

In der aseptischen Fertigung ist eine strikte Trennung von Produkt und Produzent geboten. Das gleiche gilt für die Verarbeitung hochaktiver Wirkstoffe, denn diese schädigen Menschen wie Umwelt. Um für jeden Einsatzfall einen sicheren Schutz zu erreichen, stehen dem Betreiber mehrere Konzepte zur Verfügung.

EBERHARD MÜNCH, CHRISTIAN J. GROTHAUS



Im Isolator ist je nach Aufgabenstellung eine positive oder negative Druckkaskade möglich.

Welches System ist richtig?

Systemvergleich: konventioneller Reinraum versus RABS versus Isolator

Die GMP-Regularien von heute beschreiben die Anforderungen an Räume und Ausrüstungen in hochreinen Fertigungsszenarien, sagen aber in der Regel nichts aus über das Erreichen dieser Vorgaben. Von der halbautomatischen Ampullenfüll- und -verschleißmaschine (ROTA, 800 St/h) durch „pharmazeutische Produktionspioniere“ um 1923 über die erste Kompaktanlage in Isolatortechnik von 1989 bis hin zur Arbeitsgruppe der ISPE

E. Münch ist Geschäftsführer der Carpus Prozess Experten, Hattersheim, C.J. Grothaus ist Inhaber der Grothaus PR, Berlin. Tel. +49(0)6 19 0/9 26 10 12

um Jack Lysfjord (Bosch Packaging Technology) und deren Definition des RABS im Jahre 2005 reichen die Entwicklungsschritte dieses Hightech-Kapitels.

Drei Wege

Das Reinraumkonzept wägt üblicherweise die Themenfelder Produktspezifika, Kostenrahmen, zu erfüllende Regularien und auftretende Gefährdungspotenziale gegeneinander ab und sucht den optimalen Weg zur technischen Lösung. Bezogen auf die Sterilfertigung stehen mittlerweile drei Systeme zur Verfügung. Zunächst die klassischen Reinräume, dann RABS (Restricted

Access Barrier Systems) und die Isolatortechnik.

In unterschiedlichem Maße spiegeln diese Systeme die fortschreitende Toxizität der Produkte, die Forderungen nach lückenlosem Schutz des Steril-Erzeugnisses und nach Trennung von Mensch und zu verarbeitender Substanz wider.

Die drei technologischen Entwicklungsschritte sind aber auch Ausdruck eines gestiegenen Automatisierungsgrads in der Produktion z.B. bei CIP/SIP-Systemen, VHP-Dekontaminationen, automatischen IPK-Kontrollen, automatischen Be-/Entladesystemen für ST-Anlagen oder intel-

lierten Luftkeimsammelgeräten/Partikel-messgeräten.

Reinraum als Standardlösung

Im Reinraum stehen die Füllmaschinen in einem gerichteten und turbulenzarmen Luftstrom, dem Laminar-Flow (LF), also in Klasse A mit einer Umgebung in Klasse B. Im Falle einer Störung kann schnell eingegriffen werden, indem die Maschinenbeschützung nach vorherigem Maschinenstopp geöffnet wird und der Bediener die Störung unter LF beseitigen kann. Aber genau das birgt mikrobiologische und partikuläre Risiken für das Produkt. Die Nachteile des konventionellen Reinraums sind somit, dass ein Produktschutz nur bedingt und ein Personenschutz gar nicht möglich sind. Weiter erhöhen die Schleusungsvorgänge den Zeitaufwand und die Kosten. Der klassische Reinraum entspricht heute in der aseptischen Abfüllung nicht mehr dem Stand der Technik.

RABS – sicher bei Neuanlagen

RABS stellt den aktuellen Stand der Technik in der Produktion von aseptischen Arzneimitteln dar. Es wird unterschieden zwischen passivem RABS, aktivem RABS, passivem cRABS und aktivem cRABS. RABS wird bei neuen Anlagen verstärkt eingesetzt. Generell ist der Produktschutz und auch Personenschutz deutlich höher als beim klassischen Reinraum. Der RABS verfügt über eine feste Maschinenverkleidung und im Inneren herrscht die Klasse 100 (ISO 5). Sicherheitsverriegelte Türen und Eingriffe ausschließlich durch fest installier-

