

HPAPI-Handlings- und Verpackungsanlagen

Anforderungen an Personenschutz und GMP

Martin Glättli • SKAN AG, Allschwil (Schweiz)

Korrespondenz: Martin Glättli, Sales Engineer Containment, SKAN AG, Binningerstrasse 116, CH-4123 Allschwil (Schweiz);
e-mail: martin.glaettli@skan.ch

Zusammenfassung

Um im Anlagenbau von pharmazeutischen Produktionsanlagen den Spagat zwischen Health, Safety and Environment (HSE) und Good Manufacturing Practice (GMP) zu meistern, ist ein Umdenken in Richtung integriertes Anlagendesign notwendig. Dies erfordert passende Lösungen vor allem im Bereich der Schnittstellen zu einem Prozess, welcher innerhalb eines Containment-Bereichs ablaufen soll – besonders bei Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs). Die Bestrebungen gehen in Richtung einer Standardisierung solcher Schnittstellen, was ein schnelleres Anlagendesign ermöglichen soll.

Neue Anforderungen der EMA an GMP bei der Handhabung von HPAPI in Shared Facilities

Seit dem 01.06.2015 ist die Guideline der European Medicines Agency (EMA) mit dem Titel „Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities“ in Kraft. Diese Guideline ist gültig für die Arzneimittel, die Anlagen und für alle Wirkstoffe, welche in Räumlichkeiten produziert werden, in welchen zusätzlich auch andere Produkte oder Wirkstoffe hergestellt werden können.

Sie berücksichtigt die Änderungen zur Vermeidung von Kreuzkontamination und beschäftigt sich mit dem Thema der Grenzwertfindung. Sie basiert auf dem wissenschaftlichen und risikobasierten Ansatz zur Festlegung der Expositionsgrenzen von Produkten (Permitted Daily Exposure, PDE). PDE ist die maximal zulässige Tagesdosis, bei der es nahezu ausgeschlossen ist, dass sie einen gegengesetzten Effekt verursacht, wenn

ein Individuum einer geringeren oder ebenso großen Dosis über sein ganzes Leben hinweg ausgesetzt wird.

Bislang beschränkte sich die Vorgabe von regulatorischer Seite auf hochgefährliche Substanzen (Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients, HPAPIs), deren Herstellung auf Grund des hohen Risikos entweder in Dedicated Facilities oder zumindest in abgegrenzten Bereichen erfolgen sollte. Für andere aktive Substanzen – etwa Wirkstoffe, aber auch Hilfsstoffe wie Farbstoffe oder Reinigungssubstanzen – hieß es: Grenzwerte ermitteln!

Erhöhte Anforderungen in puncto GMP und Reinigung

Diese neue EMA-Richtlinie ist auch in Bezug auf die Verpackung von hochaktiven Tabletten, Kapseln oder auch Parenteralia in Vials (in flüssiger Form oder gefriergetrocknet) sowie in Spritzen oder Ampullen anzuwenden. Bei den Tabletten kann Abrieb entstehen, was evtl. hochaktive Substanz freisetzt. Auch können unbeschichtete Tabletten ver-

Key Words

- Containment
- Schnittstellen
- OEL
- Isolator
- HSE
- Transfersysteme
- Hochgefährliche Stoffe

packt werden, deren Staubexposition relativ hoch ist. Auch bei der Verpackung von Kapseln können sich diese öffnen und das Granulat wird freigesetzt bzw. können die Kapseln noch an der äußeren Kapseloberfläche kontaminiert sein. Bei der Ver-

Autor



Martin Glättli

Martin Glättli ist Vertriebsingenieur bei der SKAN AG in der Schweiz. Er ist häufig Redner bei Industrieveranstaltungen und schreibt regelmäßig Artikel für pharmazeutische Ingenieurzeitschriften. Seit über 10 Jahren verfügt er über fundierte Kenntnisse im Prozessdesign für hochgefährliche Stoffe und realisiert modernste Lösungen für namhafte pharmazeutische Unternehmen. Seine aktuelle Arbeit konzentriert sich auf Lösungen für sicheres und hygienisches Containment-Design sowie die Schließung der Lücke zwischen den Anforderungen an Personensicherheit und Sterilität.

