

Fabrikplanung im GMP-Umfeld

Beispiel einer aseptischen Ansatzbereitung

Lars Schnieder*) und Christian Panhans • M+W Central Europe GmbH, Nürnberg

Thomas Höltker • aniMedica GmbH – a LIVISTO company, Senden-Bösensell

Korrespondenz: Christian Panhans, Head Office Nuremberg, Division Technology Facilities, M+W Central Europe GmbH – A Company of the M+W Group, Rollnerstr. 97, 90408 Nürnberg; **e-mail:** christian.panhans@mwgroup.net

Zusammenfassung

Fertigung und Abfüllung steriler Suspensionen für die Pharmaindustrie stellen verfahrenstechnische Herausforderungen dar. Bei Ansatzgrößen von 2 000 l müssen große Mengen pulverförmigen Wirkstoffs aseptisch gehandhabt, dispergiert sowie als Suspension zu einer Füllmaschine transferiert werden. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese Prozesse technisch umzusetzen. Im Rahmen einer Fabrikplanung sind diese Optionen zu evaluieren, für die gewählte das Layout zu entwickeln und die Versorgersysteme auszulegen. Dieser Beitrag fokussiert sich auf Aspekte des Kernprozesses, die maßgeblich das Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Layout sowie die technische Gebäudeausrüstung beeinflussen, und stellt exemplarisch den Einfluss einzelner Entscheidungen auf eine Fabrikplanung beim Tierarzneimittelhersteller aniMedica GmbH – a LIVISTO company dar.

Einleitung

Im Sept. 2014 geriet die Lagerhalle des Tierarzneimittelherstellers aniMedica GmbH – a LIVISTO company in Senden-Bösensell aus ungeklärten Ursachen in Brand. Die 1 200 m² große Halle brannte trotz rasch einsetzender Löscharbeiten bis auf die Bodenplatte nieder. Der an das Lager angrenzende Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Bereich wurde durch Löscharbeiten und Brandgase so stark beschädigt, dass eine Kernsanierung erfolgen musste.

Für knapp 100 Mitarbeiter stellte sich die existenzielle Frage, wie es nun weitergehen würde. Nach einer Phase, in der Gespräche mit Konzernleitung, Versicherungen und Sachverständigen stattfanden, beauftragte aniMedica im Jan. 2015 die Konzeptstudie für einen Wiederaufbau bei M+W Central Europe GmbH (M+W CE). Im Verlauf der Planung wurde

u. a. der Frage nachgegangen, welches Equipment sanierungsfähig war und welches neu angeschafft werden musste. Der Kernprozess – Herstellung und Abfüllung einer aseptischen Suspension – musste neu konzipiert, das Layout des Gesamtgebäudes entworfen sowie das Equipment in Lastenheften definiert werden. Anschließend wurde das Gesamtprojekt inklusive des neu zu beschaffenden Prozessequipments zwischen Okt. 2015 und Aug. 2016 von M+W CE als Generalunternehmer realisiert.

Hintergrund

Der Standort in Senden-Bösensell produziert sterile Flüssigkeiten zur parenteralen Darreichung bei Tieren. Als Wirkstoffe werden hauptsächlich Antibiotika in Form von β -Lactamen (z. B. Penicilline oder Amoxicilline) verarbeitet und als Suspension in Vials abgefüllt. Da die Produkte für den europäischen Markt bestimmt sind, sind hierbei der GMP-Leitfaden und insbesondere Annex 1 zu beachten (Sterilpro-

Key Words

- Fabrikplanung
- Sterilherstellung
- Aseptische Herstellung
- HOAI
- Sterile Suspension

duktion) sowie Annex 4 (Herstellung von Tierarzneimitteln) [1]. Die an Produktionsbetriebe von Veterinärmedizin gestellten Anforderungen gleichen bis auf geringe Unterschiede denen der Humanmedizin:

- Bei der Sterilproduktion können terminal sterilisierbare Produkte auch in niedriger klassifizierten Zonen als für den Humanbereich definiert produziert werden (wobei mindestens „D“ vorgeschrieben ist).
- Im Humanbereich ist die Trennung von Penicillinen zu anderen Produkten, welche diese Wirkstoffklasse nicht enthalten, explizit vorgeschrieben. Die Verarbeitung erfolgt in eigenständigen Bereichen, um jegliches Risiko von Kreuzkontamination auszuschließen. Mit einem Verweis auf das geringe allergene Potenzial bei Tieren ist diese Anforderung im GMP-Leitfaden, Annex 4 relativiert: Eine Trennung von Penicillin verarbeitenden Bereichen für Veterinärprodukte wird als „wünschenswert“ deklariert. Dennoch muss auch hier besonderes Augenmerk auf Contain-

*) Seit Jan. 2018 für die Fa. OTTO Life Science Engineering tätig.

ment und Kreuzkontamination gelegt werden.

