



1: Isolator mit integrierter Feinprallmühle 315 UPZ

Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Durch die im Konzern verbundenen Unternehmen Hosokawa Alpine, Hosokawa Stott und Hosokawa Vital Air wird die Bandbreite der Prozesstechnik sowie der Reinraum- und Isolatortechnologie abgedeckt und in durchgängige Konzepte umgesetzt. Auf Grund der Erfahrung aus zahlreichen bisher realisierten Projekten konnte eine ständige Weiterentwicklung stattfinden, so dass dem Anwender Komplettlösungen für verfahrenstechnische Containment-Aufgaben zur Verfügung stehen.

Sicher ist sicher

Innovative integrierte Konzepte zur Verarbeitung hochaktiver Pulver

Die Entwicklung hin zu hochaktiven Wirkstoffen in der pharmazeutischen Industrie führt zu immer höheren Anforderungen bei der Verarbeitung dieser Substanzen in Bezug auf Produkt- und Personenschutz.

Herkömmliche Reinraumtechnologie birgt hier verschiedene Nachteile; die Lösung liegt in weiterentwickelten Isolator-Containment-Systemen.

Auf der einen Seite verlangen die zu verarbeitenden Stoffe auf Grund ihrer Wirkkonzentration ein geringstes mögliches Maß an Kontamination, auf der anderen Seite ist es notwendig, die am Produkthandling beteiligten Personen wirkungsvoll und sicher vor dem Kontakt mit den hochaktiven und zum Teil toxischen Produkten zu schützen.

Der Großteil der bisher verarbeiteten Wirkstoffe konnte mit der heute üblichen, in der pharmazeutischen Industrie eingesetzten Reinraumtechnik sicher und GMP-gerecht verarbeitet werden. Zielsetzung dieser Technologie ist, die Umgebungsbedingungen in einem Raum so zu gestalten, dass eine weitestgehend partikelarme und konditionierte Prozessumgebung geschaffen wird und gegebe-

nenfalls auch ein keimfreies Verarbeiten ermöglicht wird.

Herkömmliche Reinräume bergen Nachteile

Um dieses Ziel zu erreichen, muss sowohl das Interieur der Räume als auch die Prozessanlage so gestaltet werden, dass keine Partikelabgabe in den Raum stattfindet.

Autoren: O. Born, S. Bräunlein, Hosokawa Alpine

det und eine problemlose und effektive Reinigung gewährleistet werden kann. Um ein Einbringen von Partikeln beim Betreten der Reinräume zu verhindern, sind aufwändige Schleusensysteme notwendig, die sicherstellen, dass – ausgehend vom Reinraum – ein Druckgefälle in Richtung der „unreinen“ Außenbereiche herrscht. Darüber hinaus müssen die Reinräume über ein Lüftungssystem verfügen, das eventuell vorhandene Partikel in einer möglichst laminaren Luftströmung in Richtung Filteranlage abtransportiert. Der Mensch selbst, der in dieser Umgebung arbeitet, stellt eine Verunreinigungsquelle durch Partikel dar und muss aber gleichzeitig auch vor den Wirkstoffen geschützt werden. Aus diesem Grund ist das Tragen von Schutzkleidung in Reinräumen unumgänglich. Dies kann von typischer Pharmabekleidung über belüftete Helme mit Schutzfiltern bis hin zu Vollschutzanzügen, die mit Frischluft versorgt sind, reichen.

Die Installation eines verfahrenstechnischen Prozesses im Reinraum erfordert

sowohl beim Produkthandling als auch bei der Bedienung und der Reinigung von Prozessanlagen eine Vielzahl an Handlungsabläufen, die aus verschiedenen Positionen heraus durchgeführt werden müssen. Auf Grund der notwendigen Schutzkleidung ist das Durchführen der erforderlichen Arbeiten äußerst mühsam und sehr zeitaufwändig.

Die Reinraumtechnologie birgt also bei der Verarbeitung von Pulvern eine Reihe von verschiedenen Nachteilen in sich, wie etwa

- sehr großes zu kontrollierendes Raumvolumen;
- aufwändiges, teures Lüftungssystem (unter Berücksichtigung des Rauminterieurs);
- aufwändiges Schleusensystem;



2: Isolator mit integrierter Sichtermühle 70 ZPS

- teure, meist wenig ergonomische Schutzkleidung;
- Kontaminationsrisiko der Mitarbeiter. Deutlich wird dies, wenn man sichere Betriebsabläufe für die Verarbeitung von nachrückenden hochaktiven Wirkstoffen



3: Endmontage eines Isolators mit integrierter Multiprozessanlage zum Feinmahlen und Sichten

ausarbeiten muss und dabei an die Grenzen dieser Technologie stößt. Die Technologie hängt stark von der erlaubten Arbeitsplatz-Grenzkonzentration (Occupational Exposure Levels, kurz OEL) des zu verarbeitenden Materials und dem Expositionsrisiko für den Bediener ab.