Gegenüberstellung der Systeme

Reinraum	RABS	Isolator
geringe Trennung Produkt/Mensch	gewisse bis hohe Trennung Produkt/Mensch	strikte Trennung Produkt/Mensch
manueller Eingriff unter ISO 5 möglich	manueller Eingriff im Regelfall nur mit Handschuhen möglich	manueller Eingriff grundsätzlich nur mit Handschuhen möglich
hohe Grundqualifikation des Operators	höhere Grundqualifikation des Operators	höchste Anforderungen an Qualifikation des Operators
hohes Kontaminationsrisiko	geringes Kontaminationsrisiko	sehr geringes Kontaminationsrisiko
Einflussfaktor Mensch sehr hoch	Einflussfaktor Mensch gering	Einflussfaktor Mensch sehr gering
standardisiertes Qual/Val-Prozedere	höherer Qual/Val-Aufwand	sehr hoher Qual/Val-Aufwand
hohe Flexibilität	eingeschränkte Flexibilität	kaum Flexibilität

	Reinraum	RABS	cRABS	Isolator
Personenschutz	--	+	++	++
Produktschutz	-	+	++	++
Qualität Umgebungsluft	ISO 7	ISO 7	ISO 7	ISO 8
Druckzonierung	--	-	++	++
Unterdruckbetrieb	--	--	++	++
VMP Ausrüstung	-	-	+	++

te Handschuhe sorgen für ein hochreines Arbeitsumfeld. Zur Verwendung von RABS müssen die Produktionsprozesse stabil laufen, denn Handschuheingriffe sind aufwändig. Die Türen können im Notfall geöffnet werden (SOP für Notfall). Wie beim Reinraum schlagen auch hier die Zeit- und Kostenfaktoren durch Schleusungsvorgänge negativ zu Buche.

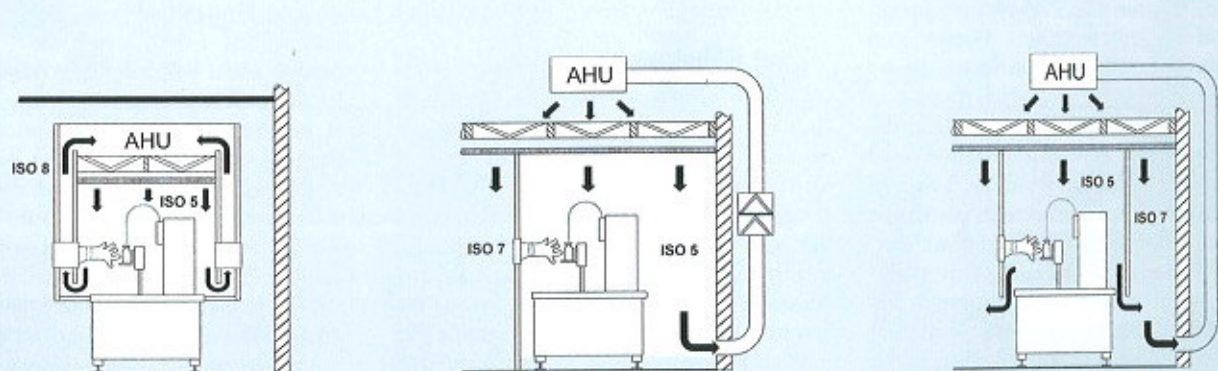
Höchster Schutz – der Isolator

Der Isolator stellt ein Höchstmaß an Produkt-/Personenschutz dar. Seine Umgebung

genügt der Klasse ISO 8. Der Isolator verfügt über eine eigene Temperatur-/Luftfeuchterege- lung und eine Druckzonierung ist problemlos möglich. Dabei ist je nach Aufgabenstellung eine negative wie positive Druckkaskade (Personen- und Produktschutz) realisierbar. Im Inneren herrscht die Klasse 100 (ISO 5). Die geschlossene Kabine ist mit einem eigenem Lüftungsgerät ausgestattet, das die Umluft entweder durch einen Umluftkanal oder durch Doppelscheiben sicherstellt. In der Regel ist eine VHP-Begasung vorgesehen.

Es entstehen keine Kosten oder Zeitverluste durch Schleusungsvorgänge. Eingriffe geschehen ausschließlich über Handschuhe, Öffnen bei laufender Produktion ist nicht möglich. Der Isolator stellt große Anforderungen an die Personalqualifikation und zieht einen hohen Aufwand in Qualifizierung und Validierung nach sich.