Die im Standort produzierten Arzneimittel sind nicht terminal sterilisierbar und müssen aseptisch hergestellt werden. Hierbei gibt es keine Unterschiede zwischen Human- und Veterinärmedizin.

Nutzeranforderungen

Bei der Ansatzproduktion wird Water For Injection (WFI) eingewogen und mit Hilfsstoffen wie z. B. Elektrolyten zu einer Trägerlösung vermischt. Anstelle von WFI kommen bei manchen Produkten auch Öle zum Einsatz. Nach der Herstellung wird die Trägerlösung entweder sterilfiltriert oder durch Hitze sterilisiert. Die dann sterile Lösung wird abgekühlt und entweder zu einer Füllmaschine transferiert oder – bei Suspensionen – vor dem Abfüllen mit einem Wirkstoff versehen (z. B. Penicillin). Dieser muss aseptisch zu der sterilen Lösung hinzugegeben werden. Folgende Forderungen definierten die Rahmenbedingungen:

Anforderungen aus dem Kernprozess:

- 2 Ansatzbehälter à 500 und 2 000 l mit der Möglichkeit, einen Transfer in 2 Pufferbehälter à 2 000 l durchzuführen. Diese sollten fest mit der Füllmaschine verrohrt sein. Behälter auf Wiegezellen, Abweichung des Wiegesystems 500 g für 2 000-l-Behälter, 200 g bei 500-l-Behälter. Temperierung zwischen Raumtemperatur und 140 °C
- Sterilfiltration zwischen Ansatzbehälter und Pufferbehälter
- Aseptische Zugabe von bis zu 500 kg pulverförmiger Feststoffe nach der Sterilfiltration und Aufbereiten zu einer Suspension
- Cleaning in Place/Sterilisation in Place (CIP/SIP) für sämtliche produktberührten Komponenten. Gesonderte Abwasserführung zum Auffangen der wirkstoffbelasteten ersten Spülung
- Maximale Flexibilität des Gesamtsystems (Lohnfertigung)

Weitere Projektforderungen:

- Sanierung und Nutzung des alten Produktionsgebäudes (2 Etagen, Grundfläche 780 m²)
- Implementierung der bestehenden, sanierten Füllmaschine in das Gesamtkonzept
- Nutzung der bestehenden WFI-/Aqua-Purificata(AP)-Generationsysteme, Simulation und Auslegung eines neuen Verteilsystems, Auslegung und Neubau sämtlicher anderer technischer Versorgungssysteme (Lüftung, Heizung, Kälte, Sprinkler usw.)
- Neubau eines Lagers mit 2 000 Paletten sowie Funktionen wie Kühlager, Lager für Spraydosen, Warenannahme, Musterzug, Quarantänebereiche usw.)

Diese hier kurz abgehandelten Aspekte kann man im Rahmen einer Fabrikplanung nach VDI 5200 als Teilergebnis der ersten beiden Phasen (Zielfestlegung und Grundlagenermittlung) verstehen [2]. Die anschließende Konzept- und Detailplanung hat zum Ziel, diese Anforderungen mit zunehmendem Detaillierungsgrad sicherzustellen.

Grundsätzliche Designentscheidungen GMP-Bereich

Die erforderlichen Hygienezonen sind im GMP-Leitfaden, Annex 1 für aseptische Produktion vorgegeben. Die Zubereitung von Lösungen vor der Sterilfiltration muss in „C“ erfolgen. Dies ist dementsprechend die Zone, in welcher Rohstoffe eingewogen und auch die Ansatzbehälter aufgestellt werden müssen. Die Zugabe von Penicillin in die vorsterilisierte Trägerlösung muss unter aseptischen Bedingungen stattfinden, da der Wirkstoff nicht temperaturstabil ist und als Suspension auch nicht filtriert werden kann. Dies kann entweder in einem Isolator geschehen oder in einem klassischen aseptischen Setup als „A“ in einer als „B“ definierten Umgebung.

