
PREMIUM RSA 3 IN 1

PHARMA
ABTEILUNG

cGMP
LÖSUNG





Die Anforderung des Kunden

ENTWICKLUNG EINES STERILISATORS MIT 3 PROZESSEN IN 1 GERÄT

Mit dem Aufkommen der Industrie 4.0 haben viele Betriebe begonnen, flexible Mehrzweckmaschinen zu kaufen, die in der Lage sind, die Prozesstypologie zu ändern und viele verschiedene Materialien mehr als in der Vergangenheit zu behandeln. Dieses Gebot der Stunde wurde von dem Versuch angekurbelt, die Produktionskosten einzudämmen und folglich die Produktionsplanungen zu überarbeiten.

Nachdem die Pharmaindustrie sehr unterschiedliche und je nach Produkt unternehmensspezifische Prozesse voraussetzt, ist es nur natürlich, dass bis heute Maschinen gebaut wurden, die entweder für die eine Art von Ladung oder eine andere Art bestimmt waren.

Wenn etwa bei der Sterilisation in Krankenhausumgebung in der Regel Operationsbesteck, Planen und nicht wärmeempfindliche Gummitteile behandelt werden, ändert sich das Spektrum im Pharma-Sektor deutlich, wo feste und flüssige Stoffe in den verschiedensten Verpackungstypologien wie Phiolen, Fläschchen, Blistern, vorgefüllte Spritzen, BFS-Behälter usw. behandelt werden müssen.

Der Kunde, der als Vertragshersteller (CDMO) arbeitet, wollte eine einzige Maschine, die verschiedene Typologien sterilisieren können sollte, um flexibel auf die Anfragen ihrer Kunden reagieren

zu können. Auf diese Weise hätte er die Bestellung mehrerer Maschinen für die einzelnen Ladetypologien vermeiden können.

Für eine intelligente Behandlung unterscheiden wir daher die Ladungen je nach Aggregatzustand, flüssig oder fest. Die **festen Stoffe** sind ihrerseits unterschiedlicher Natur, aber im Allgemeinen können sie mit einem einzigen Prozess behandelt werden, der **Sattdampf in einer hermetischen Kammer mit Unterdruck** verwendet.

Dies erfordert den Einsatz von besonderen Pumpen.

Die **flüssigen Stoffe** können jedoch je nach Art der Verpackung eine Vielzahl an verschiedenen Prozessen erforderlich machen. Sie befinden sich nämlich entweder in Kunststoff- oder Glasbehältern, die entweder offen oder geschlossen sind.

Zum jetzigen Zeitpunkt kommen Zyklen zum Einsatz, in denen eine Mischung aus **Luft + Dampf** verwendet wird sowie Zyklen, in denen der sterilisierende Wirkstoff aus **erhitztem Wasser** besteht.

Die Konfigurationen dieser Maschinen sind sehr unterschiedlich, weswegen Lösungen in einem einzigen Prozess bzw. eine einzige Maschine mit allen notwendigen Behandlungsprozessen für die verschiedenen Ladungen nur schwer auf dem Markt zu finden sind.

Vorüberlegungen zur korrekten Umsetzung der Maschine

Das Entwicklungsteam von LAST Technology hat zunächst die unabänderlichen Punkte festgelegt, von denen aus eine detaillierte Analyse durchgeführt wurde, um sich dann auf die Suche nach innovativen Lösungen zu konzentrieren, um den Anforderungen des Kunden entgegenzukommen:

- die Maschine sollte die Richtlinien CE, Eudralex, FDA und angesichts der Bestimmung für pharmazeutische Nutzung die Normen zur Guten Herstellungspraxis cGMP einhalten;
- sie sollte flexibel sein, um sie leicht für Ladungen unterschiedlicher Natur umrüsten zu können;
- die Innen- und Außenflächen mussten gut erreichbar sein, um die Reinigung und die Beseitigung von Schmutz zu erleichtern und die technischen Bereiche mussten gut zugänglich sein, um Wartungsarbeiten einfach zu gestalten;
- die Sicherheitsbedingungen im Inneren der Kammer durften die Sterilität des behandelten Produkts nicht beeinträchtigen;
- es sollte per Software ein Probenentnahmesystem für die Registrierung von Prozessdaten (Temperatur und Druck) während aller Phasen erstellt werden;
- es sollte ein Berichterstellungssystem mit Aufnahme von Probenentnahmestellen, von Alarmmeldungen und den vom Bediener während des gesamten Zyklus durchgeführten Arbeiten erstellt werden;
- die Maschine sollte mit einem Automatisierungs- und Steuersystem ausgestattet werden, das vom Nutzer über eine Steuertafel verwaltet werden konnte, um die Maßnahmen des Bedieners zu vereinfachen;
- es sollten Lösungen mit aufgenommen werden, die der Einsparung von Energie dienen und die Rückgewinnung der erzeugten Hitze ermöglichen sowie die Wärmeableitung verringern;
- es sollten Sicherheitssysteme realisiert werden, die das Öffnen der Maschinentüren im Fall von Vakuum oder Druck verhindern;
- die Maschine musste Sicherheitsventile beinhalten, die die Maschine und den Bediener vor hohen Drücken schützen, die in den Dampf- und Pneumatikkreisläufen entstehen konnten;
- es mussten Baulösungen gefunden werden, um die Lärmausbreitung der Maschine einzudämmen.



Entspricht der CE-Vorschrift



Flexibilität nach Lastart



Einfache Reinigung und Wartung



Hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards



System der Software-Probenahme



Meldesysteme



Benutzer-Automatisierung



Beschränkungen der Lärmausbreitung

Die Sterilisation

Die Sterilisation ist der Prozess, bei dem Mikroorganismen wie Bakterien oder Sporen von Gegenständen oder Stoffen durch Hitze, chemische Wirkstoffe oder Strahlungen beseitigt werden.

Das hier beschriebene Projekt vereint in einer einzelnen Maschine verschiedene Sterilisationsprozesse durch den Einsatz von feuchter Hitze, während alle Vorgehensweisen mit trockener Hitze oder chemische Wirkstoffe wie Ethylenoxid und Strahlungen ausgeschlossen werden.

Bei feuchter Hitze wird Wasser in flüssigem oder gasförmigem Zustand für die Bildung von thermischer Energie genutzt. Es folgen die betreffenden Sterilisationsprozesse, die in einer einzigen Vorrichtung untergebracht werden mussten:

- Sattedampf-Sterilisation
- Sterilisation mit einem Luft-Dampf-Gemisch
- Sterilisation mit Heißwasser

Bei einem ersten Treffen wurden die einzelnen Prozesse miteinander verglichen, um die gemeinsamen und die unterschiedlichen Eigenschaften auszuleuchten. Im Allgemeinen haben alle Prozesse eine Phase der Vorbehandlung bzw. Konditionierung, eine der Exposition (Sterilisation) und die letzte der Kühlung und der Trocknung gemein.

Die einzelnen Prozesse

1. SATTDAMPF

Der Sattedampf als Prozessflüssigkeit kommt mit der Ladung in festem Zustand in Kontakt und gibt eine enorme Menge an thermischer Energie ab.

Damit dies einheitlich und auf allen Flächen der Ladung gleich erfolgt, wird die Luft im Inneren der Sterilisationskammer vollständig eliminiert und nur mit Sattedampf aufgefüllt.

Die Eliminierung der Luft wird erreicht, indem abwechselnd Unterdruck mit einer Vakuumpumpe erzeugt wird und kurze, plötzliche Druckbeaufschlagungen durch die Einleitung von Dampf. Neben der vollständigen Beseitigung von Luft steigt außerdem die Temperatur, bis sie den für die Sterilisation eingestellten Wert erreicht. Dies stellt die Vorbehandlung bzw. Konditionierung dar. Es folgt die Phase der eigentlichen Sterilisation, bei der die Temperatur für eine vorbestimmte Dauer aufrechterhalten wird.

