronisierte Produkt kann auf der Wägeplattform genau abgewogen werden. Da die konventionelle Konstruktion für Siebkorbmühle und Dosierschnecke für den Isolatorbetrieb nicht geeignet erschien, mussten diese von Grund auf neu konstruiert werden. Die Siebkorbmühle ist nun mit einem Bremsmotor ausgestattet, der die Demontage von Rotor und Siebkorb durch die Handschuh-Eingriffe ermöglicht. Der aus dem Vollen gefertigte Produktbehälter der Dosierschnecke wird über ein Scharnier gehalten und kann nach Demontage der Schneckenwendeln zur Seite geschwenkt werden. Der Filterkonus als größte Anlagenkomponente wird in ein Hebelsystem eingehängt und kann damit mühelos in der Höhe verschoben werden, bevor man ihn mit einer Klammer in seiner Lage fixiert. Mit Ausnahme von Füllstandsmelder und Wägeplattform (jeweils in Edelstahl) liegen sämtliche elektrische Komponenten und Instrumente außerhalb des Isolator-Prozessraumes. Um die Demontage der Anlagenteile zu erleichtern sind Ablagebleche und insbesondere für Klammern und Dichtungen Aufhängestangen vorgesehen.

Jedes Gramm zählt

Der in pulveriger Form vorliegende Wirkstoff hat in der Regel schon die längste Kette der Wertschöpfung durchlaufen. Da die Entwicklung immer höher aktiver Wirkstoffe zudem zur Verkleinerung der Produktmengen führt, steigen die Kosten je Gramm in entsprechendem Maße. Daraus ergibt sich ein weiteres Design-Kriterium für Prozesse innerhalb der Containment-Systeme: Prozesse sollten so gestaltet sein, dass möglichst wenig Produktverlust auftritt.

Bei Mahlprozessen muss man auf folgende Komponenten besonderes Augenmerk legen:

- **Dosierung:** Das Dosierorgan sollte in der Lage sein, möglichst die komplette, eingefüllte Produktmenge in den Mahlprozess zu fördern. Um dies zu erzielen, müssen Spalte minimiert und Vorlagebehälter steil ausgeführt werden. Das Befüllen des Dosierorgans sollte so unterstützt werden, dass möglichst wenig Wirkstoff ausstaut.
- **Mühle:** Die Innengeometrie der Mühle sollte möglichst wenig Toträume zur Anlagerung von Produkt bieten.
- **Produkt-Rohrleitung:** Die Rohrleitungen sollten möglichst kurz und gerade ausgeführt werden, um die Menge an Ablagerungen zu minimieren.
- **Produktfilter:** Zur Erzielung eines guten Abscheideverhaltens und somit optimaler Prozesslaufzeiten sollten die Filterdimensionen und die Filterfläche möglichst groß gewählt werden. Zur Reduzierung von Produktverlusten beziehungsweise zur Erleichterung der Produktrückgewinnung sollten diese jedoch eher kleiner ausfallen. Hierbei ist es demnach notwendig, den entsprechenden Fall genau abzuklären und einen adäquaten Kompromiss zu finden.

Kundenbeispiel aus der Praxis:

Ein Wirkstoff, der in Batches von nur etwa 1 kg vorliegt, soll in einem Isolator vermahlen werden. Da das Produkt sehr teuer ist, soll der Materialrückstand in der gesamten Anlage minimal sein. In der Dosierschnecke werden Materialrückstände durch ein Rührwerk und optimale Innengeometrien minimiert. Die Rohrleitung zwischen Dosierschnecke und Mühle konnte durch einen Versatz in der Isolatorwand sehr steil ausgeführt werden. Um die Materialrückstände in der Mühle zu reduzieren, wurden im Umfang der Mahlkammer Fluidisierungsdüsen angebracht. Diese reinigen mittels eines Gasimpulses nach der Vermahlung die Wandungen ab. Der Auslaufbehälter ist als sog. Bunkeraufsatz realisiert und ist das Bindeglied zwischen Mühle und Abscheidefilter. Durch die Gasumlenkung im Auslaufbehälter kann die Prozessgasmenge reduziert und somit die Oberfläche des Abscheidefilters minimiert werden.