Aseptische Pulverzugabe und Containment

Das Penicillin wird mikronisiert und vorsterilisiert in mehrfach einge-

schweißten Beuteln von etwa 5 kg angeliefert. Die Fließeigenschaften des Wirkstoffs lassen sich mit Weizenmehl vergleichen. Das Produkt ist rieselfähig, neigt jedoch zu Brückenbildung und kann chargenweise Agglomerate aufweisen. Für die Pulverzugabe gibt es folgende technische Möglichkeiten:

- Zugabe des Pulvers über die Einbringöffnung des Prozessbehälters
- Einzug des Pulvers über Vakuum in einen Prozessbehälter (entweder über Vakuumförderer oder durch Evakuieren des gesamten Behälters)
- Einzug des Pulvers über einen Bypass (z. B. über ein Rotor-Stator-System)

Folgende Vorüberlegungen zur Auswahl wurden getroffen:

- Isolatortechnologie ist nicht praktikabel. Pro Charge müssen bis zu 100 Beutel innerhalb eines Zeitfensters von 2 h zugegeben werden. Diese Anzahl unter realen Produktionsbedingungen in einen Isolator einzuschleusen, mit Handschuhen zu öffnen, aufzugeben sowie die Leerbeutel zu entsorgen, ist nicht möglich. Daher muss eine „A“-in-„B“-Lösung angestrebt werden, mit der Möglichkeit, offen in den Prozess einzugreifen.
- Eine aseptische Zugabe in offene Behälter birgt eine Vielzahl von Nachteilen (Prozesssicherheit, hohe technische Installationsdichte in einer „A“-Umgebung, Pulver aufschwimmend auf Flüssigkeit, hohes Staubaufkommen) und wurde nicht in Erwägung gezogen.
- Die Anforderung, sämtliche Teile CIP-/SIP-fähig zu gestalten, spricht gegen Vakuumförderer. Diese mit samt der Pulverzugabestrecke ohne Demontearbeiten zu reinigen und zu sterilisieren, ist mit vertretbarem Aufwand kaum möglich.
- Es ist gängige Praxis, zum Pulvereintrag Behälter zu evakuieren und über eine Lanze Pulver einzuziehen. Bei einem aseptischen Prozess führt dies zu der Situation, dass der als steril definierte Innenraum un-

ter Unterdruck steht. Es kann zwar ein Leckagetest durchgeführt werden. Da aber auch ein sehr kleines Leck zu einem Eintrag von Luftkeimen führen kann, ist es schwierig, für einen solchen Test Akzeptanzkriterien festzulegen. Daher wurde entschieden, einen in einem Bypass integrierten Rotor/Stator-Dispergierer zu verwenden, da dieser sterilisationstauglich ist und über einen sehr kurzen Pulverweg verfügt. Damit ergibt sich folgender Gesamtprozess (Abb. 1).

Bei dem verwendeten Dispergiertyp wird das Pulver in einen Trichter gegeben und durch eine kurze Rohrleitung in eine Mischkammer gesogen. Der Trichter wird mit einem Klappdeckel sowie einer Sprühkugel versehen. Damit sind alle produktberührten Komponenten CIP-/SIP-fähig. Die in der Mischkammer auf-

tretenden Scherkräfte zwischen Rotor und Stator (Drehzahl bis 6 000/min, Antriebsleistung 13 kW) führen zu starken lokalen Druckschwankungen und schließen Agglomerate zuverlässig auf. Über einen im Trichterboden angebrachten Leerstandmelder ist es möglich, den Pulvereintrag automatisiert zu stoppen und den Lufteintrag in das System zu minimieren. Dies ist wichtig, da die Feststoffpartikel mit einem Additiv beschichtet sind, welches oberflächenaktive Eigenschaften hat und starke Schaumbildung verursacht. Die Lagerung des Rotors erfolgt mit einer doppelt gesperrten, sterilisierbaren Gleitringdichtung, die als Sperrmedium Reindampfkondensat verwendet. Die gesamte Anlage hat eine Abmessung von ca. L x B x H = 2 400 x 600 x 700 mm und wurde in den Unterbau einer Reinluftwerk-