Bis zu einem OEL-Wert von rund $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kann durch geeignete Luftführung ein ausreichender Schutz erreicht

werden. Darunter muss eine eindeutige Trennung zwischen Bediener und Prozess gewährleistet sein. Diese Trennung wurde bis jetzt beispielsweise in der Nuklearindustrie wie auch beim Abfüllen von sterilen Darreichungsformen durch den Einsatz von „Handschuhkästen“ oder Isolatoren erreicht.

Isolatoren für kritische Prozessstellen

Um die Anforderungen einer komplett geschlossenen Prozessführung mit einem garantierten OEL-Wert $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu realisieren, wurden die am Markt vorhandenen Technologien im Bereich der Isolator-Containment-Systeme weiterentwickelt. Es handelt sich hierbei um eine Anordnung von im Unterdruck betriebenen Isolatoren, die die kritischen Stellen des Prozesses umgeben. Über Handschuhgriffe werden dann die nicht sinnvoll automatisierbaren Arbeitsschritte durchgeführt. Das kann beispielsweise das Befüllen von Gebinden, das Wechseln von Werkzeugen an Prozessmaschinen, aber auch die Inspektion oder Reinigung von Apparaten sein.

Dabei können je nach Anforderung unterschiedliche Isolator-Konzepte realisiert werden:

- High-end-Isolatoren aus Edelstahl mit Fenstern aus Sicherheitsglas, Safechange-Filtern, Alpha-Beta-Transfersystemen und CIP-Reinigungsmöglichkeit;

- Isolatoren aus Acrylglas mit einfachen Filter- und Transfersystemen;
- Isolatoren mit elastischer Kunststoffhaut (Isolatorzelt) und Endlosschlauch-Transfersystem.

Ausgehend von den heutigen Planungsszenarien müssen Materialfluss und Anordnung der Prozessanlagen komplett neu überdacht werden. Dabei wird die Integration der einzelnen Komponenten in die Isolatoren bereits in der frühesten Planungsphase geprüft und sicher gestellt, dass jeder notwendige Arbeits- und Bedienvorgang durch die vorhandenen Handschuhöffnungen durchgeführt werden kann. Um diese Bedienbarkeit zu gewährleisten, werden von den einzelnen Komponenten, die im Isolator installiert werden sollen, Modelle angefertigt und in der geplanten Weise innerhalb eines Isolatormodells angeordnet. Die anschließende Ausführung eines sogenannten „Mock Ups“, die Bedienung der Maschinenmodelle innerhalb des Isolatormodells, gibt dann Aufschluss über die korrekte Position der Handschuhgriffe. Dabei steht nicht nur die Bedienung der Maschine oder Anlage im Vordergrund, sondern auch Reinigung, Inspektion und Wartung.

Komplettlösung vermeidet Schnittstellenproblem

Für den Anwender stellt sich in der Praxis häufig das Problem, dass die verschiedenen Systeme, wie beispielsweise Isolatorsystem oder Prozesssystem, von verschiedenen Herstellern bezogen werden müssen. Hierbei ergibt sich die Problematik der Schnittstellendefinition und -koordination. Dabei ist das Design der verfügbaren pharmagerechten Prozesskomponenten nur eingeschränkt isolator-tauglich. Aus diesem Grund sind Komplettlösungen aus einer Hand sinnvoll. Dies beinhaltet eine Reihe von Apparaten und Maschinen für Teilaufgaben wie Einfüllen/Umfüllen, Probenahme, Desagglomerieren, Dosieren, Sieben, Zerkleinern/Mikronisieren, Mischen, Sichten, Kompaktieren sowie Abfüllen.
Powtech Halle 7/437

Kompakt

Isolator-Containment-Systeme

Die Verarbeitung von hochaktiven Wirkstoffen in der pharmazeutischen Industrie führt zu immer höheren Anforderungen in Bezug auf Produkt- und Personenschutz. Herkömmliche Reinraumtechnologie ist auf Grund verschiedener Nachteile nur bedingt geeignet. Durch den Einsatz von Isolator-Containment-Systemen

- verringert sich das zu kontrollierende Volumen;
- wird ein wesentlich kleineres Lüftungssystem ausreichend;
- kann auf bestehende Transfersysteme zum Ein- und Ausschleusen von Produkten und / oder Werkzeugen zurückgegriffen werden;
- kann auf Schutzkleidung des Personals verzichtet werden.