packung an sich komplett geschlossener Vials kann es zu einem Containment-Risiko kommen. Beim Verpackungsprozess werden die Vials aufgestaut und vereinzelt, bevor sie verpackt werden. Während des Aufstauens sowie der Vereinzlung können Vials brechen und die Substanz freisetzen. Hier macht es nur einen geringen Unterschied, ob die hochaktive Substanz flüssig oder als Pulver vorliegt. Die Flüssigkeit setzt ihre Substanz zwar nicht so schnell wie das Pulver frei. Jedoch trocknet die Flüssigkeit relativ schnell ab und die Substanz dringt später in die Umgebung.

Um bei der Verpackung eine Ausbreitung der Substanz in andere Bereiche zu vermeiden, sind technische Maßnahmen gefordert. Neben der luftgetragenen Produktverschleppung und der möglichen Kontamination des Bedienpersonals wird das Thema Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Risiko durch die neue EMA-Richtlinie intensiviert. Eine Verschleppung hochaktiver Substanzen durch die Luft oder durch Kontaktkontamination kann zu einem Risiko der Kreuzkontamination in Vielzweckanlagen führen. Auch das Thema Reinigung der kritischen Bereiche wie Produktzufuhr, Vereinzlung, Verpackung sowie der Siegelbereiche der Folien gewinnt durch die neue EMA-Richtlinie an Bedeutung. Oberflächen sollen bis zum Erreichen der für das Produkt geforderten Grenzwerte gereinigt werden können. Dies erfordert ein Umdenken und ein neues Design GMP-kritischer Oberflächen.

Stetig wachsende Anforderungen an Containment durch immer niedrigeres PDE

Personalisierte Medizin, neue Krebstherapien wie Antibody Drug Conjugates (ADCs), Highly Potent Bios oder neue Generationen hochaktiver Substanzen fordern einen immer niedrigeren PDE, der bis in den einstelligen Nanogrammbereich geht. Die ersten Substanzen mit ei-

nem PDE von $< 1 \mu\text{g}$ befinden sich bereits in der Entwicklung. Wurden vor ca. 10 Jahren in erster Linie technische Schutzvorkehrungen für Substanzen mit einem Operator Exposure Limit (OEL) von 1–10 μg pro Kubikmeter angewendet, sind für diese neuen Therapien technische Lösungen notwendig, die einen tausendfach höheren Sicherheitsfaktor bieten. Auch Isolatoren kommen hier an ihre Grenzen, da die Schnittstellen vom Inneren des Isolators nach außen als am kritischsten zu betrachten sind. Bei der optimal entwickelten Verpackungsmaschine spricht man in diesen niedrigen Bereichen nicht mehr von angebauten Schutzvorkehrungen wie Isolatoren, sondern von einem prozessintegrierten Containment. Dies fordert eine Anpassung des bestehenden Verpackungsprozesses auf niedrige Grenzwerte. Um dies umzusetzen, bedarf es einiger wichtiger Regeln:

- Gemeinsame Risikobetrachtung: Personenschutz, GMP (Kreuzkontamination-Reinigung), Zugänglichkeit und Wartung, Instandhaltung
- Integration des Verpackungsprozesses in das Containment (z.B. in einen Isolator)
- Reduzierung des Containments auf das kleinstmögliche Maß
- Vermeidung indirekter Gefahren der Rückkontamination von technischen Einrichtungen etwa durch ungeeignete Filtertechnologie, Handschuhringe, Abdichtungen und Durchführungen sowie durch eingebaute Prozesssysteme wie Tablettenzufuhr und Versiegelung der Folien

Technische Lösungen zur Einhaltung der geforderten Richtlinien für Betrieb und Reinigung