bank integriert. Die Werkbank entspricht in ihrer Funktion einer Sicherheitswerkbank Klasse II und realisiert im Arbeitsbereich eine Zone ISO 5 [3]. Durch ihre Strömungsführung wird sichergestellt, dass keine Partikel aus dem Arbeitsbereich in die Umgebung gelangen können, und vice versa. Die verarbeiteten pulverförmigen β -Lactame sind meist als allergen (H334/H317) klassifiziert und – je nach Lieferant und Wirkstofftyp – bis zu einem Occupational Exposure Band (OEB) 2 zwischen $100 \mu\text{g}/\text{m}^3 < 1\,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eingestuft (z.B. [4]). Eine direkte Exposition der Mitarbeiter mit dem Wirkstoff muss vermieden werden. Aufgrund der unvermeidlichen Staubfreisetzung von mikronisiertem Pulver wurden eine Entsorgung entleerter Beutel direkt im Wirkbereich der Werkbank vorgesehen und die Vorfilterfläche G4 zum Schutz der F9/H14-Filterkombination auf über 10 m^2 maximiert. Von dem Dispergierer ist im sterilen Arbeitsbereich nur der obere Teil des Trichters inklusive CIP-Deckel zu sehen (Abb. 2). Im Arbeitsablauf werden dem Bediener wischdesinfizierte Beutel mit dem Wirkstoff auf einer groß dimensionierten Pufferfläche in der Werkbank bereitgelegt. Dieser schneidet die Beutel auf, gibt das Pulver in den Trichter und entsorgt den wirkstoffbehafteten Leerbeutel in einer Abwurföffnung mit Kunststoff-Inliner. Bei dem gesamten Prozess hat der Bediener lediglich Hände und Arme im sterilen Arbeitsbereich und kann durch die Unterstützung eines zureichenden Kollegen kontinuierlich im ISO-5-Bereich arbeiten. Die Minimierung der Exposition entspricht dem Grundgedanken der manuellen aseptischen Produktion [5] ebenso wie der Technisch/Organisatorisch/Personell(TOP)-Hierarchie des Arbeitsschutzes [6] [7].

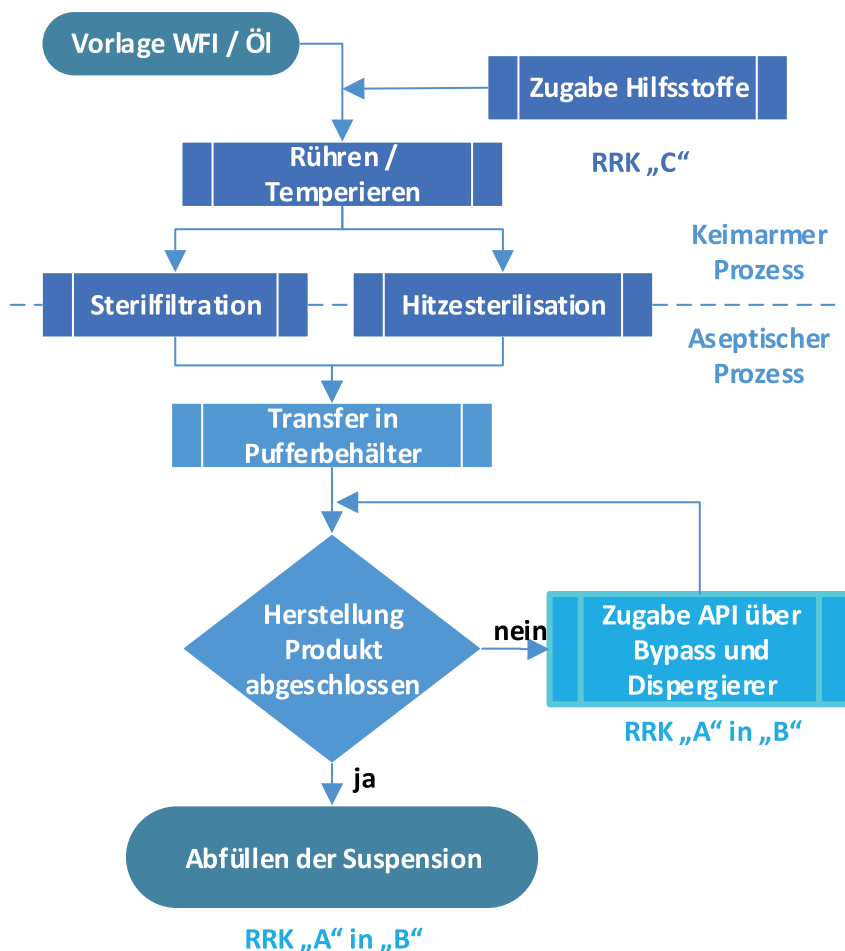


Abbildung 1: Prozessflussdiagramm des Ansatzbereiches (RRK = Reinraumklasse) (Quelle: M+W CE).