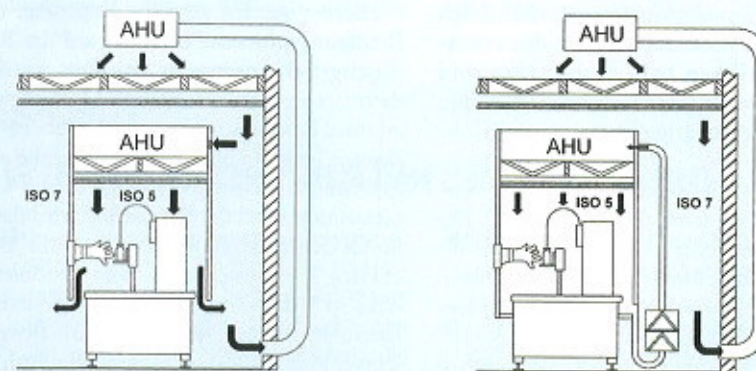
Fazit: Der konventionelle Reinraum mit Abfüllmaschine und herkömmlicher Maschinenbeschützung ist in der aseptischen Fertigung heute nicht mehr empfehlenswert. Nur in Verbindung mit RABS kommt ein Reinraum für diese Produktionsszenarien heute sinnvoll zum Einsatz. Bei erhöhten Anforderungen an den Produkt- und Personenschutz sind cRABS oder Isolatoren die richtigen Lösungen. Beide Systeme unterscheiden sich nicht mehr stark, wobei im Einzelfall ein Kostenvergleich erstellt werden sollte.



Isolator – Im Inneren des Isolators herrscht die Klasse 100 (ISO 5). Die Umgebung genügt der Klasse ISO 8. Der Isolator verfügt über eine eigene Temperatur-/Luftfeuchterege- lung und eine Druckzonierung ist problemlos möglich. Dabei ist je nach Aufgabenstellung eine negative wie positive Druckkaskade (Personen- und Produktschutz) realisierbar.

Passiver cRABS – Die Umgebung des RABS liegt in diesem Fall in der Klasse 10000 (ISO 7) vor und die Laminar-Flow-Decke entspricht der Klasse 100 (ISO 5). Die Schutzverkleidung der Maschine schließt direkt mit der LAF-Decke ab. Der passive cRABS verfügt über ein zentrales HVAC-Gerät. Hundertprozent Umluft mit Vorfilter in der Abluft schützen die Klimakanäle. Die Reinigbarkeit der Umluftkanäle und ein kontaminationsfreier Wechsel der Filter ist jederzeit möglich. Der Eingriffe in den Arbeitsbereich erfolgt über Handschuhe.

Passiver RABS – Die Umgebung des RABS besteht in der Klasse 10000 (ISO 7). Die Maschine ist ausgestattet mit einer Laminar-Flow-Decke Klasse 100 (ISO 5) und verfügt über ein zentrales HVAC-Gerät. Luft strömt auf Höhe der Maschinenplatte in den Raum ein. Die Schutzverkleidung schließt direkt mit der LAF-Decke ab. Eingriffe sind über Handschuhe möglich.



Aktiver RABS – Laminar-Flow innerhalb des RABS wird gewährleistet durch ein eigenes Umluftgerät in der Klasse 100, ISO 5, das zusammen mit der Schutzverkleidung eine Einheit bildet. Die Zuluft kommt direkt aus dem Raum und die Luft in der Maschine strömt auf Höhe der Maschinenplatte. RABS Klasse 10000 (ISO 7) herrscht in der Umgebung. Eingriffe erfolgen über Handschuhe.

Aktiver cRABS – Die Laminar-Flow-Decke ist mit eigener Umluftanlage der Klasse 100 (ISO 5) ausgestattet und die Zuluft kommt direkt aus dem RABS. Wie beim passiven cRABS besteht 100 Prozent Umluft mit Vorfilter in der Abluft. Die Reinigbarkeit der Umluftkanäle und ein kontaminationsfreier Wechsel der Filter ist ebenfalls möglich. Die Schutzverkleidung und das Umluftgerät bilden eine Einheit in einer Umgebung der Klasse 10000 (ISO 7). Eingriffe in den Produktionsprozess erfolgen über Handschuhe.

process.de
Zusätzliche Informationen unter www.process.de InfoClick 259239