Generelle Schnittstellen

Ein Containment, also eine definierte Arbeitsumgebung, die dicht verschlossen ist und damit Bediener von hochaktiver Substanz physika-

lisch trennt, gilt als erste Containment-Barriere. Über Filtersysteme wird üblicherweise ein Unterdruck im Containment angelegt, was als zweite Barriere gilt. Der Unterdruck verhindert zusätzlich ein Austreten einer Substanz über eine minimale Restundichtigkeit oder über ein Leck, das durch eine Fehlbedienung oder Havarie entstanden ist. Ein geschlossenes Containment kann also generell jede Kontamination verhindern, solange es so dicht ist, dass der Unterdruck gehalten werden kann. Das bedeutet z.B.: Über einen abgerissenen Handschuh kann keine Kontamination nach außen erfolgen, solange keine hochaktive Substanz mechanisch nach außen transportiert wird. Vollständigkeitshalber ist hier zu erwähnen, dass es auch halboffene Arbeitsumgebungen zur Handhabung gefährlicher Stoffe gibt. Diese Arbeitsumgebungen funktionieren mittels eines Luftvorhangs, der das Austreten luftgetragener Partikel verhindern soll. Das mechanische Austreten größerer Mengen pulverförmiger Stoffe, wie es z.B. beim Fallenlassen einer Handschaufel oder beim Umfallen eines Behälters der Fall ist, kann ein Luftvorhang nicht verhindern. Auch kann ein Luftvorhang nicht vor absichtlicher Fehlbedienung schützen.

Nun ist es herstellungsprozessbedingt natürlich so, dass es möglich sein muss, hochaktive Substanzen, deren Behältnisse und evtl. Hilfswerkzeug oder Formateile in das Containment hinein- und hinauszubefördern. Dies erfordert passende Schnittstellen respektive Transfersysteme im weiteren Sinn. Solche Transfersysteme müssen dem Herstellungsprozess und dem geforderten Personenschutzlevel angepasst sein, d.h., Punkte wie Ergonomie, Bediensicherheit, Prozesssicherheit, Wirtschaftlichkeit im Betrieb und Anschaffungskosten sind ausschlaggebend für die richtige Wahl. Des Weiteren gibt es Schnittstellen, die nötig sind, um die Luftqualität im Containment-Innenraum herzustellen und zu überwachen, also für das

Monitoring. Nicht zu vernachlässigen ist auch das Thema der Integration gesamter Prozessmaschinen in ein Containment, was Fragen zur Eignung solcher Prozessmaschinen oder einzelner Prozessbewegungen aufwirft. Hier sind die mechanischen und elektrischen Schnittstellen zu betrachten und zu bewerten.

Alle Schnittstellen haben Folgen des gemeinsam: Sie müssen in einer Risikoanalyse auf Verschleppung hochgefährlicher Substanzen von innen nach außen – also aus HSE-Sicht – beurteilt werden. Zudem müssen sie die Einbringung von Verunreinigungen von außen – also die GMP-Sicht – abdecken.

Für den Betrieb und die Überwachung des Containments nötige Schnittstellen

Um neben dem physikalischen Schutz gegen das Austreten von Substanzen auch den Schutz durch Unterdruck in einem Containment erzeugen zu können, ist eine offene Stelle in der Containment-Hülle nötig, durch welche der Unterdruck erzeugt werden kann. Die Unterdruck-erzeugung erfolgt in der Regel durch einen Abluftventilator, kann aber auch über eine Venturidüse sichergestellt werden. Die offene Stelle im Isolator muss durch einen Filter getrennt werden, damit für pulverförmige Substanzen nach wie vor die Grenze des Containments sichergestellt ist. Üblicherweise wird in ein Containment bei manuellen Arbeiten über Handschuhe eingegriffen. Bei automatischen Prozessen werden die Handschuhe für die Behebung eines Störfalls benötigt. Bei Arbeiten mit großen Handschuhen und vor allem beim Herausziehen am Ende des Eingriffs erfolgt eine nicht zu vernachlässigende Volumenänderung des Containments. Damit der geforderte Unterdruck durch diese Handschuhmanipulationen möglichst wenig beeinflusst wird, ist es zwingend notwendig, die Volumenänderungen schnell auszugleichen. Dabei ist es unumgänglich, auch eine gewisse Zuluft

in das Containment fließen zu lassen, welche ebenfalls durch geeignete Filter abgetrennt wird. Geeignete Filter sind solche, die neben der Erreichung des für den Produktionsbetrieb geforderten Abscheidegrads auch während der Reinigung und des Filterwechsels einfach und sicher in der Handhabung sind. Für die Reinigung muss die Verbindung zu den Filtern so gestaltet sein, dass diese validierbare und reproduzierbare Reinigungsergebnisse zulassen (s. Abb. 1). Bei den Verbindungen vom kontaminierten Containment-Innenraum zum Filter entsteht oft eine nicht zu reinigende Grauzone, welche für die Reinigung beim Einsatz hochaktiver Substanzen nicht zulässig ist.

