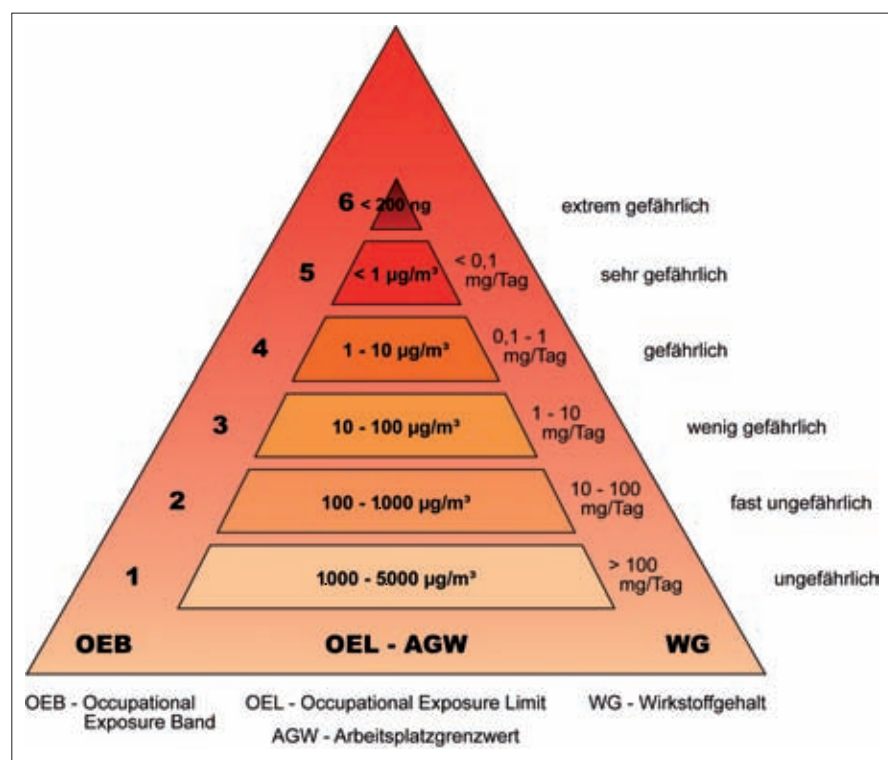


Pharma	Food	Kosmetik	Chemie
✓✓✓			
Planer	Betreiber	Einkäufer	Manager
✓✓	✓✓✓		

KOMPLEXES ZUSAMMENSPIEL

GMP „Good Manufacturing Process“ meets Containment Arbeitstoxikologen und Industrial Hygienists (IH) befassen sich mit dem aktiven Personen- und Umweltschutz bei der Herstellung von hochaktiven sowie hochgefährlichen Substanzen. In der Qualitätssicherung (QS) eines pharmazeutischen Arzneimittel- oder pharmazeutischen Wirkstoffbetriebs hingegen geht es um die sichere Herstellung der Produkte in einem GMP-gerechten Umfeld. Beide Gruppen haben eines gemeinsam: Schutz und Sicherheit.



Containment-Pyramide zur Einteilung von Containment-Systemen

Produkt- und Personenschutz haben unterschiedliche Anforderungen. Beim Produktschutz geht es vorrangig darum, das Produkt vor der Umgebung zu schützen, zum Beispiel vor Kreuz-Kontamination durch ein anderes Produkt oder Produktuntermischung aufgrund von Verunreinigungen bzw. Restmengen des vorher in der Anlage produzierten Produkts. Der Bediener spielt bei dieser Betrachtung eine wichtige Rolle, jedoch nur als potenzielle Kontaminationsquelle für das Produkt.



Autor

Richard Denk, Leiter Vertrieb und Marketing Hecht Technologie, Vorsitzender der D/A/CH ISPE Containment Gruppe

Unterschiedliche Betrachtungswinkel

Beim Personen- bzw. Arbeitsschutz stehen Bediener und Umwelt im Vordergrund. Es geht vorrangig darum, Grenzwerte zum Schutz des Bedieners zu spezifizieren. Diese Grenzwerte werden in Deutschland AGW (Arbeitsplatz Grenzwerte) genannt. Die international geläufigere Bezeichnung dieser Grenzwerte ist OEL (Occupational Exposure Limits). Je nach Toxizität oder der Wirksamkeit eines Stoffes werden diese in verschiedene „Bänder“ eingeteilt, den sogenannten OEBs (Occupational Exposure Bands). Da eine allgemeingültige Einteilung bisher fehlt, variiert diese von Unternehmen zu Unternehmen. In der Containment-Pyramide erfolgt die Einteilung in sechs Bändern.

