

Industrielle Herstellung von Glasspritzen

Von der Glasröhre zur anwendungsfertigen Spritze

Dr. Stefan Kettelhoit
Gerresheimer Bünde
GmbH, Bünde

Zusammenfassung

In den letzten Jahren ist nicht nur das Marktvolumen, sondern auch die Bedeutung von Glasspritzen – besonders in der „Ready-to-Use“-Ausführung – außerordentlich stark gewachsen. Die Gründe dafür liegen einerseits in den vorteilhaften Eigenschaften als parenterale pharmazeutische Primärpackmittel, andererseits in der Sicherheit und Anwendungsfreundlichkeit der fertig vorgefüllten Applikationssysteme. Die Produktion von Glasspritzen stellt eine vielstufige industrielle Prozesskette dar, die mit der Glasschmelze beginnt, über die Glasröhre als Zwischenprodukt führt und mit der Ausformung zu verschiedenartigen Dimensionen und Sprizentypen (z. B. Luerkonus-, Luerlock- oder Nadelspritze als Bulkware oder Ready-to-Use-System) sowie zusätzlichen Veredelungsschritten endet. Für das Qualitätsmanagement der Spritzenherstellung gelten cGMP-Standards sowie internationale Normen und Richtlinien (z. B. ISO-Normen, Fehlerbewertungsliste). Darin sind auch die relevanten Spezifikationen für die verschiedenen Schritte der Qualitätskontrollen festgelegt. Die Silikonisierung von Spritzen, sei es als Sprühsilikonisierung oder Einbrennsilikonisierung, bildet immer noch den wichtigsten Veredelungsschritt und stellt bei „schwierigen Entwicklungsprodukten“ teilweise noch ungelöste Herausforderungen. Zusätzlich sind die Oberflächenvergütung mit Ammoniumsulfat oder die wolframfreie Fertigung derzeit Top-Themen auf dem interessanten und herausfordernden Gebiet der Fertigspritzen.

Abstract

Industrial Production of Glass Syringes

Glass syringes – especially ready-to-use ones – have shown tremendous growth during recent years not only in market size but also in interest and importance. This is due to their favourable properties as pharmaceutical packaging material and at the same time as a safe and convenient application system for the end user. The production of glass syringes is a multi-step industrial-scale manufacturing process starting with the silica melting process, with glass tubes as intermediate goods, and ending with different types of glass syringes in terms of shape, size and presentation (e.g. Luer cone, Luer lock or needle syringes in bulk or ready-to-use form) or even value-

added processing. Quality management of glass syringe production is performed by the industry according to cGMP standards and international guidelines. Pharmacopoeial monographs and international standards (e.g. ISO norms, defect evaluation lists) are used as relevant specifications for quality control. The siliconisation of syringes through spraying or baking on to the surface is still a very important value-added process with sometimes still unresolved challenges for “difficult products”. Besides this, surface treatment with ammonium sulphate and tungsten-free forming are currently hot topics in the exciting and challenging field of pre-filled syringes.

Key words Bulkspritze · Oberflächenbehandlung · Ready-to-Use-Spritze · Silikonisierung · Spritzentypen · Wolfram

1. Einleitung

Glasspritzen, besonders als vorgefüllte Fertigspritzen, haben in den letzten Jahren deutlich als Packmittel für Parenteralia an Bedeutung gewonnen. Der weltweite Bedarf von ca. 1,4 Mrd. Stück in 2006 wird bis zum Jahr 2010 voraussichtlich mit konstanten zweistelligen Zuwachsraten von 12 bis 15 % auf jährlich ca. 2,4 Mrd. Stück wachsen [1]. Verglichen mit den schon seit Jahrzehnten in der Pharmaindustrie gebräuchlichen Ampullen und Glasfläschchen (Vials), stellen Glasspritzen und die zugehörigen Hilfssysteme, z. B. Sicherheitsanbauteile gegen Stichverletzungen durch die Kanüle sowie Autoinjektoren, eine vergleichsweise junge Packmittelkonfiguration dar. Während diese Glasspritzen ursprünglich primär für Impfstoffe und Heparine verwendet wurden, sind sie heute auch für Biotech-Arzneistoffe wie therapeutische Peptide und Proteine im Einsatz. Dies begründet sich durch die vielfältigen Vorteile des Packmittels Glasspritze, wie

- leichte Anwendbarkeit (schnell, sicher, einfach handhabbar),
- korrekt bemessene Applikation einer Einzeldosis,
- nur marginale Produktverluste (keine Überfüllung).