Was keinesfalls außer Acht gelassen werden darf, sind sämtliche Abgriffe für Sensorik. Diese sind einerseits Anschlusspunkte für die Differenzdruckmessung sowohl von Containment-Innendruck als auch von Filterdifferenzdruck, welche üblicherweise mittels kleiner, wegwerfbarer Discfilter vor dem Eindringen hochaktiver Substanzen geschützt werden. Andere Sensoren lassen sich entweder dicht einbauen und sind resistent gegen Lösungsmittel

und Detergenzien oder sie werden nach der Filterbarriere in der Abluft platziert.

Schnittstellen zu Prozessmaschinen

Eine weitere Gruppe von Schnittstellen stellen die Verbindungen zu Prozessmaschinen dar. Sollte eine Prozessmaschine so gebaut sein, dass sie dicht ist gegenüber jeglichem Eindringen von Stäuben und Wasser, kann diese komplett in das Containment gestellt werden – sofern der nötige Platz vorhanden ist. Allgemein müssen die Anforderungen an die Resistenz gegen Detergenzien erfüllt sein und das Hygienesdesign sollte so ausgeführt sein, dass es ein einfaches und reproduzierbares Abwischen von Verschmutzungen erlaubt.

Sollte eine Prozessmaschine oder deren Antrieb und Technikschränk nicht den o.g. Punkten entsprechen und daher nicht im Containment untergebracht werden können, kommen Durchführungen zum Einsatz:

- Eine quasi-statische Verbindung, z.B. eine Stütze, die nur kleinste Bewegungen (etwa Vibrationen oder Justierungen) zulassen muss, kann mit einer Manschette oder einer Membran gegen das Con-



Abbildung 1: Containment für Verwiege-, Misch- und Abfüllprozess mit Rapid-Transfer-Port (RTP)-Systemen und washdown-fähigen Safe-Change-Filtern. Die Anlage ist geeignet zur Einhaltung eines OEL $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und voll Washing-In-Place (WIP)-fähig (Quelle alle Abbildungen: SKAN AG).

tainment abgeschlossen werden. Es ist darauf zu achten, dass dadurch nicht zusätzliche schwer zu reinigende Stellen geschaffen werden.

- Sollte die Bewegung größer oder repetitiv sein, wie z.B. bei einem Wellenantrieb für eine Mühle, können Rotationsbewegungen gut mit Wellendichtungen abgedichtet werden. Diese lassen sich i. d. R. mühelos abdichten und auch reinigen.
- Sollte eine größere Hubbewegung in ein Containment übertragen werden und üblicherweise einen Balg erfordern, sollte das Design nochmals überprüft werden. Bälge und deren Verbindungen lassen sich generell schlecht reinigen. Hier sollte auf die Kraftübertragung mittels einer rotierenden Welle umgestellt werden, welche dann mit einem Hebel im Containment-Innenraum wieder in die Hubbewegung umgewandelt wird. Damit wird eine einfache Reinigung ermöglicht. Kolbenbewegungen durch einen Dichtring sind nicht akzeptabel, da diese gefährliche Substanzen vom Containment-Innenraum nach außen tragen können.
- Eine andere Möglichkeit ist, sowohl lineare als auch rotierende Bewegungen über magnetische Verbindungen zu übertragen, z.B. mittels eines Magnetrührers. Dies ist v.a. möglich, da Containment-Hüllen aus Gründen der Reinigung und der Beständigkeit aus hochwertigen Edeltählen gefertigt werden. Diese haben wenige ferromagnetische Eigenschaften und eignen sich daher für magnetische Übertragungen. Aus Sicht der Reinigung und aus Sicht der Personensicherheit ist dies eine der besten Lösungen. Der Nachteil liegt in der beschränkten Kraftübertragung.