Schließlich wird die Ladung gekühlt und getrocknet, wozu ein Vakuum erzeugt wird, das die Ableitung von möglichem Kondenswasser

fördert und Wasser in die Zwischenräume geleitet wird. Am Ende der Vakuumphase wird der Druck im Kammerinneren wieder auf Umgebungsdruck gebracht (Atmosphärendruck).

Mit diesem Prozess lassen sich auch **offene oder geschlossene Flüssigkeiten** behandeln. Der einzige Unterschied besteht darin, dass man in der Vorbehandlungs- und Kühlungsphase nicht mit forciertem Vakuum arbeiten kann. Es gibt Dampfzufuhren, die die Luft mechanisch aus der Kammer verdrängen.

Dadurch wird ein Druck erzeugt, auf den ein Druckablass folgt, der jedoch nie unter einen Wert fällt, der die Ladung beschädigen könnte. Auf diese Weise wird ein Großteil der in der Kammer vorhandenen Luft beseitigt und die Temperatur steigt.



PORÖS, NICHT PORÖS UND FLÜSSIG



60°C - 134°C



GESÄTTIGTER DAMPF + LUFT/DAMPF-GEMISCH
+ ÜBERHITZTES WASSER



2. LUFT + DAMPF

Auch bei dieser Art der Sterilisation ist der Dampf die Prozessflüssigkeit, aber es werden Flüssigkeiten in hermetisch verschlossenen Behältern behandelt.

Hier wird nur die Luft erhitzt, indem Dampf in die Kammer geleitet wird. Ventilatoren dienen der ständigen Vermischung von Luft und Dampf und sorgen für eine gleichbleibende Temperatur auf der Ladung; in der Regel sind die Behälter aus Kunststoff oder Glas.

Es folgt die Phase der Sterilisation, die mit der Trocknung abgeschlossen wird. Um ein Zerschneiden der Behälter in dieser letzten Phase zu vermeiden, wird sterile Luft im

Gegendruck in die Kammer geleitet, um den Überdruck innerhalb der Behälter/der Produkte auszugleichen.

Die Effizienz der Kühlung wird noch durch die oben genannten Ventilatoren gesteigert, mit deren Funktion die heiße Mischung aus Luft + Dampf die Oberflächen der Wärmetauscher berührt, die in der Kammer sitzen und mit gekühltem oder Glykol-Wasser versorgt werden.



DRUCKLUFT



DAMPF

3. HEIßWASSER

Dieser Prozess ist ideal für die Sterilisation aller verpackten Produkte in Kunststoffbehältern wie Flaschen, Tüten und Fläschchen mit pharmakologischen oder physiologischen Lösungen zum Spritzen, die sich bei Kontakt mit Dampf verformen könnten.

Die Ladung wird direkt mit Heißwasser benetzt. Das Wasser wird in die Maschine gepumpt und von mit Dampf versorgten Wärmetauschern bis auf die Behandlungstemperatur aufgeheizt (in der Regel zwischen 105 °C und 121 °C).

In der Zwischenzeit wird der Druckunterschied (Delta P) innerhalb der Ladung und innerhalb der Kammer mit der Einleitung von Druckluft ausgeglichen.

Das Wasser wird ständig zwischen der Kammer und den Wärmetauschern umgewälzt, so dass

die Temperatur für die vorbestimmte Dauer gleich bleibt.

Der Druck in der Kammer wird in allen Prozessphasen durch Druckluft moduliert. Am Ende der Sterilisation folgt die Kühlung der Ladung, indem das gleiche Wasser wiederverwendet wird, dieses Mal allerdings wird es von den mit Kühlwasser oder Glykol-Wasser versorgten Wärmetauschern gekühlt.