Grundsätzlich können zwei Arten von Spritzenlieferformen unterschieden werden: a) sog. „Bulk-Spritzen“ und b) sog. „Ready-to-Use-Spritzen“. Bulk-Spritzen sind Glasspritzenkörper, die ohne weitere Behandlung wie Waschen, Silikonisieren, Sterilisieren in Flachtrays an Kunden geliefert werden. Ready-to-Use-Spritzen werden hingegen schon vor der Lieferung gewaschen, silikonisiert, mit Zubehörteilen wie Gummischutzhüllen versehen und Ethylenoxidsterilisiert. Diese gebrauchsfertigen Spritzenkörper werden in versiegelten Wannen an die Pharmahersteller geliefert, um direkt gefüllt zu werden. Verschiedene Warenzeichen (z. B. SCF[®] (Becton Dickinson), RTF[®] (Gerresheimer) oder forma 3S[®] (Schott forma vitrum)) sind für diesen Typ von Glasspritzen gebräuchlich. Die Abfüllung von Ready-to-Use-Spritzen findet auf Hochdurchsatz-Fülllinien statt. Diese Fülllinien sind im Hinblick auf höhere Prozessgeschwindigkeiten und verbesserte Füllleistung in den letzten Jahren immer weiter optimiert worden. Vor diesem Hintergrund bietet die industrielle Fertigung verschiedenartiger Glasspritzen höchster Qualität eine wichtige und interessante Herausforderung für pharmazeutische Packmittellieferanten an der Schnittstelle zwischen dem Pharmaproduzenten und den Konstrukteuren seiner Füllanlagen. Die folgenden Kapitel sollen die Herstellung von Glasspritzen näher erläutern, um die Zusammenarbeit aller an der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion Beteiligten weiter zu verbessern.

2. Herstellung von Glasröhren

Glasröhren sind das notwendige Ausgangsmaterial für die Herstellung verschiedenster pharmazeutischer Primärverpackungen (Abb. 1). Daher bildet die Produktion der Glasröhren den logischen Ausgangspunkt der Spritzenfertigung.

Glasröhren werden weltweit von verschiedenen Herstellern produziert (z.B. Geresheimer, Schott, Wheaton). Die Vielfalt dieser Röhren ist mit verschiedenen Glastypen (Typ I, Typ II und Typ III) und verschiedensten Dimensionen und Abmessungen groß. Für die Herstellung pharmazeutischer Glasspritzen bilden Glasröhren des Typs I (klar oder braun) den weltweit akzeptierten Standard mit spezifizierten Abmessungen gemäß der relevanten Norm für Spritzenkörper [2]. Der Außendurchmesser kann zwischen 6,85 mm (0,5-ml-Spritze) und 22,05 mm (20-ml-Spritze) betragen. Die gebräuchlichsten Durchmesser der Glasröhren sind jedoch 8,15mm (1-ml-Langspritze) und 10,85mm (1-ml-Kurzspritze bis 3-ml-Spritze).

Die chemische Zusammensetzung eines gängigen Typ-I-Glases, das für die Herstellung von Glasspritzen verwendet wird, zeigt Abb. 2. Neben Siliciumdio-

