



# Herstellen von Parenteralia im Überdruckisolator

Bestens geschützt

**Beide müssen geschützt werden: Bediener und Produkt.** Unter parenteralen Anwendungen wird das Verabreichen von Arzneimitteln durch Umgehung des Magen-Darm-Traktes verstanden.

Das europäische Arzneibuch fasst den Begriff enger zusammen und definiert Parenteralia als sterile Zubereitungen, die für Injektionen, Infusionen oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind. Da bei der parenteralen Applikation das Arzneimittel direkt in die Blutbahn gelangen kann, gelten für diese Arzneimittel besonders strenge Anforderungen bei der Herstellung. Für das Gewährleisten des Produktschutzes läuft hier die Produktion vollständig unter aseptischen Bedingungen ab.

Um in einer Krankenhausapotheke in Süddeutschland Produkte zur parenteralen Anwendung herstellen zu können, wurden von Reinraumtechnik Ulm zwei Überdruckisolatoren umgesetzt. Ziel dieses Projektes war es, durch die Isolatortechnologie die Qualität des hergestellten Produktes sicherzustellen und eine Produktion der GMP Klasse A in D zu verwirklichen. Die Überdruckisolatoren trennen Produkt, Prozess und Bediener während des gesamten Prozesses und verhindern dadurch die Kontamination des Produktes durch die Umgebung.

## **Sicherheitswerkbank vom Isolator getrennt**

Um vorbereitende Maßnahmen für die Arbeiten im Isolator durchführen zu können, wurde eine Sicherheitswerkbank vorgeschaltet. Die Trennung der Sicherheitswerkbank vom Isolator wurde mit einer 2-Wege-Schleuse realisiert und das Ganze baulich zu einer Anlage verbunden. Bei der Werkbank handelt es sich um eine mikrobiologische Sicherheitswerkbank der Klasse 2 für Personen-, Produkt- und Verschleppungsschutz nach DIN EN 12469. Das Gerät besitzt eine turbulenzarme Verdrängungsströmung mit einer Lamina-Flow-Geschwindigkeit von 0,45 m/s im Arbeitsraum und arbeitet im Umluftprinzip mit einem Abluftanteil von 30 %. Der Gesamt-volumenstrom der Anlage wird aufgeteilt in 30 % Frischluft und 70 % Umluft. Die angesaugte Frischluft wird über einen Vorfilter gereinigt und dem Isolator, den Schleusen und der Sicherheitswerkbank über Hochleistungs-Schwebstofffilter zugeführt. Auch die Abluft wird über Hochleistungs-Schwebstofffilter gereinigt. Die Filter ermöglichen das Zurückhalten von feinsten Stäuben bzw. Aerosolen aus der Luft und dienen dem Produktschutz.

Für die Untersuchung der Hochleistungs-Schwebstofffilter im eingebauten Zustand auf den Abscheidegrad bzw. um die Filter auf Leckagen zu prüfen, wurde die Anlage mit Aerosolstutzen versehen. Dadurch kann ein Filterintegritätstest von jedem Filter mittels DEHS ohne eine Demontage stattfinden. Dies erleichtert die

Wartungsarbeiten der Anlage erheblich, da diese Aerosolstutzen leicht zugänglich in der Vorderfront der Anlage verbaut sind.

### **Überdruck gewährleistet Produktschutz**

Die Hauptarbeit findet in der Arbeitskammer des Isolators statt. Um den Produktschutz zu gewährleisten, besitzt die Kammer einen ständigen Überdruck von 100 Pa. Zusätzlich wird im Arbeitsraum eine turbulenzarme Verdrängungsströmung erzeugt; dazu wurden unterhalb der Hochleistungs-Schwebstofffilter sogenannte Laminarisatoren verbaut. Diese bestehen aus einem mit Gewebe bespannten Rahmen. Dieses spezielle Gewebe löst den turbulenten Zuluftstrom und erzeugt so eine laminare Luftströmung. Dadurch werden die bei den Arbeiten erzeugten und aufgewirbelten Partikel nach unten abgeführt.

