

Pharma	Food	Kosmetik	Chemie
✓	✓	✓	✓
Planer	Betreiber	Einkäufer	Manager
✓	✓	✓	✓

GESAMTPROZESS IM BLICK



Pneumatisches Fördersystem PTS

Neue AMWHV (Arzneimittel-Wirkstoff-Herstellverordnung) Seit Oktober 2006 gilt die neue Wirkstoff-Herstellverordnung AMWHV. Damit wurde der Annex 18 des europäischen EU-GMP-Leitfadens nun in nationales Recht umgesetzt. Die Besonderheit am Inkraftsetzen der AMWHV ist, dass diese ohne Übergangsfrist gilt: Seit dem 8. Oktober 2006 sind die Vorgaben verbindlich und müssen von den Behörden geprüft werden. Nur bei Erfüllen der Verordnung wird ein GMP-Zertifikat für die Herstellung der Wirkstoffe vergeben.

Obwohl das sofortige Inkraftsetzen der Verordnung für viele Wirkstoffhersteller überraschend ist, war sie lange angekündigt und durch das Inkrafttreten des Annex 18 des EU-GMP-Leitfadens absehbar. Für die Wirkstoffhersteller bedeutet GMP, dass sie ihre

Größe, Zahl und Ausrüstung für die beabsichtigten Zwecke geeignet sein und so ausgestattet und genutzt werden, dass das Risiko von Fehlern auf das kleinstmögliche Maß eingeschränkt und jeder die Qualität des Produktes beeinträchtigende Effekt vermieden wird.“

Dieser Paragraph bezieht sich in erster Linie auf das Vermeiden der Kreuzkontamination während der Herstellung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten sowie auch der Endprodukte. Die Definition „auf das kleinste Maß“ ist allerdings nur schwer zu greifen und zudem abhängig vom jeweils herzustellenden Produkt. Sollte es sich bei dem Wirkstoff um Paracetamol handeln, ist ein Vermeiden der Kreuzkontamination sicherlich anders zu bewerten als bei der Herstellung von Hormonen oder Anti-Cancer-Produkten. In jedem Fall sollte die eingesetzte Technik dem neuesten Stand von Wissenschaft

und Technik entsprechen. Für die Herstellung von Paracetamol beispielsweise bedeutet dies einen geschlossenen Prozess (Containment) mit geeignetem Raum sowie ein angepasstes System zum Befüllen oder Entleeren des Wirkstoffes in ein dafür vorgesehenes Gebinde. Wird dagegen ein Hormon oder ein CMR-Stoff (cancerogener-mutagener-reproduktionsstoxischer Stoff) hergestellt, ist neben einer geeigneten Raumtechnik auch ein geeignetes System zum Befüllen und Entleeren des Feststoffs vorzusehen, bei dem der Schutz des Bedieners gewährleistet ist.

Raum-in-Raum-System für hochpotente Wirkstoffe

In der Praxis bedeutet dies, dass je nach toxischer Einstufung der Produkte gemäß der Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) ein geeignetes geschlossenes System zur



Autor

Richard Denk, Leiter Pharma Sparte,
Hecht Anlagenbau

Herstellbereiche verifizieren und den Vorgaben anpassen müssen. Wichtig ist das Vermeiden von Kreuzkontamination bei der Herstellung von Wirkstoffen. Folgender Wortlaut ist hierzu in § 5 der AMWHV mit GMP-Leitfaden zu finden: „§5 Betriebsräume und Ausrüstungen: Die Betriebsräume müssen nach Art,

Für Anwender

- Nur beim Erfüllen der neuen Arzneimittel-Wirkstoff-Verordnung (AMWHV) wird ein GMP-Zertifikat vergeben. Auf die Wirkstoffhersteller kommt daher Modernisierungs- und Anpassungsarbeit zu.
- § 5 bezieht sich in erster Linie auf das Vermeiden von Kreuzkontamination während der Herstellung von Zwischenprodukten sowie auch der Endprodukte.
- Wenn ein geschlossenes System in bereits bestehende Prozesse integriert werden soll, ist es notwendig, den Gesamtprozess zu evaluieren.
- Speziell beim Befüllen und Entleeren der Prozessbehälter werden nun geschlossene Systeme zum Feststofftransfer verbindlich.