Der ADE als Einheit für den Produkt- sowie Arbeitsschutz

Der ADE (Acceptable Daily Exposure) ist die Maßeinheit zur Ermittlung der geforderten Grenzwerte. Der ADE wird aus $NOEL = \text{No Observable Effect Level}$, $UFC = \text{cumulative uncertainty factor for the worker}$ und $BA = \text{Bioavailability by inhalation}$ berechnet.

Ein wichtiger Faktor bei der Berechnung ist der NOEL. Um diesen Faktor ermitteln zu können, wird in den meisten Fällen zunächst anhand von Tierversuchen ein LOEL (Lowest Observable Effect Level) bestimmt. An diesen Faktor tastet man sich heran, um daraus die Dosis für den NOEL abzuleiten. Anschließend werden gemäß den Berechnungen noch Unsicherheitsfaktoren bestimmt, wie zum Beispiel der Faktor Tier zu Mensch sowie die Bioverfügbarkeit.

Ist der ADE ermittelt, können daraus die Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW bzw. OEL) festgelegt werden. Beträgt zum Beispiel der ADE 0,01 mg/Tag (oder umgerechnet in Mikrogramm: 10 µg/Tag), kann daraus der OEL abgeleitet werden. Das Atemvolumen einer Person in der Produktion beträgt rund 10 m³ während einer Acht-Stunden-Schicht. Der ADE wird nun durch das Atemvolumen pro Schicht (8 h) geteilt ($ADE/10 \text{ m}^3$). Daraus resultiert der OEL gleichbedeutend mit 1 µg/m³. Auch für die Qualitätssicherung wird der ADE verwendet. Speziell bei der Herstellung von Substanzen in einer Vielzweckanlage – mehrere unterschiedliche Produkte werden auf dem gleichen Prozess-System nacheinander hergestellt – ist die Reinigung zwischen den unterschiedlichen Produktchargen besonders wichtig, um eine Produktverschleppung bzw. -untermischung zu vermeiden. Der ADE wird in diesem Fall als Maßeinheit für einen „Swob-Test“ (Wischtest auf 10x10 cm) verwendet.

Auch soll der ADE auch die 10-ppm-Maßeinheit ersetzen. Diese wurde zu Zeiten eingeführt, als es noch nicht eine sol-



Unschöne Folgen für den Bediener bei unsachgemäßer Herstellung von Hormonen, CMR- (krebserzeugend, erbgutverändernd sowie reproduktionstoxisch) und teratogenen Stoffen

Für Anwender

- Ein Zusammenspiel von GMP und Containment ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Integration von hochaktiven oder hochgefährlichen Substanzen in eine neue oder bestehende Produktion.
- Eine erfolgreiche Containment-Planung ist wesentlich abhängig von vier Faktoren: Regulatorisches Wissen im Bereich GMP, Containment sowie der Arbeits- und Umweltschutzrichtlinien, Prozesse und Räume, Eigenschaften der herzustellenden Produkte in Form von Pulvern und Granulaten und dem Hygienic Design.
- Beim Erstellen der Risikoanalyse sollten Vertreter der Arbeits- und Umweltsicherheit genauso eingebunden werden, wie Qualitätssicherung, Projektplanung, Mitarbeiter der Produktion sowie die Lieferanten der einzusetzenden Technologien.

che Vielzahl hochaktiver oder hochgefährlicher Substanzen gab, wie dies heute der Fall ist. Zu hochaktiven oder hochgefährlichen Substanzen zählen Zytostatika, hochsensibilisierende Substanzen, Hormone, Mutagene, Teratogene oder reproduktionstoxische Substanzen.

Alle Faktoren bei der Planung unbedingt berücksichtigen

All die genannten Faktoren gilt es in die Planung einer neuen Containment-Produktion oder bei der Modernisierung einer vorhandenen Produktion zu berücksichtigen. Denn Containment ist das

komplexeste Zusammenspiel von Technologien, GMP-Richtlinien, herzustellenden Produkten, Gebäuden, Bediener und Umwelt. Aus diesem Grund ist eine detaillierte Betrachtung und Risikoanalyse zu Beginn einer Planung unumgänglich und wird auch als wesentlicher Be-

SCHLAUCHBEUTELBLISTERVERPACKUNG

Wir machen komplexe Sachverhalte regelmäßig transparent. Zuverlässig und mit höchster redaktioneller Qualität. Deshalb sind die Fachzeitschriften und Online-Portale von moderne industrie in vielen Bereichen von Wirtschaft und Industrie absolut unverzichtbar für Fach- und Führungskräfte.



Hüthig

erfolgsmedien für experten

Hüthig GmbH
 Im Weiher 10
 D-69121 Heidelberg
 Tel. +49(0)6221/489-0
 Fax +49(0)6221/489-279
 www.huethig.de



Der Trend geht von „starren“ (li.) hin zu „flexiblen“ Containment-Systemen (re.), hier am Beispiel von Isolatoren

Bilder: Hecht Technologie

standteil von den Überwachungsbehörden wie der FDA (Food and Drug Administration) oder der EMA (European Medical Agency) gefordert.

