



Isolatoren für die Zytostatika-Herstellung

Rundum geschützt

Seit mehr als 60 Jahren werden Zytostatika zur Chemotherapie bei Krebserkrankungen eingesetzt. Dabei handelt es sich um Medikamente, die das Zellwachstum und/oder die Zellteilung hemmen. Zytostatika greifen sich schnell teilende Zellen an, wie es bei Krebszellen der Fall ist.

Auch einige der gesunden Körperzellen gehören zu den sich schnell teilenden Zellen. Dazu zählen unter anderem die Schleimhautzellen im Mund und im Magen-Darm-Trakt, die Zellen im Knochenmark sowie die Haarzellen. Somit handelt es sich bei Zytostatika um toxische Substanzen, die unter keinen Umständen in die Umgebung gelangen dürfen. Der Personenschutz steht bei der Herstellung dieser Medikamente im Vordergrund. Speziell für die Herstellung kleiner Mengen im Bereich der Krankenhausapotheken kommen Zytostatika-Isolatoren zum Einsatz.

Sichere und konsequente Trennung

Reinraumtechnik Ulm hat für die Krankenhausapotheke der Uniklinik Graz zwei Zytostatika-Isolatoren realisiert und in Betrieb genommen. Die Anlage wurde entwickelt, um toxische Stoffe prozesssicher zu verwiegen und zu untersuchen. Dadurch wird eine sichere und konsequente Trennung des Bedieners und des Produktes, durch ein geschlossenes System, gewährleistet. In diesen Isolatoren wird für den Personenschutz ausschließlich im Unterdruck bei -90 Pa gearbeitet. Sie bieten daher nur über integrierte Handschuhe Eingriffsmöglichkeiten.

Für einen konsequent einheitlichen Materialfluss ist der Isolator mit zwei eigenständig belüfteten Materialschleusen ausgestattet. Durch die eigenständigen Schleusen wird das getrennte Be- und Entladen der Arbeitskammer ermöglicht. Sowohl die Materialschleusen als auch die Arbeitskammer sind mit separaten EC-Ventilatoren ausgestattet. Hierdurch bietet sich die Möglichkeit, unabhängige laminare Luftströmungen zu erzeugen. Für den Vollbetrieb und für den abgesenkten Betrieb sind Festwerte vorab eingestellt. Die Drehzahlen der Ventilatoren in den Materialschleusen lassen sich über ein integriertes Touchpanel regeln. Der Ventilator in der Arbeitskammer hingegen wird über eine unter dem Filter verbauten Strömungssonde geregelt und auf dem Touchpanel visualisiert.

Damit keine toxischen Substanzen aus dem Isolator austreten können, wird in der Arbeitskammer und in den Materialschleusen eine Druckkaskade aufgebaut. Die Schleusendrucke werden dabei über Differenzdruckaufnehmer getrennt geregelt und über den pneumatisch geregelten Volumenstromregler eingestellt. Auch hier lässt sich der Regelverlauf auf dem Touchpanel darstellen. Im Isolator lässt sich im Überdruck und im Unterdruck arbeiten; so kann nach vollständiger H₂O₂-Dekontamination sowohl ein Produkt- als auch ein Personenschutz realisiert werden.

Über einen Druckhalte-Test (DHT) kann die Integrität der Arbeitskammer getestet werden. Dabei wird der Luftweg über zwei gasdichte Klappen abgesperrt, und der Druckabfall eines Prüfdrucks wird über eine bestimmte Zeit ermittelt. Bei einem zu hohen Druckabfall gibt das

System eine visuelle und akustische Warnmeldung heraus. Der Signalaustausch für Alarmer findet über potentialfreie Kontakte statt. Es wird empfohlen, vor jeder Benutzung des Isolators den Druckhalte-Test durchzuführen, um die Arbeitssicherheit zu beurteilen.

Luftqualität reguliert Öffnung der Schleusentüren

Die Türen der Materialschleusen sind gegeneinander verriegelt. Es kann über die Anforderungstaste eine der beiden äußeren Materialschleusen geöffnet werden. Die Freischaltung der inneren Schleusentüren findet über einen Fußtaster statt. Nach dem Verschließen der Schleusentüren findet eine Spülung der Schleuse, die sogenannte Recovery Time, statt. Die Recovery Time kann bis zu 1 min andauern. Erst nach Erreichen einer bestimmten Luftqualität kann eine der Schleusentüren wieder geöffnet werden. Auf dem Touchpanel sind die freigegebenen Schleusentüren mit Grün und die gesperrten Schleusentüren mit Rot graphisch, dargestellt.