Handhabung der Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und des Endproduktes zu wählen ist. Die Arbeitsplatzgrenzwerte bewegen sich bei der Wirkstoffherstellung in einem Bereich von kleiner 100 µg/m³ bis hin zu kleiner 10 µg/m³. Speziell bei CMR-Produkten wird ein Wert von bis zu kleiner 1 µg/m³ gefordert. Für all diese Anforderungen gibt es zwei geeignete Containmentsysteme. Ein Vorteil dieser Systeme ist, dass neben dem Personenschutz auch Produktschutz geboten wird. In einem gänzlich geschlossenen Prozess kann es zu keiner Kreuzkontamination kommen. So ist es nicht mehr zwingend notwendig, aufwändige Personen und Materialschleusen zu integrieren, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden. Weiterhin müssen sich die Bediener – wie bei offenem Produkthandling – einem Dekontaminationsprozedere unterziehen, um eine Kreuzkontamination über die Kleidung auszuschließen. Daher können bei Containmentsystemen die Räume um den Bereich des Feststoffhandlings vereinfacht werden.

Durch die Vorgaben der FDA (Food & Drug Administration) hat das Vermeiden der Kreuzkontamination bei den Behörden einen besonders hohen Stellenwert. Die FDA reklamiert immer häufiger die Übertragung einer Kreuzkontamination durch ungeeignete Schleusensysteme für die Mitarbeiter. Diese Art der Kreuzkontamination ist seit langem bekannt und wird nun im Zuge der neuen AMWHV beschrieben. Hier wird auch das Wechseln und Verbleiben der Kleidung am Verwendungsort beschrieben. Auf die Wirkstoffhersteller kommt daher Modernisierungs- und Anpassungsarbeit zu. Speziell beim Befüllen und Entleeren der Prozessbehälter, wie Reaktoren, Zentrifugen und Trockner, werden nun geschlossene Systeme zum Feststofftransfer verbindlich. Im Folgenden werden anhand einiger Beispiele mögliche Umsetzungen der AMWHV aufgezeigt.

Systemlösungen bei Modernisierung oder Neubau

Als erstes Beispiel eines geschlossenen Systems dient ein Folien-System zur Bemusterung von Ausgangsstoffen. In einem Chemie-Wirkstoffbetrieb werden Ausgangsstoffe, Zwischenprodukte und Endprodukte gehandhabt. Betrachtet man die Ausgangsstoffe, so werden diese in den meisten Fällen von externen Zulieferern in unterschiedlichsten Gebinden und Mengen bezogen. Die Ausgangs-

stoffe werden nach der Eingangskontrolle in die Reaktionsprozesse gefüllt. Sie sind damit Grundlage des ersten Syntheseschrittes und Bestandteil der Zwischenprodukte, die nach dem Zentrifugieren und Trocknen anfallen. Die Zwischenprodukte werden je nach Anforderung nach dem Zentrifugieren entweder direkt dem Trocknungsprozess zugeführt oder in ein Zwischengebinde gefüllt und dem Reaktor erneut für einen weiteren Syntheseschritt zugeführt. Nach dem Trocknungsprozess kann es notwendig sein, von der Gesamtmenge Kleinmengen abzufüllen, um diese Kleinmengen als Seedings den Kristallisationsbehältnissen zuzuführen. Das Endprodukt wird nach dem Trocknen einer Siebreibe zur Homogenisierung der Korngrößen zugeführt, eine repräsentative Probe genommen und präzise in ein Verkaufs- oder Weitertransportgebinde für die herstellende pharmazeutische Industrie abgepackt.

Geschlossene Systeme bei der Anwendung der Ausgangsstoffe

Ausgangsstoffe werden in den unterschiedlichsten Gebindearten, wie etwa Säcke, Fässer, Kartons oder Big-bags, angeliefert. Die Produkte müssen in der Eingangskontrolle geöffnet und bemustert werden. Da die Ausgangsstoffe bereits GMP-relevant sind, gilt auch hier schon ein Vermeiden der Kreuzkontamination. Wenn es sich außerdem bei den Ausgangsstoffen um gesundheitsschädliche Produkte handelt, ist auch der Personenschutz zu beachten. Als Lösung für ein geschlossenes System bei der Bemusterung von Eingangsstoffen dient das Schutzfoliensystem zur Probenahme. Es kann an unterschiedlichste Verpackungen, wie Säcke, Kartons und Fässer, angeschlossen werden.

Wenn der Bediener das Fass öffnet, ist der Folienbeutel mit dem Produkt innerhalb des Fasses verschlossen. Der Bediener stülpt die Schutzfolie zur Probenahme über das Fass und fixiert die Folie am Fass. Danach wird die Schutzfolie in einem Aufnahmegestell fixiert, das über dem Fass angebracht wird. Jetzt greift der Bediener mit den Handschuhen in die Schutzfolie, öffnet den Folienbeutel und

fixiert den Folienbeutel über dem Fassrand. Nun kann mit dem Probenahmeanschluss am Schutzfoliensystem eine Probe entnommen werden. Die Probe wird anschließend von der Schutzfolie separiert. Das Folienystem kann am Fass verbleiben oder in geschlossener Form vom Ende her ohne Kontaminationsrisiko entfernt werden. Ein Umverpacken in einen Folienbeutel mit Containmentauslauf ist möglich, so dass das Produkt anschließend problemlos am Reaktor entleert werden kann.

