




DER WIRKSTOFF BLEIBT DRINNEN

Gefährlich oder hochgefährlich eingestufte Produkte der Wirkstoff- und Pharmaindustrie erhöhen die Anforderungen an Produkt- und Personenschutz. Reinräume und Schleusensystem allein reichen oft nicht, um Kreuzkontamination zu verhindern. Ein US-Pharmahersteller nahm die Herausforderung einer Modernisierung an.

TEXT: Clemens Schmitt, Hecht Technologie BILDER: sandsun; Hecht  www.PuA24.net/PDF/PA411306

Um hochgefährliche Substanzen herstellen zu können, die über den gesamten Prozess hinweg ein Containment von weniger als $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Durchschnittswert, gemessen über einen Zeitraum von acht Stunden) erfordern, musste der bestehende Betrieb eines amerikanischen

Wirkstoffherstellers umgerüstet werden. Zusammen mit Hecht Technologie wurde eine prozessübergreifend geschlossene Systemlösung für hochgefährliche Substanzen realisiert. Bei der Integration eines geschlossenen Systems wurden die vorhandene Gebäudestruktur sowie

die kundenspezifischen Anforderungen für die verwendeten Stoffe und Gebinde berücksichtigt. Eine weitere Fokus galt der Anlagenreinigung, um die Rüst- und Stillstandszeiten bei Produktwechsel zu minimieren. Das Lastenheft beinhaltete folgende Containment-Lösungen:

- Probenahme von Ausgangsstoffen
- Ersetzen von Fässern durch Big Bags
- Beschickung von Reaktoren
- Entleeren von Zentrifugen
- Befüllen der Trockner
- Trocknerentleerung in Kleingebinde

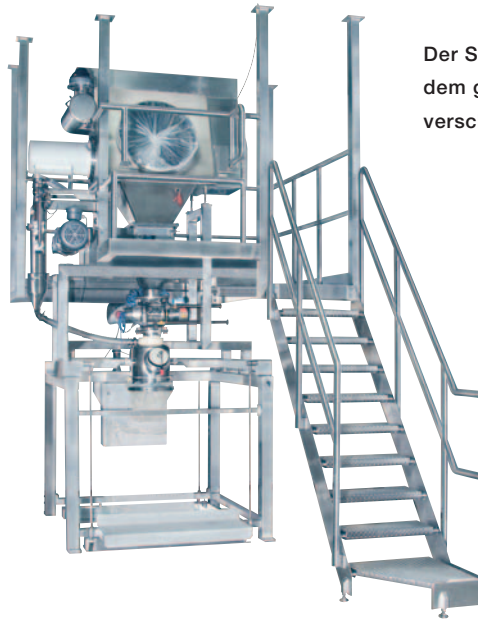
Als Lösung zur Probenahme aus Fässern mit Inlinern wurde eine flexible Schutzfolientechnologie gewählt. Dabei handelt es sich um ein primäres Containment-System. Die Schutzfolientechnologie schützt sowohl das Produkt vor Verunreinigung durch die Umgebung, als auch den Bediener vor gefährlichen Substanzen. Die Schutzfolie zur Probenentnahme ist ausgestattet mit zwei Handschuhen, einem Probenahmestutzen sowie einem Entlüftungsstutzen mit BeatmungsfILTER. Innerhalb der Schutzfolie befindet sich außerdem eine Aufnahme-tasche für Werkzeuge, die für die Probenentnahme benötigt werden. Nach der Fixierung der Schutzfolie im Probenahmegerüst und dem kontaminationsfreien Anschließen am äußeren Inliner des Fasses kann der Bediener mit der Bemusterung starten. Sobald der Probe-

nahmebeutel mit Produkt gefüllt ist, wird er zweifach mit Spezialverschlüssen geschlossen und mittig zwischen diesen getrennt. Sollte keine weitere Bemusterung an dem Gebinde nötig sein, werden Produktliner und Schutzfolie wieder verschlossen. Die Schutzfolie ist als Einwegsystem konzipiert und muss daher nicht gereinigt werden. Eine Validierung der Reinigung, wie im Pharma- oder Wirkstoffbereich üblich, entfällt.

Zur Umwandlung und prozessbezogenen Einwaage werden die Ausgangsstoffe in einen Umwandlungsraum gebracht. Ein Sack- bzw. Fasstransferisolator ermöglicht einen geschlossenen Produkttransfer. An der Isolator-Rückseite befindet sich ein Schutzfolienanschluss, der mit einer Restfolie verschlossen ist. Mit einer Hebe- und Kippvorrichtung wird das Fass direkt vor dem Schutzfolienanschluss system positioniert. Der Bediener öffnet das Fass und verbindet Anschluss und Fass mit einem Folien-schlauch. Über Handschuhe wird die Restfolie in den Isolator gezogen und entsorgt. Anschließend wird das Fass

über die Kippvorrichtung so weit in den Isolator geschoben, bis der Bediener mit den Handschuhen den Inliner erreicht und öffnen kann. Nach der Entleerung wird das Fass aus dem Isolator zurückgezogen, die Schutzfolie zweifach verschlossen und zwischen den Verschlüssen getrennt. Beide Hälften der Schutzfolie verbleiben als Verschluss: eine am Isolator, eine am Fass. Verklumpungen des entleerten Produkts werden durch einen Knollenbrecher zerkleinert, ein Schutzsieb hält Fremtteile zurück. Über das hygienegerechte Dosiersystem Q-Dos wird anschließend das Produkt in das nachgeschaltete Zwischengebinde eingewogen. Dieses System besteht aus einem flexiblen Schlauch, der von außen durch zwei variabel geschaltete Pneumatikzylinder geschlossen und geöffnet werden kann. Zur Feindosierung wird der Strom per Verengung des Querschnitts reduziert, bis die gewünschte Produktmenge erreicht ist.