Behälteraufstellung und Wiegegenauigkeit

Von den beschriebenen Komponenten hat die Position der Ansatzbehälter den größten Einfluss auf das Lay-

out und ist aufgrund des Platzbedarfes den meisten Zwängen unterworfen. Geht man davon aus, dass ein Behälter von 2m^3 Inhalt eine Höhe von ca. 2000 mm aufweist, eine Beschickungsöffnung in einer ergonomischen Stehhöhe von 900 mm benötigt und einen freien Abstand von ca. 500 mm für Auslassventile und Bodenrührwerke, so sind ein Podest zur Bedienung sowie eine Höhe bis zur Reinraumdecke von mindestens 3600 mm erforderlich.

Prinzipiell sind 2 Arten der Aufstellung denkbar: Entweder werden die Behälter nahe an eine Wand gebaut und die meiste Technik dahinter untergebracht, oder die Behälter werden in eine Decke oder Stahlkonstruktion eingehängt. Die Technik kann sich dann unterhalb befinden. Bei dieser Variante ist es nicht möglich, eine Bodenfreiheit von lediglich 500 mm anzunehmen, da ein Techniker den gesamten Bereich unterhalb der 4 Behälter erreichen

muss und Stehhöhe benötigt. Um die vom Bestandsbau vorgegebene Kubatur optimal zu nutzen, wurden die Behälter in einem alten Gefahstofflager mit einer Deckenhöhe von 5800 mm auf Spanneisen in eine hierfür betonierte Zwischenebene eingehängt. Die Höhe des nicht mehr benötigten Lagers wird dabei voll genutzt und Platz in der Fläche eingespart, da erhebliche Anteile der Technik unterhalb der Behälter untergebracht werden können. Der obere Teil der Behälter liegt bei dieser Aufstellung in einem Reinraum, der untere in einem nicht klassifizierten Technikbereich. Die Beschickung der Behälter erfolgt aus „C“ heraus.

Sprünge in Hygieneklassen werden bevorzugt mit jeweils 15 Pa [1] gegeneinander abgetrennt, so dass ein absoluter Überdruck von 30 Pa im oberen Bereich der Behälter vorhanden ist. Drücke in Reinräumen werden geregelt, indem der Zuluftstrom als qualifizierte Größe konstant gehalten und die Abluftmenge druckabhängig über einen Volumenstromregler variiert wird. Hierbei treten Regelabweichungen auf, die sich üblicherweise in einem Bereich < 5 Pa bewegen. Rechnet man dies auf die Behälterfläche hoch, entsprechen 5 Pa einer Flächenlast von knapp 1 kg, die auf die Wiegezellen einwirkt – ein inakzeptabler Wert bei einer geforderten Wiegegenauigkeit von 200 g. Dieser Wert entspricht etwa einer Abweichung von 1 Pa. Da Regelschwankungen im unteren Pascallbereich nicht in den Griff zu bekommen sind, wurde der Technikbereich druckdicht gekapselt, auf 30 Pa gesetzt und über einen High-Efficiency-Particulate-Air (HEPA)-Filter direkt mit dem Reinraumbereich verbunden. Druckschwankungen kompensieren sich über diese Verbindung von selbst und haben keinen Einfluss mehr auf das Wiegeergebnis. Die eingezogene Betonebene, auf welche die Behälter eingehängt sind, hat unter Hygiene- und Reinigungsaspekten Vorteile gegenüber einer Stahlbühne. Dies gilt ebenfalls für den Materialtransport mit Hubwägen (Abb. 3).



Abbildung 2: LAF-Sicherheitswerkbank (Franz Ziel) mit Dispergiertrichter (Ystral), links daneben Koppelpaneel (Plantech Engineering) (Quelle: M+W CE).



Abbildung 3: Ansatzbereich, aus Übersichtsgründen ohne Laminar-Air-Flow(LAF)-Vorhänge vor Abschluss der Endmontage (Quelle: Plantech Engineering).