Generell bedeuten Schnittstellen zu Prozessmaschinen einen nicht außer Acht zu lassenden Aufwand an Engineering, v.a. auch im Bereich der Kommunikation mit den Prozess-

maschinen-Herstellern. Viele Prozessmaschinen benötigen Designanpassungen, damit sie sich für den Einbau in ein Containment eignen. Größere Anpassungen sind oft im Bereich der mechanischen Integration nötig, sprich: Einbau nahe der Wand. Kleinere Anpassungen – aber nicht minder wichtig – sind oft in puncto Reinigbarkeit und Zerlegbarkeit zur Reinigung notwendig, v.a. im Fokus von Kreuzkontamination. Unabdingbar ist es, dass nicht nur der Arbeitsprozess, sondern auch der Reinigungsprozess durchdacht ist und spätestens in einem Mock-up so realitätsnah wie möglich durchgespielt werden kann. Die Reinigung eines Prozesses mit Containment sollte auf jeden Fall in geschlossenem Zustand erfolgen können. Dies ist mit einem Mock-up zu simulieren. Im Mock-up zeigen sich z.B. die Bedienbarkeit oder Zerlegbarkeit von Teilen von Prozessmaschinen über die Handschuhe, also sowohl die Ergonomie der Erreichbarkeit als auch die Haptik mit Handschuhen. Unbedingt zu beachten ist auch, dass in einem Mock-up oftmals nicht mit den realen Gewichten von Maschinenteilen gearbeitet wird. Kritische Handhabungsschritte sollten also mit realen Gewichten simuliert werden.

Schnittstellen für Produkt

Eine ganz zentrale Gruppe von Schnittstellen für den Herstellungsprozess stellen die Transfersysteme selbst dar. Sie ermöglichen die Ein- und Ausbringung der zu verarbeitenden Substanzen und der dazugehörigen Hilfsmittel und Werkzeuge. Hier ist es wichtig, dass der initiale Fokus auf dem Mitarbeiterschutz (HSE) liegt, da je nach Prozess andauernd und regelmäßig mehrere Male pro Stunde Produkte und Hilfsmittel ein- und ausgebracht werden müssen. Beim Einbringen ist die Bedingung einzuhalten, dass keine kontaminierte Luft durch den Transferprozess nach außen gelangen kann. Beim Ausbringen ist es das Ziel, keine kontaminierte Luft und keine Kontamination auf Oberflächen des

ausgebrachten Gegenstandes nach außen gelangen zu lassen. Das Ausbringen von kontaminierten Gegenständen geschieht prinzipiell gemäß zweier Ansätze: Die kontaminierten Oberflächen werden entweder an einem geeigneten Ort innerhalb des Containments abgereinigt, vor erneuter Kontamination geschützt und dann sicher ausgebracht. Oder der gesamte kontaminierte Gegenstand respektive Produktbehälter wird in ein Behältnis ausgeschleust, welches beim nächsten Prozessschritt wieder sicher eingebracht werden kann – ein Beispiel hier sind Endloslinerbeutel oder Rapid-Transfer-Port(RTP)-Container.

Vertreter von Transfersystemen mit Behälter sind u. a. die RTP-Systeme. Deren Verwendung ist weit verbreitet. Sie sind sehr sicher in der Handhabung dank der mechanischen Verriegelung und damit der erhöhten Sicherheit betreffend Fehlbedienung. Auch dank ihrer Dichtigkeit stellen RTP-Systeme eine gute Wahl für den Einsatz in einem Prozess mit hochaktiven Substanzen dar. Dabei ist darauf zu achten, dass die Dichtungen von RTP-Systemen nicht direkt in Produktkontakt kommen, d.h., hochaktive Substanzen sollten immer in Beuteln in die RTP-Container geladen werden. Wird ein RTP zum direkten Transfer von Produkt verwendet, sind zum Schutz der Dichtungen vor Kontamination ein Trichter oder Transferrohr zu empfehlen. Bei Verwendung dieser Transfertechnologie ist prozesstechnisch zu beachten, dass sinnvollerweise im gesamten Herstellungsprozess – z.B. auch in der In-Prozess-Kontrolle (IPK) – die gleichen Transfersysteme verwendet werden, damit der gesamte Prozess containt und sicher abfolgen kann. Dies spielt auch bei der finalen Entleerung von RTP-Containern und RTP-Säcken mit Flanschen eine Rolle: Es muss eine Stelle im Betrieb geben, an welcher die Endreinigung stattfinden kann, damit die RTP-Komponenten später auch wiederverwendet werden können. Ansonsten bleibt nur

die Verbrennung, d.h. Einwegflasche und Container.