Sauber und schnell

Ein Vorteil der Integration von Prozessen in ein Containment-System besteht darin, dass das kontaminierte Raumvolumen wesentlich reduziert ist. Es wird schließlich nicht ein kompletter Reinraum mit dem dazugehörigen Interieur, sondern „nur“ das Innere einer Blechbox kontaminiert.

Anders als bei frei stehenden Anlagen müssen jedoch die Prozesskomponenten in den Isolatoren entweder endgereinigt oder zumindest soweit vorgereinigt werden, dass ein gefahrloses Öffnen des Isolators möglich ist. Hierfür werden die Isolatoren mit Reinigungssystemen ausgerüstet. Diese Systeme bestehen in aller Regel aus Rohrleitungen, die im Inneren der Isolatoren in Sprühdüsen enden. Außerdem wird in den meisten Fällen eine Sprühpistole verwendet.

Damit das Reinigungsmedium abfließen kann, muss die Möglichkeit einer Selbstentleerung in den Rohrleitungen gegeben sein. Im Isolator werden dazu horizontale Flächen mit leichten Schrägen in Richtung Drainageventil versehen.

Um den Isolator nach der Reinigung zu öffnen, muss dieser eine definierte Reinheitsqualität aufweisen. Der Nachweis dieser Qualität erfolgt in der Regel im trockenen Zustand. Allein daraus ergibt sich bereits die Notwendigkeit, die Trocknungszeit zu reduzieren. Des Weiteren darf der Mitarbeiter auch den Lösungsmitteldämpfen nicht ausgesetzt werden.

In der Trocknungsphase, die der Reinigung folgt, kann demnach viel Zeit verloren gehen. Im Gegensatz zu einer Waschmaschine steht zu meist keine Hitze zur Trocknung zur Verfügung. Zur Optimierung der Trocknung sollten folgende Punkte beachtet werden:

- „Spülen“ des Isolators mit trockenem Stickstoff,

- Verwendung von Ablage und Hängesysteme für das Prozess-Equipment zur Erzeugung möglichst großer, freier Oberflächen,
- Verwendung von leicht flüchtigen Lösemitteln beim letzten Sprühvorgang.

Die sorgfältige Beachtung der o.g. Möglichkeiten hilft, die Reinigungs- und Trocknungszeiten deutlich zu reduzieren und verringert folglich die Stillstandszeiten der Anlagen.

Die Integration komplexer Prozesse in Isolator-Containment-Systeme stellt eine große Herausforderung dar. Hierbei müssen einerseits die Fragen nach Schleusenkonzept, Bedienbarkeit, Produktausbeute und Reinigbarkeit beantwortet werden. Andererseits gilt es eine Vielzahl von Schnittstellen zwischen Prozess und Isolator zu lösen.

Um diese Aufgaben im Sinne der Prozess-Stabilität und der Arbeitssicherheit optimal zu lösen, muss man beide Systeme im Detail kennen und verstehen. Hier kann die Hosokawa Alpine aufgrund der entsprechenden Konzernkompetenzen Komplettsysteme liefern, die den Planungs- und Koordinationsaufwand des Kunden wesentlich reduzieren und einen zuverlässigen Betrieb der Anlage sicherstellen.

KONTAKT

Dipl.-Ing. (FH) Olaf Born
Dipl.-Ing. (FH) Norbert Gebel
Sparte Pharma & Food
Hosokawa Alpine AG, Augsburg
Tel.: 0821/5906-0
Fax: 0821/5906-620
mail@alpine.hosokawa.com
www.hosokawa.com

INFORMATIONEN EASY INFO 000