WASSER



DAMPF



DRUCKLUFT



Das Projekt

Es war notwendig, eine Kammer zu entwickeln, die das Ableiten von Luft in den Vorbehandlungs-/Konditionierungsphasen erleichtert, vor allem bei den Luft-Dampf-Prozessen, und die Temperatur so gleichmäßig wie möglich hielt.

Aus diesem Grund wurde beschlossen, eine Kammer mit einem runden Querschnitt zu bauen mit zwei automatisierten Türen, die sich linear-horizontal bewegten. Außerdem wurde ein Zwischenraum vorgesehen, um während der Sterilisation eine bessere Temperaturstabilität zu erreichen und um die Kühlung von mit Satttdampf oder einer Luft/Dampf-Mischung behandelten Flüssigkeiten kühlen zu können.

Die Kammer und die gesamte Maschine wurden für eine Verwendung von $-10 \div 143^{\circ}\text{C}$ ausgelegt, was den zulässigen Temperaturgrenzwerten entspricht, und für einen relativen Druck von $-1 \div + 3$ bar, was ebenfalls den zulässigen Grenzwerten bei Druck entspricht. Mit diesen Daten wird die Maschine in die Kategorie III eingestuft, wie dies die Richtlinie 2014/68/EG vorsieht. Die Planung des Gefäßes erfolgte nach den Berechnungsgrundlagen des ASME-Codes VIII Div. 1-15.

Die Planung der Leitungen erfolgte im Einklang mit den pharmazeutischen Normen (ASME BPE-2019), wobei hygienische Dreiklemmen-Anschlüsse verwendet wurden. Die

Rundumverschweißung der Leitungen erfolgt über vollständigen WIG-Durchstoß, damit der Umlauf und das Ableiten der Flüssigkeiten auf geeigneten Oberflächen erfolgt.

Um die drei Prozesse miteinander zu verbinden, wurden automatische Membranventile mit Edelstahlkern AISI 316L eingebaut, die ggf. den Wasserkreislauf trennen können.

Im Detail wurde die Maschine mit einer Linie für die Unterbrechung des Vakuums während der Trocknung der mit Satttdampf behandelten Ladung ausgestattet sowie mit der Filterung der Druckluft. Die Linie ermöglicht die Zufuhr von Luft in die Kammer über eine Filterung durch einen wasserabweisenden Hochleistungsfilter (0,22 Mikron), die aus der Außenumgebung oder der Druckluftlinie entnommen wird.

Die Entwicklung eines geeigneten Filtersystems war sehr zeitintensiv, da das Team auf der Suche nach einer Möglichkeit war, die Sterilität des Produkts am Ende der Sterilisationsphase zu garantieren.

Eine große Anstrengung war auch die Realisierung der Steuersoftware. Die wichtigste Aufgabe des Teams war die Automatisierung der verschiedenen Maschinenprozesse, damit der Bediener nur noch die Wahl des Prozesses und manuelle Tätigkeiten wie das Laden und Entladen vornehmen musste.