Ein weiterer Vertreter von Transfersystemen, bei welchem keine Reinigung vor dem Transfer erfolgen muss, ist das Endloslinersystem (s. Abb. 2). Hier können ebenfalls Produkte, Werkzeuge und Hilfsmittel ein- und ausgebracht werden. Die Handhabung erfordert jedoch Bedienertraining, damit der Liner nicht verletzt wird. Bedienertrainings erfordert auch die Trennung der Endlosliner. Diese werden mit einer Trennsiegelnaht oder einem Crimp abgeschweißt, welcher sich für die Einhaltung hoher OEL-Anforderungen eignet. Zur Einhaltung höchster OELs wird eine Ausschleusung in doppelte Endlosliner empfohlen. Bei der Reinigung und beim Wechsel von Endloslinern während der Produktion gibt es allerdings kleine Grauzonen, auf welche die Bediener geschult werden müssen, um die Kontaminationsgefahr zu minimieren. Hier ist die Ausführung des Hygienedesigns entscheidend für die Einfachheit und Sicherheit bei Bedienung und Reinigung.

Des Weiteren können die weitverbreiteten Doppelklappen und Dop-

pelkegelsysteme als Schnittstelle zum Containment zum Einsatz kommen. Sie bieten eine hohe Bediensicherheit und verbinden 2 Containment-Behälter miteinander. Das Einsatzgebiet reduziert sich hier auf den Transfer von Stoffen mit gutem Fließverhalten, eignet sich also nicht für manuellen Einzeltransfer. Um niedrige OELs zu erreichen, sind Trichter zu empfehlen, um einen direkten Kontakt von Produkt mit den Dichtflächen zu verhindern. Bei der Andockung von Containern zur Entleerung in das Containment ist dies leider so nicht möglich. Allgemein ist der Aufwand für die Einhaltung niedrigster OELs mit Doppelklappen sehr groß, da noch Absaugsysteme oder Waschsyste me zum Einsatz kommen, welche die Gefahr der Verschleppung von hochaktiven Substanzen verlagern.

Im weitesten Sinne sind auch Schleusen Transfersysteme. Schleusen haben sich im mittleren OEL-Bereich breit etabliert; ihre Vorzüge sind eine schnelle Handhabung und die Einsetzbarkeit für verschiedene Produktbehältnisse und Hilfsmittel. Sofern die Schleusentüren mechanisch gegeneinander verriegelt sind,

stellen Schleusen eine Garantie dafür dar, dass der verschmutzte Containment-Innenraum nie mit dem Außenraum direkt verbunden ist. So verhindern sie das direkte Austreten von kontaminierter Luft. Zur Erhöhung der Sicherheit gegen ein Eintreten von kontaminierter Luft vom Containment-Innenraum in die Schleuse kann mittels Luftströmung eine Verbesserung erzielt werden. Nichtsdestotrotz bleibt die Schleusen-kammer eine Grauzone, welche sehr von einer gewissenhaften Bedienung abhängig ist. Zudem müssen sämtliche Gegenstände, welche ausgebracht werden, zuvor abgereinigt werden; dies ist mit hochaktiven Substanzen nicht ohne weiteres einfach und reproduzierbar. Schleusen eignen sich also nur bedingt für einen Prozess mit hochaktiven Substanzen und bieten wenig Schutz vor Fehlmanipulationen.

Sonderfall kontinuierliche Produktion

Sämtliche bisher betrachteten Schnittstellen respektive Transfersysteme haben einen Stückgut- oder Batch-Prozess vorausgesetzt. Für kontinuierliche Prozesse ist eine andere Betrachtungsweise notwendig.