Gesamtkonzept und Layoutfindung

Es ist bei verschiedenen Prozessschritten erforderlich, Behälter untereinander oder mit anderen Komponenten hydraulisch und leckagesicher zu verschalten. Dies kann manuell über Koppelpaneele erfolgen – indem also Rohrbögen zwischen freiliegende Rohrleitungen gesetzt werden – oder automatisiert über Doppelsitzventile. Diese aseptisch auszuführen ist technisch aufwendig, da der zwischen den Ventilsitzen befindliche Leckageraum in den CIP-/SIP-Prozess mit eingebunden werden muss. Es sind zusätzliche Rohrleitungen und Ventile erforderlich, die angesteuert werden müssen. Aus Kosten- und Platzgründen wurde von dieser Lösung abgesehen. Folglich mussten Koppelpaneele in der Planung berücksichtigt werden, an denen Rohrleitungen zur Atmosphäre hin geöffnet werden, und die je nach Prozessschritt in definierten Hygienezonen liegen müssen.

Die bis hierhin exemplarisch dargestellten Prozessvarianten haben sämtlich Einfluss auf das Layout, definieren die Hygienezonen ihrer Umgebung und damit auch technische Parameter der Lüftungsanlagen. Aus den getroffenen Annahmen kann man eine Anforderungstabelle generieren (Tab. 1).

Diese Anforderungen lassen sich als Basis für die Entwicklung des GMP-Layouts verstehen. Periphere Bereiche wie Lager oder Haustechnikbereiche sind aus Übersichtsgründen nicht aufgeführt, müssen aber berücksichtigt werden. Die für die Planung relevanten Anforderungen der pharmazeutischen Industrie an eine Sterilproduktion sind zu umfangreich für eine Auflistung an dieser Stelle. Eine Übersicht findet man z.B. in [8] und [9]. Für den GMP-Teil lassen sich hauptsächlich folgende gestaltungsrelevante Einflüsse subsumieren:

- Material(-fluss):
 - Wege für Wirkstoffe, Rohstoffe, Abfälle, Bulkwaren, Packmaterialien (Berücksichtigung von

Kreuzkontamination sowie Verwechslungsgefahr, separate Lagerung unter GMP-Aspekten oder aufgrund von Lagervorschriften)

- Bereitstellflächen
- Verkehrswegbreiten
- Position und Art von Materialschleusen, Türbreiten und -arten
- Personal(-fluss):
 - Position und Einrichtung von Personalschleusen und Umkleiden
 - Flucht- und Rettungswege
 - Aufenthalts- und Pausenräume, ergonomische Faktoren (z.B. Tageslicht in Räumen, Sichtverbindungen zwischen verknüpften Prozessen)
- (Prozess)-Anlagen:
 - Raumgrößen und -höhen resultierend aus Equipment sowie den zur Bedienung und Wartung notwendigen Verkehrs- und Lagerflächen
 - Einbringwege und -zeitpunkt, Erweiterungsmöglichkeiten
 - Erforderliche Hygienezonen einzelner Prozessschritte, Druckzonen
 - Technikflächen (Abmessungen der Erzeuger unter Berücksichtigung der Simultanität der Verbraucher, Abmessungen der Lüftungsanlagen in Abhängigkeit von Raumkubaturen sowie Hygienezonen und Abwärmen, Explosionsschutz- oder Gefahrstoffaspekte; für die Erschließung notwendige Schächte, Schaltschränke, Wartungszugänge usw.)

Unter den Hauptaspekten der Fabrikplanung (günstige Produktionswege, optimale Flächenausnutzung, ergonomische Gestaltung, Prozesssicherheit) konkurrieren die oben aufgeführten Faktoren z.T. und müssen daher priorisiert werden. Diese Prioritäten sind im hohen Maße projektspezifisch, so dass selbst gleiche Anforderungen bei anderen Kunden zu jeweils anderen Ergebnissen führen. Wichtig für den Planungserfolg ist neben der systematischen Ausarbeitung der Planungsphasen auch

ein intensiver Informationsaustausch zwischen den beteiligten Partnern. Jede Abweichung von der Ursprungsplanung hat mit fortlaufender Zeit zunehmend größeren Einfluss auf Endtermin und Budget und darf ab der Konzeptphase nur noch marginal erfolgen (Abb. 4).