Zu Beginn eines Arbeitsdurchganges werden in der vorgeschalteten Sicherheitswerkbank die Materialien vorbereitet und diese über einen Transfertisch in die Eingangsschleuse des Isolators geführt. Zu diesem Zweck kann die äußere Schiebescheibe der Eingangsschleuse über einen Fußtaster geöffnet und auch wieder geschlossen werden. Nach einer „Recovery Time“, deren Dauer in einer Funktionsprüfung während der Qualifizierung ermittelt wird, kann das Material über die innere Schiebescheibe der Schleuse in den Isolatoreninnenraum eingeschleust werden. Während der „Recovery Time“ wird die Schleuse luftgespült, um das Risiko von in den Arbeitsraum eingeschleppten Partikeln zu minimieren. Auch die Schiebescheibe zwischen der Schleuse und dem Isolator wird mittels eines Fußtasters bedient. Die beiden Schiebescheiben sind derart gegeneinander verriegelt, dass sich jeweils lediglich ein Weg der 2-Wege-Schleuse öffnen lässt.

Die Herstellung parenteraler Produkte findet dann über spezielle Handschuhe, die fest in der Isolatorglasscheibe verbaut sind, statt. Diese Handschuhe bieten dem Anwender besonders hohen Tragekomfort und ermöglichen darüber hinaus ein sehr gutes Tastempfinden während des Arbeitens. Die Inhaltsstoffe der Handschuhe gehen mit der aktuellen FDA-Positivliste konform und sind sowohl gegen Wasserstoffperoxid als auch Isopropanol beständig. Um den Produktschutz zu gewährleisten, herrscht im Arbeitsraum des Isolators die Reinraumklasse A; diese wird nach dem EU-GMP Leitfadens Annex 1 klassifiziert.

Für das Ausschleusen des Produkts kann dieses über einen Transfertisch in die Ausgangsschleuse geführt werden. Auch hier kann die Schleuse erst nach der Recovery Time von außen geöffnet und das Produkt entnommen werden.

### **Druckhaltetest gewährleistet Integrität**

Durch einen vollautomatischen Druckhaltetest kann die Integrität der Schleusen und des Isolators jederzeit überprüft werden. Dazu werden die Schleusentüren verriegelt und das System mit einem definierten Überdruck beaufschlagt. Anschließend wird der Druckabfall pro Minute ausgewertet. Bei Überschreiten des Grenzwertes wird der Druckhaltetest abgebrochen, und es werden sowohl ein visueller als auch ein akustischer Alarm ausgelöst.

Durch das Hygienic Design der Anlage lassen sich Arbeitskammer und Schleusen einschließlich deren Dichtungen gut reinigen. Jede Stelle - insbesondere die Arbeitsfläche und die kontaminationsgefährdeten Seiten- bzw. Frontbereiche - kann über die Handschuhe, unter Verwendung von Hilfsmitteln erreicht werden. Auch die

Reinigung unter der Arbeitsplatte lässt sich bei geschlossener Frontscheibe über die Handschuhe durchführen.

Im Falle eines Stromausfalles besitzt die Anlage ein Notsystem, das eine unterbrechungsfreie Stromversorgung gewährleistet. Dieses System ist so ausgelegt, dass eine Pufferung von mindestens 30 min sichergestellt ist. Tritt ein Stromausfall auf, so werden eine Notbeleuchtung und ein akustischer Alarm ausgelöst. Darüber hinaus bleiben alle Parameter und Daten gespeichert. Zusätzlich wird auf dem SPS der Ausfall mit Datum und Uhrzeit dokumentiert. Für Fernwartungen wurde die Anlage mit einer Remote-Control-Funktion ausgestattet; dadurch besteht die Möglichkeit der Ferndiagnose zur schnellen Fehlerermittlung bei Störungen. Über ein Touch Panel können bequem alle Messdaten der Anlage abgerufen und - falls nötig - in die Steuerung der Anlage eingegriffen werden.

### **Entscheider-Facts für Betreiber**

- Um in einer Krankenhausapotheke Produkte zur parenteralen Anwendung herstellen zu können, wurden von Reinraumtechnik Ulm zwei Überdruckisolatoren umgesetzt. Dadurch ist es möglich, den größtmöglichen Produktschutz auf engstem Raum zu realisieren.
- Das System ermöglicht ein einfaches Handling und ein problemloses Einbringen von Materialien. Darüber hinaus zeichnet sich das System durch höchste Flexibilität aus und kann mit geringem Aufwand realisiert werden.



Autor: Irina Fuhrman, Leiterin Qualifizierung/Dokumentation Reinraumtechnik Ulm  
[05/2015 August](#)

<http://www.pharma-food.de/texte/anzeigen/9505/>