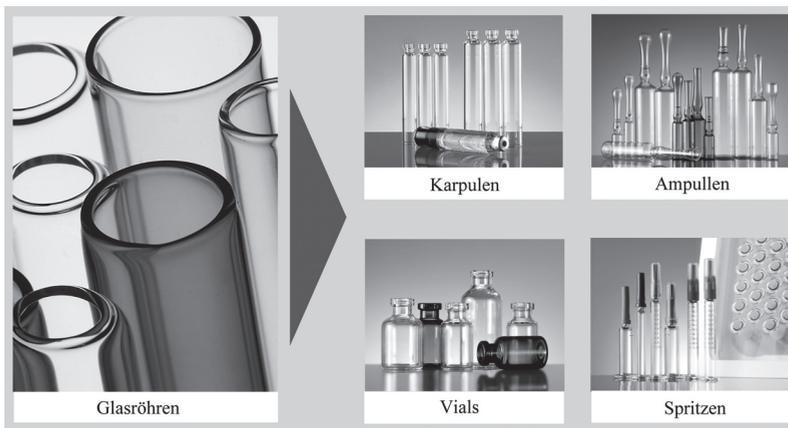


Abb. 1: Glasröhren als Ausgangsmaterial für Pharmapackmittel.

Chemische Zusammensetzung	(Borosilikatglas)
70–80 %	SiO ₂
12–13 %	B ₂ O ₃
2 %	Al ₂ O ₃
< 7 %	Na ₂ O, K ₂ O
0 %	MgO; CaO, BaO
Physikalische Eigenschaften	
Verarbeitungstemperatur	1 260 °C
Übergangstemperatur	525 °C
Ausdehnungskoeffizient	51–52

Abb. 2: Chemische Zusammensetzung von Typ-I-Glas für die Herstellung von Glasspritzen.

Fertigspritzen aus Glas – Herstellen, Befüllen und Verschließen

Dr. Wenzel Novak
groninger & co.GmbH
Crailsheim

Zusammenfassung

Die Produktion und das Befüllen von Fertigspritzen ist ein Prozess, der viele Einzelschritte umfasst: Zunächst muss die Spritze aus Glasröhren hergestellt werden. Danach müssen die Spritzen gereinigt, sterilisiert und silikonisiert werden. Werden die Spritzen als Fertigspritzen im Nest oder als „lose“ Spritzen verwendet, sind unterschiedliche Verfahren gefragt. Die einzelnen Medikamente oder Impfstoffe erfordern, je nach ihren physikalischen, chemischen und pharmazeutischen Eigenschaften, unterschiedliche Füllmethoden. Ebenso muss beim Verschließen der Spritzen mit einem Stopfen nicht nur auf die gefüllte Substanz, sondern auch auf die verwendeten Materialien und Beschichtungen geachtet werden. Der Beitrag geht auf die verschiedenen technischen Aspekte ein und arbeitet kritische Punkte im Prozess heraus.

Abstract

Pre-filled glass syringes – manufacturing, filling and closing

The manufacturing and filling of pre-filled syringes is a process containing many single process steps. First syringes are manufactured from glass tubes. Then the syringes need to be cleaned, sterilized and siliconized. When the syringes are then used as ready-to-use syringes in a nest or as “single” syringes in bulk, different methods of operation are required. Each medicine or vaccine requires specific filling methods, depending on their physical, chemical and pharmaceutical characteristics. Likewise, during the closing of the syringes with stoppers, it is also necessary to not only take the filled substance into account, but the used materials and coatings as well. The article addresses the various technical aspects and elaborates critical issues in the process.

Key words Befüllen · Fertigspritze · Reinigen · Silikonisieren · Sterilisieren · Stopfensetzen

Das Naturprodukt Glas wird seit Jahrtausenden zum Transport und zur Aufbewahrung von Lebensmitteln und Kosmetika eingesetzt. Es besteht primär aus Sand (Siliziumoxid), Soda (Natriumcarbonat) und Kalk (Kalziumcarbonat), je nach Verwendungszweck werden noch weitere Substanzen beigemischt. Um



Abb. 1: Glasröhren unterschiedlicher Stärke
(Quelle: Schott).

aus dem amorphen, nichtkristallinen Werkstoff Glas¹⁾ Primärpackmittel²⁾ wie Fertigspritzen herzustellen (weltweit derzeit ca. 7 Millionen vorgefüllte Glasspritzen pro Tag), sind etliche Prozessschritte notwendig.