Premium Rsa

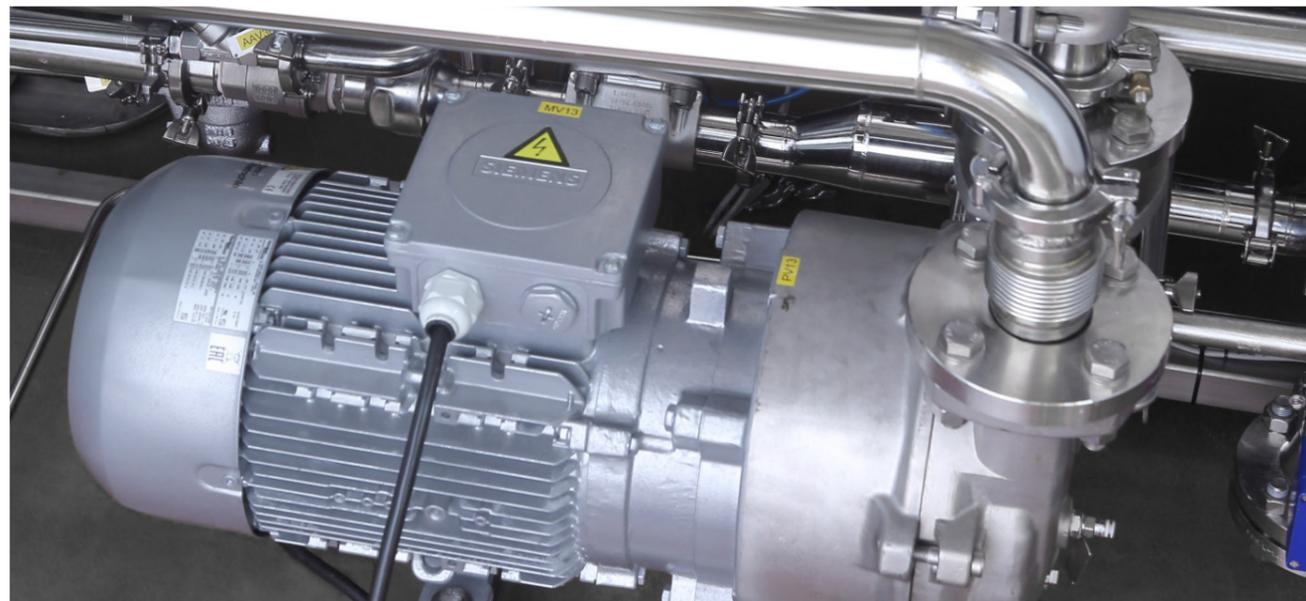
Der Innenbereich der Kammer sowie alle Elemente, die in Kontakt mit der Prozessflüssigkeit kommen, sind aus Edelstahl AISI 316L hergestellt, während die Außenbereiche aus AISI 304 sind.

Eine Baugruppe mit zwei externen Wärmetauschern sorgen für das Aufheizen und Abkühlen von Wasser, das während des Prozesses aufgeheizt wurde, und vier kammerinternen Wärmetauschern, die der Temperaturkontrolle und der schnelleren Kühlung bei den Prozessen mit Luft-Dampf-Gemisch dienen. Zwei Ventilatoren sind an der Kammerdecke installiert und sorgen für eine gleichmäßige Verteilung des Luft-Wasser-Gemischs. Um die Sicherheit in den Wasserkreisläufen zu gewährleisten, wurde die Maschine mit Sicherheitsventilen ausgestattet, die für den jeweiligen Schutz folgendermaßen geeicht wurden:

- der Kammer (auf 2,5 bar geeicht);
- des Zwischenraums (auf 2 bar geeicht);
- des Pneumatikkreislaufs (auf 4,5 bar geeicht).

Druck- und Füllstandsensoren, Druckgeber und Temperaturfühler sind für eine akkurate Kontrolle des Prozesses an spezifischen Stellen der Maschine angeordnet. Beispielsweise in der Kammer, um vom Bediener in die Flüssigkeiten/Behälter der Proben platziert werden zu können. Auf diese Weise lässt sich die Temperatur der Flüssigkeiten gut überwachen und mit der im Inneren der Kammer vergleichen.

Um Wasser einzusparen, kann eine bestimmte Menge an Wasser für die Zyklen mit Heißwasser am Boden der Kammer zugeteilt und eingefüllt werden. Der Bediener kann entscheiden, ob er das Prozesswasser ablässt oder für einen neuen Zyklus wiederverwendet.





LAST Technology
Via Sagree, 9 33080
Prata di Pordenone (PN), Italy
Tel.: +39 0434 1660006
E-mail: info@lasttechnology.it