Sack- und Fassentleerung mit Schutzfolie

Mit der Schutzfolientechnologie ist auch ein kontaminationsfreies Entleeren von Säcken möglich. Dazu ist das Sackentleersystem mit zwei Schutzfoliensystemen ausgestattet: an der Sackeinschleusung und an der Ausschleusung der leeren Säcke. Zur kontaminationsfreien Sackentleerung wird der Sack vor dem Sackentleersystem auf einem Tisch vor dem Schutzfoliensystem positioniert. Der Bediener schiebt den mit Produkt gefüllten Sack in das Schutzfoliensystem ein und verschließt die Folie anschließend wieder. Der Sack ist von der Schutzfolie umhüllt. Der nächste mit Produkt gefüllte Sack kann nun am Bereitstellisch positioniert und in das Sackentleersystem eingeschoben werden. Befindet sich der Sack im Entleersystem, greift der Bediener mit Handschuhen ins Sackentleersystem ein, öffnet und entleert den Sack. Seine Handlungen kann der Bediener über ein Sichtfenster koordinieren. Optional können die Säcke von einem zweiten Bediener geöffnet und entleert werden. So wird die Geschwindigkeit bei großen Stückzahlen erhöht. Die leeren Säcke und Folien werden durch das zweite Schutzfoliensystem aus dem Sackentleersystem ausgeschleust.

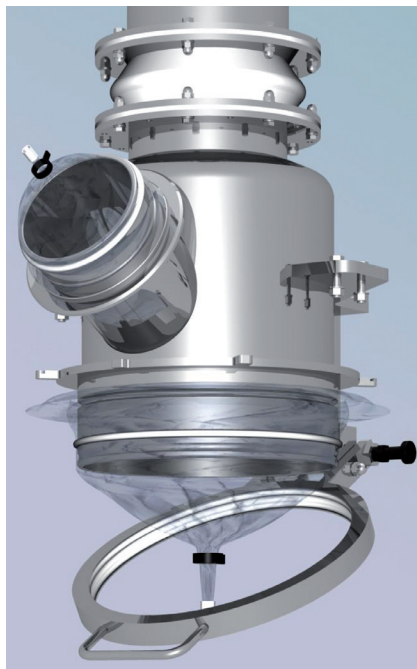
Durch eine Zusatzausstattung mit Fasshebe- und Kippvorrichtung kann das Sackentleersystem auch für das Entleeren von Fässern mit oder ohne Inlinern eingesetzt werden. An der Rückseite des Sackentleersystems befindet sich ein Schutzfolienanschluss zum kontaminationsfreien Einschleusen von Inlinern in

Fässern. Die Schutzfolie wird nach dem Kippen des Fasses am Fass angebracht. Anschließend wird das Fass so weit in das Sackentleersystem eingeschoben, bis der Bediener den Inliner erreicht und öffnen kann. Nachdem das Fass entleert wurde, wird dieses aus dem Sackentleersystem zurückgezogen, die Schutzfolie verschlossen und mittig getrennt, so dass weder eine Kontamination des Produktes erfolgt noch die Umgebung mit dem Produkt in Berührung kommt.

Das Sack- und Fassentleersystem kann sowohl zum direkten Entleeren von Säcken und Fässern in Prozess-Systeme, wie Reaktoren oder Trockner, eingesetzt werden als auch zur kontaminationsfreien Umwandlung von Säcken und Fässern in andere Containmentgebilde. Zur Reaktorbeschickung unter inerter Atmosphäre kann das Sack- und Fassentleersystem auch mit einem PTS (Pulver Transfer System) ausgestattet werden. Hierbei handelt es sich um ein pneumatisches Fördersystem; seine Arbeitsweise kann man sich wie die einer Pumpe für Feststoffe vorstellen. Da das System für Drücke bis 6 bar zugelassen sind, können so auch Reaktoren beim Feststoffeintrag abgesichert werden.