Ein vollautomatisierter kontinuierlicher Prozess wird idealerweise in einem durchgehenden Containment direkt aneinandergereiht aufgestellt und betrieben, denn dies reduziert die Anzahl Schnittstellen am meisten. Am Eintritt jedoch z.B. von Produkt und Packmittel braucht es geeignete Schnittstellen. Solange das Produkt teilbar ist, kann mit Zwischenspeichern gearbeitet werden. Dann kommen Transfersysteme wie RTPs, Endlosliner oder Doppelklappen zu Einsatz. Ist jedoch das Packmittel nicht teilbar – z.B. vorgeformte Blister auf einer Rolle (s. Abb. 3) –, benötigt der Arzneimittelhersteller dynamische Barrieren, sog. Mouseholes. Die Öffnung in das Containment wird dabei so klein wie möglich gehalten, sodass nur der vorgeformte Blister oder die Flaschen in



Abbildung 2: Isolator zur Verriegelung von HPAPI mit Schleuse, Endlosliner und Doppelklappe. Die Anlage ist geeignet zur Einhaltung eines OEL $\leq 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und WIP-fähig.



Abbildung 3: Anlage zur Blisterverpackung von Kapseln und Tabletten mit Mouseholes mit Luftvorhang. Die Anlage ist geeignet zur Einhaltung eines OEL $\leq 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

einer Reihe durch den Mousehole-Ausschnitt passen. Durch den Unterdruck im Containment wird sichergestellt, dass keine kontaminierte Luft aus dem Innenraum nach außen gelangen kann. Zusätzlich dazu kann noch ein Eingriffsschutz vor dem Mousehole installiert werden.

Sollte aus GMP-Gründen keine Luft aus dem Außenraum angesaugt werden dürfen, kommen Mouseholes mit Luftvorhang zum Einsatz, welche den Luftaustausch komplett verhindern. An den Mouseholes, an denen

z.B. die geschlossenen Blister aus dem Containment austreten, gilt dieselbe Betrachtungsweise wie bei den Schleusen: Die Oberflächen der Blister müssen sauber sein – so sauber, dass bei weiteren mechanischen Manipulationen wie Stanzen oder Stapeln keine luftgetragene Kontamination stattfinden kann. Auch soll die Oberfläche so sauber sein, dass sie keine Kontamination des Bedieners durch Berührung zulässt. Um dies zu erreichen, müssen auch beim kontinuierlichen Prozess die ausge-

brachten Materialien kurz vor dem Austritt gereinigt werden. Oder es gilt sicherzustellen, dass Oberflächen von Packmittel oder Behältnissen gar nicht erst kontaminiert werden. Somit können sich Mousehole-Schnittstellen auch für Prozesse mit hochaktiven Substanzen mit niedrigem OEL eignen.

Vor allem bei den Schnittstellen für den Prozess – sprich: den Transfersystemen – wäre es v. a. in der Planungsphase sehr hilfreich, würden diese mit einer standardisierten Klassifizierung versehen. Pharmaproduzenten könnten sich damit für jeden definierten OEL die dazu passende Technik auswählen. Da es eine Vielzahl von HPAPI-Stoffen mit verschiedenen physikalischen Eigenschaften gibt, werden hier Reihenuntersuchen nötig. Was sich zusätzlich als hinderlich erweist, ist die besondere Eigenschaft von HPAPI: Diese Stoffe sind gefährlich und niemand möchte sie in Testanlagen haben. Eine solche Klassifizierung ist daher in der nahen Zukunft nicht zu erwarten, soll aber im Fokus bleiben.

Generell müssen alle Schnittstellen zu einem Containment aus HSE- und aus GMP-Sicht für den Betrieb sicher und einfach zu reinigen sein sowie als geeignet gelten. Ansonsten eignen sich diese nicht für den Einsatz mit HPAPI.

Mit uns nur sanfte Lösungen für Ihre Edelstahl-Oberflächen.



BESUCHEN SIE UNS IM WEB UND ERFAHREN SIE MEHR.



henkel-epol.com/sanfte-loesungen