Für die Benutzung des Isolators können sich verschiedene Anwender am Touchpanel anmelden. Mit der Bedienerfunktion kann der Anwender den Vollbetrieb, den abgesenkten Betrieb, den Druckhaltetest und das Licht schalten. Um korrekte Einstellwerte sicherzustellen, kann nur der Administrator auf die Servicefunktionen zugreifen. Darüber hinaus kann dieser über die Benutzer-Verwaltung alle Anwender verwalten. Ohne das Anmelden eines Benutzers können am Touchpanel lediglich die Messwerte als auch die graphisch dargestellten Regelfunktionen eingesehen werden. Einstellungen können hierbei nicht vorgenommen werden.

Zusätzlich verfügt der Zytostatika-Isolator über ein Triclamp-System. Dabei handelt es sich um eine aseptische Rohrleitungsverbindung, die den Anschluss eines Partikel-Monitoring-Systems sowie eines stationären Luftkeimsammlers ermöglicht. Das Partikel-Monitoring dient der Überwachung der Luftreinheit im GMP-Bereich. Dafür werden Partikel der Größe $\geq 0,5 \mu\text{m}$ und $\geq 5,0 \mu\text{m}$ in einem vordefinierten Volumen durch einen Partikelzähler ermittelt. Durch ein kontinuierliches Partikel-Monitoring, besteht die Möglichkeit, die aktuelle Reinheitsklasse in der Arbeitskammer in Echtzeit zu bestimmen und zu überwachen.

Vor der Auslieferung des Isolators an den Kunden, wurde ein Factory Acceptance Test (FAT) durchgeführt. Das Ziel dieser Werksabnahme war die Überprüfung von Vollständigkeit, Verarbeitung der Anlage und die Beweisführung, dass die vom Auftraggeber geforderten Kriterien erfüllt wurden. Während des FAT's wurde die Rauigkeit des verarbeiteten Edelstahls untersucht. Alle Edelstahloberflächen durften nach Kundenspezifikation den Wert von $\leq 0,8 \mu\text{m}$ nicht überschreiten.

IQ und OQ vor Inbetriebnahme

Für die Inbetriebnahme wurde von Seiten des Herstellers eine Installation Qualification (IQ) und eine Operation Qualification (OQ) durchgeführt. Im Rahmen der IQ wurde die korrekte Installation überprüft und dokumentiert. Hierzu gehörte unter anderem der Vergleich der tatsächlich installierten Komponenten mit der Spezifikation, das Überprüfen des vollständigen Aufbaus und des Anschlusses des Systems an die Medienversorgungen genauso wie auch die Untersuchung der technischen Dokumentation auf ihre Vollständigkeit. Die technische Dokumentation beinhaltet unter anderem folgende Punkte:

- Konstruktionszeichnungen,
- R&I-Schema,
- MSR-Schema,
- Bedienungsanleitung,

- Ersatzteilliste,
- Wartungsvorschrift sowie
- CE-Konformitätserklärung.

Darüber hinaus fand eine Untersuchung aller gelieferten Komponenten auf eine mängelfreie Verarbeitung, des korrekten Zusammenbaus und die richtige Aufstellung der Anlage statt. Zusätzlich wurde in der IQ die Verkabelung des Isolators mit dem Schaltplan abgeglichen und dokumentiert.

Nach erfolgreicher Durchführung der IQ kann mit der OQ begonnen werden. Die Funktionsqualifizierung bedeutet das dokumentierte Überprüfen aller Komponenten und Module des installierten Systems. Die während der Planung erstellten Funktionsspezifikationen bilden dabei die Vorgaben, gegen welche tatsächlich vom System ausgeführten Aktionen geprüft werden. Vor dem Beginn dieser Qualifizierungsphase müssen die anzuwendenden Testverfahren sowie die Akzeptanzkriterien festgelegt und vom Kunden freigegeben werden. Außerdem müssen alle eingesetzten Messeinrichtungen vor der Durchführung der Prüfungen kalibriert sein. Die OQ bestand unter anderem aus folgenden Prüfungen:

- Funktionstest der Schleusensteuerung,
- Messung der Strömungsgeschwindigkeit,
- Durchführung eines Filterintegrationstest,
- Klassifizierung der Luftreinheit,
- Strömungsvisualisierung,
- Schalldruckpegel,
- Messung der Beleuchtungsstärke und
- Ermittlung der Erholzeitmessung.

Die gesamten Messungen wurden nach den Normen DIN EN ISO 14644 und VDI 2083-3 und von ausgebildeten Messtechnikern durchgeführt. Die langjährige Erfahrung der Mitarbeiter gewährleistete einen reibungslosen Ablauf während der gesamten Qualifizierung. Die Auswertung der Qualifizierungsphasen erfolgte beim Anwender vor Ort; dadurch konnte eine Verzögerung der Freigabe der Funktionsqualifizierung verhindert werden. Um das Personal des Klinikums mit der Handhabung der Anlage vertraut zu machen, fand eine ausführliche Schulung statt.



Autor: Irina Fuhrmann, Leiterin Qualifizierung und Dokumentation, Reinraumtechnik Ulm
[03/2015 Mai](#)