1. Herstellung von Spritzen

1.1 Glasröhren

Einwegspritzen aus Glas werden aus endlos produzierten Glasröhren hergestellt, heute meist nach dem Danner-Philips-Verfahren³⁾. Das flüssige Glas hat eine Temperatur von zirka 1 500 °C und läuft über eine rotierende, hohle Spindel. Durch die Mitte der Spindel, die sogenannte Pfeife, wird Luft geblasen, sodass eine Glasröhre entsteht. Je nach Durchmesser der Pfeife, Temperatur und Abzugsgeschwindigkeit können Röhren mit unterschiedlichen Wandstärken und Innendurchmessern produziert werden (Abb. 1). Diese Glasröhren bestimmen bereits den späteren Durchmesser, die Wanddicke, Toleranzen und die Qualität im zylindrischen Bereich der Spritze. Aber auch spätere Fehler können bereits hier entstehen, z. B. die sogenannten „airlines“: Lufteinschlüsse, die sich beim Ziehen der Röhren in die Länge bilden.

Die weitere Verarbeitung der Glasröhren unterscheidet sich je nach Hersteller. Obwohl nur hydrolytisches Glas vom Typ 1 zum Einsatz kommt, hat das Material durch Beimischungen und Verarbeitungsvariationen unterschiedliche Bruch-

¹⁾ Glas ist kein Feststoff, sondern eine Flüssigkeit, die bei den uns angenehmen Temperaturen erstarrt ist, ähnlich wie Wasser bei Temperaturen unter 0 °C.

²⁾ Behälter, die einen direkten Kontakt zum Produkt haben, beispielsweise hydrolytische Klasse 1.

³⁾ Markenzeichen oder geschützte Markennamen werden in diesem Fachartikel nicht gesondert gekennzeichnet. Das bedeutet aber nicht, dass die Markenrechte dadurch verletzt werden sollen.

festigkeiten, Wärme-Koeffizienten, Kratzempfindlichkeiten und Toleranzen. So können z. B. die Röhren eines Herstellers sehr bruchfest sein, das Material eines anderen Produzenten hingegen wesentlich bruchempfindlicher, obwohl es die gleichen Normen erfüllt.

1.2 Spritzen

Aus den Glasröhren entstehen die Spritzen durch Erwärmung der zu bearbeitenden Zonen (ca. 1200 °C). Diese führt zu einer Viskositätsveränderung, die eine freie Formung erlaubt, während der rotierende Walzen aus Stahl die Glasmasse in die passende Form drücken. Dieser Prozess ist durchaus vergleichbar mit der manuellen Formung eines Glasbläasers, etwa für Weingläser. Man unterscheidet die vertikale Formung, bei der die Konen noch am Rohr hängend geformt werden, und die horizontale Fertigung, bei der die Röhren zuerst abgelängt werden. Die Formung erfolgt dann erst in liegender Position an den Glasabschnitten. Die erhitzte Glasmasse wird durch die Walzen zusammengedrückt und ein Dorn (oft eine Wolframlegierung) bildet die sogenannte Konusbohrung. Nicht nur die Außenform ist sehr exakt auszuführen (sie stellt die Dichtheit und den festen Sitz einer aufgesetzten Kanüle sicher), auch die Innenbohrung muss stimmen, da sie bei einer eingeklebten Kanüle die Schrägstellung beeinflusst.

Die Fingerauflage wird dann durch Aufdrücken mittels spezieller Stahlfinger oder auch nur durch Zentripetalkräfte, die beim schnellen Rotieren der Spritzen auftreten, geformt.

Der Verarbeitungsprozess der einzelnen Hersteller⁴⁾ hat Auswirkungen auf die späteren Eigenschaften der Spritzen und somit auf den weiteren Produktionsfluss: So haben die Fingerauflagen jeweils eigene Formen, die Konen und Schultern haben verschiedene Radien, selbst die Zahl der auftretenden Glaspartikel hängen von Details der Herstellschritte ab. Es gibt teils Hinterschnitte im Innenbereich und die Toleranzen (Gesamtlänge, Radien, Winkel, etc.) schwanken. Auch diese Punkte können zu gänzlich anderen Ergebnissen im Prüffeld führen, obwohl alle Spritzen ISO-konform sind. In der Weiterverarbeitung (Befüllen) kann sich die Suche nach den Ursachen einer höheren Ausschussrate sehr aufwendig gestalten. Oft sind geringste Optimierungen an den Einstellparametern der Füll- und Inspektionsanlagen, aufgrund der Abweichung in der Gestaltungen freier Formungsschritte ausreichend, um eine problemlose Weiterverarbeitung zu ermöglichen. Nicht immer gelingt es dabei, ein Set-up für alle Lieferanten zu nutzen.