Als Zwischengebinde wurden – als kostengünstige Alternative zu Containern – Big Bags mit Inliner ausgewählt,



Der Sack- bzw. Fasstransferisolator dient dem geschlossenen Produkttransfer für verschiedene Gebindegrößen und -formen.

da diese bestens zum Befüllen, Entleeren und Lagern von verschiedenartigsten Produkten geeignet sind. Die Reinigung entfällt auch hier, da jeder Big Bag nur einmal verwendet wird. Zum sicheren Anschließen des Big Bags wurde der Liner-Befüllkopf (LBK) integriert. An diesen wird der Inliner des Big Bags mit einem Spannring angeschlossen. Nach der Befüllung verschließt der Bediener den Folieneinlauf zweimal in kurzem Abstand und trennt ihn zwischen den Verschlüssen. Ein Folienrest verbleibt am Liner-Befüllkopf – LBK und Big Bag sind somit stets verschlossen.

Big Bags geschlossen befüllen und entleeren

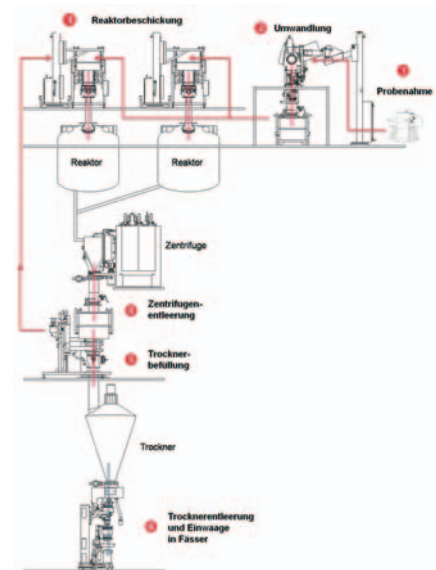
Anschließend wird der befüllte Big Bag durch ein Barcode-System identifiziert und in den entsprechenden Reaktorbeschickungsraum gebracht. In jedem Raum wurde ein Containment-Entleersystem, bestehend aus Hubsäule und Liner-Anschluss-System (LAS), installiert. Mit der Hubsäule wird der Big Bag über dem LAS positioniert und während der Entleerung gestrafft, um ein optimiertes Austragsverhalten zu erzielen. Der Inliner des Big Bags wird mit einem Spannring am Liner-Anschluss-System angeschlossen. Eine mechanische Austrags-

hilfe optimiert den Produktfluss. Wenn der Big Bag leer ist, wird er evakuiert und vom Bediener verschlossen. Auch hier ist das gesamte System stets geschlossen – und so vor Umwelteinflüssen geschützt.

Besondere Anforderungen wurden an den darauf folgenden Trockner gestellt: Dieser soll sowohl direkt aus der Zentrifuge, als auch aus Big Bags befüllt werden. Die Entleerung der Zentrifuge in den Trockner erfolgt über einen leeren Big Bag, der am Einlauf mit dem Liner-Befüllkopf und am Auslauf mit dem LAS verbunden wird. Der leere Big Bag dient als Puffer, wenn der Trockner nicht direkt befüllt werden kann. Mit einer mechanischen Austragshilfe kann auch schwerfließendes, zentrifugenfeuchtes Produkt in den Trockner eingebracht werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, den Big Bag nur zu befüllen und dann in einen anderen Trockner zu entleeren. Mit dieser Lösung ist der amerikanische Hersteller extrem flexibel.

Nach der Trocknung muss der Wirkstoff geschlossen in Fibre-Trommeln mit einer Genauigkeit von 25 kg (± 50 g) eingewogen werden. Hierzu wurde ein Endloslinersystem mit Q-Dos-Dosiersystem ausgewählt. Diesem vorgeschaltet ist

Der gesamte Betrieb muss die behördlichen Anforderungen an Produkt- und Personenschutz beim Umgang mit gefährlichen Stoffen erfüllen.



eine Probenahme in Kleinbeutel (Endlos-Liner) sowie eine Wirbelstromsiebmaschine. Das Endlos-Liner-System ist mit einer Folienkartusche ausgestattet, die mit bis zu 80 m Folie bestückt ist. Das verschlossene Folienende wird in die Fibre-Trommel gezogen und mit Stickstoff aufgeblasen, um eine optimale Befüllung des Gebindes vorzubereiten. Nach der Befüllung mit dem Dosiersystem zieht der Bediener die saubere Folie vom Folienträger. Eine Folienschweißmaschine verschließt den befüllten Beutel, erstellt einen neuen Beutelboden und

trennt die Beutel voneinander. Für eine kontaminationsfreie Reinigung und Wartung wurden spezielle Konzepte entwickelt. Die Grobreinigung erfolgt mit WIP-Hauben, die geschlossen angebracht werden können. Durch eine spezielle WIP/CIP-Studie wurden die Reinigungsdüsen an den geeignetsten Positionen angebracht. Nach der Reinigung kann über die Reinigungseinheiten gefilterte Luft eingebracht werden, um die Systeme zu trocknen. Anschließend können die Systeme gefahrlos für Wischproben sowie Wartung geöffnet werden.

Aufgrund der durchgängigen Planung aus einer Hand fielen die Kosten bei diesem Projekt deutlich geringer aus als ursprünglich geplant. Umsetzung und Installation waren ebenfalls früher als geplant erreicht. Der unkomplizierte und direkte Dialog zwischen Pharma-Produzent und Hecht haben eine kosten- und leistungseffiziente Planung sowie Umsetzung ermöglicht – so konnten die veranschlagten Planungs- und Umsetzungskosten um 30 Prozent unterschritten werden. □

> [MORE@CLICK PA411306](#)