Dabei sollte die Containment-Planung von innen nach außen erfolgen. Eine erfolgreiche Containment-Planung ist wesentlich abhängig von vier Faktoren.

■ **Regulatorisches Wissen im Bereich GMP, Containment sowie der Arbeits- und Umweltschutzrichtlinien:** GMP-Wissen, um die Anforderungen der Behörden im Bezug auf Reinigung der Anlagen sowie das Vermeiden von Kreuz-Kontamination zu kennen. Arbeits- und Umweltschutzrichtlinien, um den Bediener vor der Exposition mit der Substanz durch geeignete Containment-Lösungen – geschlossene Systeme – zu schützen. Schutz der Umwelt durch qualifizierte Filtersysteme sowie geeignete Systeme zur Entsorgung von Reinigungsmedien und kontaminierten Abfällen aus der Produktion.

■ **Prozesse und Räume:** Um ein geeignetes Containment-System auswählen zu können, muss man den Herstellprozess, die Funktion und Arbeitsweisen der Prozess-Systeme sehr gut kennen. Folgendes Beispiel zur Veranschaulichung: In der pharmazeutischen Herstellung werden zur Nassgranulation sehr häufig High-shear-Mischer eingesetzt. Prinzipiell können diese sehr einfach mit einem Containment-System ausgestattet werden. Am Deckel des Systems kann ein Containment-System zum Einbringen der Substanzen angebracht werden. High-shear-Mischer sind auch mit einem Auslauf-Anschluss versehen, um das Produkt zu entleeren. Kritisch ist ins-

besondere der Produktaustrag, da diese Systeme nicht komplett restentleert werden können. Oftmals verbleibt einiges an Produkt zurück, das meistens auch sehr teuer ist. Um die Restmengen zu entleeren, muss das System geöffnet werden. Ein Containment-System ist auch hierzu notwendig. Nachdem der Prozess im Detail betrachtet und ein geeignetes Containment-System ausgewählt wurde, werden das Rauml原因 sowie die gegebenenfalls notwendigen Schleusen, Druckkaskaden und Dekontaminationseinheiten festgelegt.

■ **Eigenschaften der herzustellenden Produkte** in Form von Pulvern und Granulaten: Pulver können sehr staubend oder schwerfließend sein. Ein geschlossener Produkttransfer ist zwingend notwendig. Das am besten geplante Containment-System ist nutzlos, wenn das Produkt nicht geschlossen transferiert werden kann.

■ **Hygienic Design:** Nur mit einem im Detail durchdachten Hygienic-Design-Konzept und den entsprechenden Containment-Systemen kann eine optimale Reinigung gewährleistet werden. Wie bereits erwähnt, ist die Reinigung der Anlagen und Prozesse als Schlüsselfaktor zur Qualitätssicherung zu sehen. Reduzierte Grenzwerte an den kritischen Oberflächen, bestimmt durch den ADE, erfordern ein neues Anlagendesign oder die Verwendung neuer Technologien, wie zum Beispiel Einwegsysteme (Single-use-Systems).

Trends im Containmentbereich

Welches Containment-System ist für welche Anlage am besten geeignet? Hier-

zu eine pauschale Antwort zu geben, ist nicht möglich. Ganz im Gegenteil: Obwohl die Prozesse in den unterschiedlichen Bereichen ähnlich sind, sieht je nach Kundenanforderung das „geeignete Containment-System“ unterschiedlich aus. Wichtige Kriterien bei der Auswahl eines Containment-Systems sind:

- Chargengrößen,
- Häufigkeit der Produktwechsel,
- Produkteigenschaften,
- räumliche Gegebenheiten,
- Grad der Automatisierung und
- Prozess-Ablauf.

Unterschieden wird bei Containment-Systemen zwischen „starren“ Technologien, wie beispielsweise Isolatoren, Doppelklappen- und Doppelkegel-Systemen, und „flexiblen“ Containment-Systemen, wie etwa Einwegisolatoren, Big-bags oder Beutelsystemen. Pauschal kann man sagen, dass der Trend hin zu Einwegsystemen geht. Gründe hierfür sind die höhere Flexibilität, geringere Anschaffungskosten sowie der Wegfall der Reinigung, da solche Systeme nur einmal benutzt werden. Auch die Industrie unterstützt diesen Trend: Waren es in der Vergangenheit eher große Produktionsmengen, meistens hergestellt in Monobetrieben, sind die Chargen in der Produktion heute deutlich kleiner und enthalten häufig hochaktive Stoffen, die meistens auch in Vielzweckanlagen hergestellt werden. ■

infoDIRECT

pharma-food.de

Kontakt zur Firma

P+F 614