In weiteren Bearbeitungsschritten muss die innere Spannung der Spritze reduziert werden. Durch dieses sogenannte Tempern – die Temperatur des Glases wird langsam von ca. 650° auf ca. 300 °C gesenkt – wird die Bruchfestigkeit des Glases erhöht. Dieser Prozess lässt allerdings die Glasoberfläche stumpfer werden, die „Hydrathülle“ wird zerstört⁵⁾. Bei der weiteren Verarbeitung kann es durch die stark erhöhte Reibung zwischen den Objekten zu Störungen kommen. Die Spritze „läuft“ nicht mehr störungslos durch die Maschinen.

⁴⁾ Zum Beispiel: Längen der Glasröhre und direkte Ausformung des Kanülenhalters vertikal bzw. horizontal, oder zunächst Schneiden und Waschen, dann Weiterverarbeitung.

⁵⁾ Bis sich die Wasserhülle wieder gebildet und die Spritze ihre glatte Oberfläche zurückerhalten hat, kann je nach Umweltbedingungen bis zu mehrere Wochen dauern.

Mikrobiologische Aspekte bei der Qualifizierung einer Fertigspritzenlinie mit E-Beam-Tunnel in Isolatorbauweise

Alexandra Stärk
Novartis Pharma AG,
Stein (Schweiz)

Zusammenfassung

Die Definition der einzelnen Schritte zur mikrobiologischen Erstqualifizierung einer Fertigspritzenlinie in Isolatorbauweise mit angrenzendem E-Beam-Tunnel zur Dekontamination der mit Ethylenoxid sterilisierten Fertigspritzenkörpern in Tubs setzt zunächst die genaue Anlagen- und Prozesskenntnis voraus. Das Qualifizierungsvorgehen muss in Absprache mit Betrieb, Qualitätssicherung und der mikrobiologischen Qualitätskontrolle erfolgen und beinhaltet im wesentlichen die Qualifizierung des E-Beam-Tunnels und des Isolators bezüglich Dekontaminationseffizienz, die Definition eines geeigneten mikrobiologischen Umgebungskontrollprogramms v. a. der Festlegung von Prüfpunkten für das mikrobiologische Umgebungsmonitoring und die anschließende Durchführung von Media Fills zur Validierung für die aseptische Abfüllung von Sterilprodukten auf der Fertigspritzenlinie. Des Weiteren wird empfohlen, vor der Erstqualifizierung eine Vorstudie zur Überprüfung der Materialien durchzuführen, die im E-Beam-Tunnel und im Isolator eingesetzt werden und der Dekontamination mit gasförmigem Wasserstoffperoxid (H_2O_2) ausgesetzt sind. Materialien, die sich nicht resp. nur schwer mit H_2O_2 dekontaminieren lassen, sollten durch Alternativ-Materialien ersetzt werden. Im anschließenden Routinebetrieb müssen die einzelnen Anlagen und Prozesse im Rahmen der regelmäßig durchzuführenden Requalifizierungen/Revalidierungen bezüglich mikrobiologischer Qualität überprüft werden

Abstract

Microbiological Aspects of the Qualification of a Filling Line for Prefilled Syringes with E-Beam Tunnel in Isolator Design

The definition of the individual steps for a microbiological initial qualification of a filling line for prefilled syringes with isolator technology and E-beam tunnel for the decontamination of syringes in tubs requires a detailed knowledge of the respective systems and the processes.