Geschlossenes System zur Reaktorbeschickung

Auch das SAS-Schutzfolienanschlussssystem steht für einen geschlossenen Feststoffeintrag zur Verfügung: Damit können Big-bags oder Beutel entleert werden. Der Big-bag ist besonders wichtig als Verpackungsmedium von Zwischenprodukten in der Wirkstoffherstellung. Big-bags vereinen viele Vorteile in sich: Sie sind Einweggebilde, die nach der Verwendung nicht wie Containersysteme gereinigt werden müssen. Darüber hinaus sind sie wirtschaftlich in der Anschaffung und für Containmentanwendungen zugelassen. Daher sollten Ausgangsstoffe, wenn sie nicht in Big-bags angeliefert werden, in diese Gebindeform umgewandelt werden. Der mit Produkt gefüllte Big-bag wird an den Reaktor gebracht und der Auslaufstutzen des Big-bags an das Schutzfolienanschlusssystem angeschlossen. Dieses ermöglicht eine kontaminationsfreie Verbindung der Schutzfolie mit dem Inliner im Big-bag, so dass der Inhalt des Big-bags zu keiner Zeit kontaminiert wird. Sollte es bei schwerfließenden Produkten nötig sein, den Produktfluss während der Entleerung durch eine Austragshilfe zu unterstützen, so kann dies mit einer Walkvor-



Linerbefüllsystem (LBK) zur sicheren Handhabung von Big-bags

richtung für den Big-bag-Boden erfolgen: Die Walkvorrichtung drückt wechselweise in den Big-bag-Boden, lockert dadurch das Produkt auf und führt es dem Big-bag-Auslauf zu. Als Hebesystem für den Big-bag stehen Kettenzüge oder Hubsäulen zur Verfügung. Das SAS kann ebenfalls mit einem PTS zur Reaktorbeschickung ausgestattet werden.

Geschlossenes System zur Zentrifugen- und Trocknerentleerung

Auch das Entleeren der Zwischenprodukte aus Zentrifugen und Trocknern in Big-bags bietet die Vorteile der Big-bags. Zur sicheren Handhabung steht das Linerbefüllsystem (LBK) zur Verfügung. Wie bei der Big-bag-Entleerung wird der Big-bag-Stutzen an ein Schutzfoliensystem angeschlossen. Dadurch wird sichergestellt, dass jederzeit der Auslauf des Trockners bzw. der Zentrifuge zur Umgebung geschlossen ist und der Big-bag kontaminationsfrei befüllt wird. Das LBK-System ist auch geeignet, um Kleinmengen in Beutel zu befüllen, wie etwa Seeding-Produkte zur Kristallisation. Anschließend können die Kleinbeutel mit dem Schutzfolienanschlusssystem entleert werden.

Endlosliner-Technologie zum Abfüllen des Wirkstoffendproduktes

Das Endlosliner-System besteht aus einem Anschlussadapter, der an den Aus-

laufflansch eines Trockners adaptiert wird. Am Anschlussadapter befindet sich eine Aufnahmevorrichtung für eine Kassette, die mit 30 bis 50 m Folie bestückt ist. Das charakteristische der Folie ist ihre Konfektionierung und Faltung. Das Folienendstück wird am Anschlussadapter staubdicht befestigt. Der Folienanfang wird von der Kassette gezogen und am Anfangsstück mit einem Clip verschlossen oder verschweißt. Nachdem ausreichend Folie vom Befüllkopf gezogen wurde, wird diese mit Produkt befüllt und mit zwei Clips verschlossen. Anschließend wird die Folie mittig zwischen den Clips getrennt. Alternativ zur Trennung mit Clips kann eine Dreifachschweißnaht durchgeführt werden. Die Dreifachschweißnaht erstellt automatisch die Folienverschlussnaht, die Folientrennnaht sowie die neue Folienbodennaht. Mit diesem Prinzip wird sichergestellt, dass zu keiner Zeit eine Kreuzkontamination auftritt.

Soll der Wirkstoff in das Versandgebilde eingewogen werden, wird das Endloslinersystem mit einer Waage und einem zusätzlichen Dosiersystem ausgestattet. Weitere Optionen sind beispielsweise Komponenten zur Probenahme, Metallerkennung und Produktzerkleinerung bzw. Siebung. Sollte der Auslaufstutzen des Trockners nicht in einer Höhe montiert sein, um all diese Systeme darunter unterzubringen, empfiehlt es sich, das Produkt aus dem Trockner geschlossen mit einem LBK in einen Big-bag umzufüllen und in einem anderen Bereich aus dem Big-bag in das endgültige Verpackungsgebilde zu konfektionieren. Das Endlosliner-System vermeidet Kreuzkontamination und dient als Personenschutz bei der Handhabung hochpotenter Substanzen. Auch der Kassettenwechsel erfolgt bei diesem System kontaminationsfrei.

Den Gesamtprozess im Blick

Wenn ein geschlossenes System in bereits bestehende Prozesse integriert werden soll, ist es notwendig, den Gesamtprozess zu evaluieren. Die Evaluation sollte durch einen Fachmann im Bereich Containment mit Feststofffahrung (geschlossene Prozesse) erfolgen. Besondere Beachtung gilt Elementen wie beispielsweise dem Abluftsystem, an den Prozess angebaute Systeme oder dem Prozessablauf selbst. Als Ziel entsteht am Ende des Evaluationsprozesses eine sichere Anlage, die dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik entspricht. ■