The qualification procedure has to be agreed upon by production, quality assurance and microbiological quality control department, focusing in particular on the qualification of the E-beam tunnel and isolator. Here the main issues are decontamination efficacy, definition of an adequate environmental monitoring program and validation of the aseptic filling by media fills.

Furthermore it is recommended to perform preliminary "material studies" in order to guarantee the decontamination ability of all the materials in the isolator and the E-beam tunnel which are exposed to the H_2O_2 decontamination. Materials which are not or are hardly decontaminated with H_2O_2 should be removed from the system and should be replaced by suitable alternative materials.

To ensure the microbiological quality, single systems and processes have to be requalified/revalidated on a regular basis during routine production.

Key words E-Beam-Tunnel · Fertigspritzenlinie · Isolator · Media Fills · Mikrobiologische Qualifizierung · Umgebungsmonitoring

1. Einleitung

Fertigspritzenlinien in Isolatorbauweise stellen sowohl die Anbieter dieser Linien, die Pharmaindustrie als auch die Behörden vor neue Herausforderungen. Neben der zwischenzeitlich etablierten Isolatortechnologie für die aseptische Abfüllung von Fertigspritzen werden neue Technologien zum kontaminationsfreien Einschleusen der Fertigspritzen angewandt, für die in der Pharmaindustrie bisher noch keine langfristigen Erfahrungen bestehen. Qualifizierung und Etablierung dieser neuen Technologien fordern vom Betreiber neben der genauen Anlagen- und Prozesskenntnis einiges an „Kreativität“, da die regulatorischen Vorgaben diesbezüglich wenig Konkretes bieten.

Nachfolgend werden die mikrobiologischen Aspekte der Qualifizierung einer Fertigspritzenlinie mit E-Beam-Tunnel zur Dekontamination der einzuschleusenden Fertigspritzen beschrieben, besonderer Fokus liegt dabei auf dem mikrobiologischen Qualifizierungsansatz für den E-Beam-Tunnel.

Grundsätzlich können die wichtigsten mikrobiologischen Schritte zur Qualifizierung einer Fertigspritzenlinie mit E-Beam-Tunnel folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Mikrobiologische Qualifizierung des Einschleusens der Fertigspritzen
- Materialauswahl für Isolator und E-Beam-Tunnel bezüglich H₂O₂-Dekontaminierbarkeit
- Mikrobiologische Qualifizierung der H₂O₂-Dekontamination des Isolators und des E-Beam-Tunnels
- Definition eines Prüfprogramms für mikrobiologische Umgebungskontrollen
- Qualifizierung der aseptischen Abfüllung von Fertigspritzen mittels Media Fills

2. Prozess- und Anlagenvorstellung

2.1 Prozess

Die zugekauften Fertigspritzen sind in Tubs verpackt; die Tubs mit Fertigspritzen sind ethylenoxid-sterilisiert. Für die Zugänglichkeit des Ethylenoxids an die Fertigspritzen im Tub ist dieses mit einer gasdurchlässigen Tyvek-Folie verschlossen; zum Schutz des Tubs vor Kontaminationen nach der Ethylenoxid-Sterilisation ist dieses nochmals in eine ethylenoxid-durchlässige Folie verpackt, den sog. Tub-Außenbeutel.

Die Fertigspritzenlinie ist in einer Zone D lokalisiert; in dieser Zone findet das Entfernen der Tub-Außenbeutel statt. Um die dabei möglicherweise erfolgten Kontaminationen auf der Tub-Außenseite vor dem Einbringen in den Isolator zu entfernen/abzutöten, erfolgt eine Dekontamination der Tub-Außenseite im E-Beam-Tunnel mit Elektronenstrahlen. Direkt anschließend werden die Tubs in den Isolator eingebracht; dort wird durch einen Roboterarm die Tyvek-Folie abgezogen, so dass nun im Isolator die sterilen Fertigspritzen verarbeitet, d.h.

befüllt und mit Stopfen versehen werden können. Die mit Stopfen verschlossenen Fertigspritzen verlassen anschließend – gelagert in dem Tub – den Isolator über eine kleine Öffnung, das sog. Mousehole, zurück in die Zone D.

2.2 Anlagenkomponenten

E-Beam-Tunnel

- Horizontaler S-Shape
- 3 Elektronenstrahl-Kanonen, angeordnet im 120°-Winkel
- E-Beam mit Scanning-Funktion
- H₂O₂-Dekontamination des Tunnels via Isolator

Isolator

- 12 m³ zu dekontaminierendes Volumen (Isolator mit E-Beam-Tunnel)
- Integriertes Dekontaminationssystem: SIS 700 mit 2 H₂O₂-Verdampferplatten
- 2,5 h Dekontaminationszyklus mit 600 g H₂O₂
- 2 h Spülzyklus nach H₂O₂-Dekontamination
- Restkonzentration: 1 ppm H₂O₂

Abfülllinie

- Nestfiller (Hypak SCF-Tubs)
- Abfüllung mittels Pumpen
- 5 Abfüllnadeln
- 280 Spritzen/min
- 100 % Gewichtskontrolle
- CIP/SIP produktberührender Oberflächen

Transfersysteme

- DPTE (Double Door Transfer Port) für Beutel mit gamma-sterilisierten Stopfen; diese gelangen nach dem Einschleusen direkt in den Stopfentopf
- RTP (Rapid Transfer Port) für autoklavierbare Materialien (z. B. Ersatznadeln, Pinzetten)

Beide Transfersysteme ermöglichen das kontaminationsfreie Einschleusen steriler Materialien in einen dekontaminierten Isolator durch ein sogenanntes Doppeltür-System.

Die Fertigspritzenlinie inkl. Tub-Außenbeutelentferner und Roboter zur Tyvek-Folien-Entfernung wurden von Inova (Crailsheim) geliefert; Isolator sowie Dekontaminationssystem für Isolator und E-Beam-Tunnel stammt von Skan (Basel, Schweiz). Hersteller des E-Beam-Tunnels ist Linac (Orsay, Frankreich).

3. Performance Qualification des E-Beam-Tunnels

3.1 Vorgehensweise

3.1.1 Physikalische Performance Qualification

Im Rahmen der Performance Qualification des E-Beam-Tunnels erfolgte vor der mikrobiologischen Qualifizierung die physikalische Qualifizierung (Dosimetrie), welche die Evaluierung der Worst-Case-Positionen (Positionen mit niedrigerer Strahlendosis) auf dem Tub beinhaltete. Gefordert war eine minimale Dosis von 25 kGy an den Worst-Case-Positionen.

Auf die physikalische Qualifizierung wird nicht näher eingegangen.

Grundlagen Restricted Access Barrier System RABS/Isolator aus Sicht eines Anlagenplaners

Dipl.-Ing. Eberhard
Münch

Carpus Prozess
Experten GmbH,
Hattersheim (Main)

Zusammenfassung

In der aseptischen Fertigung stellt der RABS bzw. die Isolortechnik bei der Abfüllung den Stand der Technik dar.

Bei der Planung muss am Anfang definiert werden, welche Technologie zum Einsatz kommt, da dies Auswirkungen u. a. auf die Layout-Planung hat. Deswegen werden in diesem Artikel die einzelnen Technologien vorgestellt und erläutert.

Neben der eigentlichen Technologie sind vor allem die Schleusungsvorgänge von entscheidender Bedeutung für die Planung und Konstruktion der Anlage. Einige der Möglichkeiten werden am Beispiel der Stopfenzufuhr erläutert.

Am Ende des Artikels wird die allgemeine Vorgehensweise bei der Planung und Realisierung eines RABS/Isolators beschrieben.

Abstract

Basics of Restricted Access Barrier Systems RABS/Isolators from the Plant Designer's Point of View

RABS and Isolator are the state of the art technologies for aseptic filling.

At the beginning of the design phase, it is necessary to decide which technology is going to be used, due to the influence for the layout amongst others. This paper introduces and exemplifies the different technologies.

Beside the containment technology the material transfer is also very important for planning and construction. Using the example of rubber stopper transfer the different options are described.

At the end of the paper the different steps for planning and realising a RABS or Isolator are explained.

Key words Aseptische Abfüllung · Isolator · Planungsschritte · RABS · Schleusungsvorgänge · Stopfentransfer

Wenn es um Produkt- und/oder Personenschutz in der pharmazeutischen Produktion geht, haben sowohl der Isolator als auch die RABS-Technologie längst Einzug erhalten. Am weitesten verbreitet ist diese Technologie bei der aseptischen Abfüllung von Injektionspräparaten.

Um einen RABS bzw. Isolator auslegen zu können, muss als erstes die Art der „Schutzhülle“ definiert werden. Man unterscheidet grundsätzlich zwischen einem Isolator und einem RABS, obwohl die Technologien sich immer weiter aufeinander zu bewegen.



Abb. 1: Isolator.

Am augenscheinlichsten unterscheiden sich beide Systeme in der Klassifizierung der Umgebung, in der sie aufgestellt und betrieben werden. Dies hat bei der Planung auf das Layout und die Hygienezonierung gravierende Auswirkungen.

1. Die Systemauswahl

In den kommenden Abschnitten werden die unterschiedlichen Technologien beschrieben und die Unterschiede erläutert.

Isolator (Abb. 1)

- Er hat eine geschlossene Kabine mit eigenem Lüftungsgerät.
- Im Inneren des Isolators herrscht in der Regel Klasse A.
- Die Umgebung des Isolators ist mindestens Klasse D.
- Die Eingriffe erfolgen ausschließlich über Handschuhe (Öffnen des Isolators führt unmittelbar zum Produktionsabbruch).
- Die Umluft erfolgt entweder durch Doppelscheiben (Abb. 2) oder durch Umluftkanäle (Abb. 3).
- Je nach Einsatz des Isolators (Produkt-, Personen-, Umweltschutz) kann im Inneren eine negative bzw. positive Druckkaskade aufgebaut werden.
- VMP-Begasung ist Standard und eine separate Temperatur-/Feuchterege- lung kann produktabhängig realisiert werden.

Neben diesen Eigenschaften ist es wichtig, dass der Prozess im Inneren des Isolators äußerst stabil läuft, da ständige Eingriffe während der Produktion zu erheblichen Problemen führen. Auch dürfen die Anforderungen an die Personal- qualifikation und die Qualifizierung/Validierung allgemein nicht unterschätzt werden.

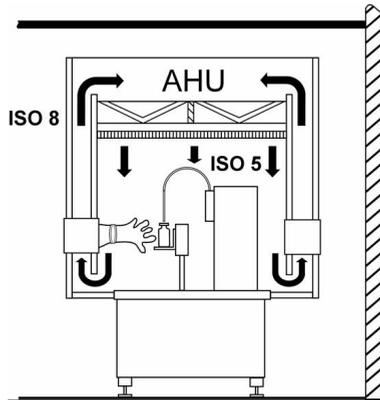


Abb. 2: Schematische Darstellung eines Isolators mit Doppelscheibe.

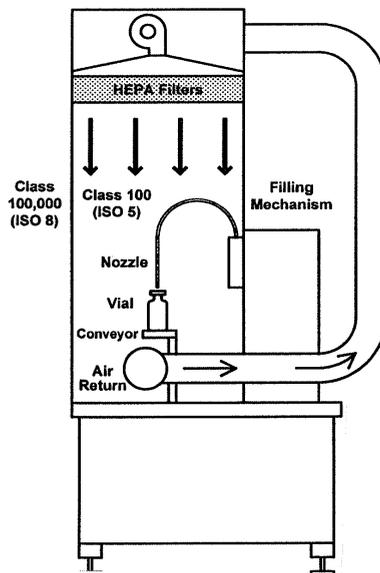


Abb. 3: Schematische Darstellung eines Isolators mit Rückluftkanälen.

Bei hochtoxischen Produkten (insbesondere bei der Abfüllung von Pulvern) bzw. bei erhöhten SAL-Anforderungen ist der Isolator heutzutage die meist eingesetzte Technologie.

RABS

- Im Innern des RABS herrscht in der Regel Klasse A.
- Die Umgebung des RABS ist Klasse B.