Montageplanung

Bei Realisierungsprojekten ist die ausführende Firma meist mit der Tatsache konfrontiert, dass bei Auftragserteilung des Kunden der Detaillierungsgrad der Planung zwischen komplexeren Prozessanlagen sowie Gebäude und technischer Gebäudeausrüstung variiert. Während im Verlauf der Planung für Gebäude und Gebäudeausrüstung detaillierte 3-D-Pläne erstellt werden, sind diese bei Anlagen wie dem Ansatzbereich, die für jedes Projekt individuell konstruiert und nur in Teilen modular gefertigt werden, üblicherweise nicht vorhanden. Es liegen keine maßstäblichen Zeichnungen oder Isometrien vor, sondern Angebote auf die ausgeschriebenen Lastenhefte sowie funktional ergänzende Dokumente wie Fließbilder. Die Anlage kann im Vorfeld zwar als 3-D-Modell konstruiert und mit Leistungsverzeichnis ausgeschrieben werden, dies stellt jedoch die Ausnahme dar. Zum einen werden hierdurch Planungskosten und -zeit massiv erhöht, zum anderen bietet die funktionale Ausschreibung den Vorteil, die technische Expertise der Lieferanten einzubinden und eine klar definierte Schnittstelle hinsichtlich der Gewährleistung zu schaffen. Fängt nach der Beauftragung der Lieferant an, die Anlage auf die in der Planung vorgesehenen Räume hin zu konstruieren, vergehen bis zum Vorhandensein konsistenter Isometrien oder 3-D-Modellen mehrere Wochen bis Monate. In dieser Zeit sind wesentliche Teile des Baus sowie der Medienversorgung fertiggestellt, da bei dem Zeitdruck im Projektgeschäft auf die Prozessplanung nicht gewartet werden kann. Daher ist es wichtig, dass die im Vor-

Tabelle 1

Beispiel einer Funktionstabelle als Layoutgrundlage.

Prozessschritt/Bereich	Hygienezone	Anforderung/Anmerkung
Einwaage der Rohstoffe	C	Kurze Wege zu Lager/Ansatz erforderlich, Laminar-Air-Flow (LAF) über offenem Produkt
Reinigungsbereich für Equipment	C	Zentrale Funktion für Einwaage/Ansatz – könnte in „D“ platziert werden, bedient aber den „C“-Bereich, daher weniger Schleusungsvorgänge = in „C“ platziert
Ansatzbehälter vor Filtration	C	Kurze Wege zur Füllmaschine (Produktverlust). LAF über offenem Produkt Zuwegung für Paletten/vorgewogene Rohstoffe erforderlich Sollte nahe an der Einwaage sein
Koppelpaneel: Vorlauf zu Ansatzbehälter 1 oder 2	C	
Sterilfiltration (Filterkerzen)	C	„C“ nur möglich, wenn nach Filtertausch sterilisiert wird. LAF oberhalb Filter/Koppelpaneel wünschenswert (Partikel, offener Prozess)
Koppelpaneel: Ansatzbehälter 1 oder 2 zu Filterstrecke	C	
Pufferbehälter nach Filtration	–	Prozess geschlossen, Umgebung beliebig – Position im gleichen Raum wie Filtration/Ansatz vorteilhaft.
Koppelpaneel: Filterstrecke zu Pufferbehälter 1 oder 2	C	LAF oberhalb Filter/Koppelpaneel wünschenswert (Partikel, offener Prozess)
Technik Ansatzbereich	–	Zuwegung nicht über den Reinraum. Aufnahme von Komponenten wie Pumpen, Rohrleitungen, Temperiergeräte, CIP-Puffertank, Auffangtank für First Rinse, Dosierstation für Reinigungsmittel, Schaltschränke. Ausreichend Erweiterungsfläche vorsehen. Einfache Zuwegung für Reinigungsmittel sowie Auffangcontainer der ersten Spülung
Zugabe von Penicillin über Dispergierer/Sicherheitswerkbank	A in B	Sollte nahe an Pufferbehälter liegen (Produktverlust im Bypass)
Koppelpaneel: Dispergierer zu Pufferbehälter 1 oder 2	A in B	Muss aseptisch geschehen, da eine Sterilisation nach jedem Umschluss nicht praktikabel wäre
Technik Dispergierer	–	Funktional verbunden mit Technikbereich Ansatz
Vialwaschmaschine mit Steriltunnel	D	Lokale Nähe zum Lager für Packmittel wünschenswert
Füllmaschine	A in B	Sollte nahe an den Pufferbehältern liegen (Produktverlust in Transferleitung)
Koppelpaneel: Produktvorlauf auf Füllmaschine/CIP-Rücklauf	A in B	
Stopfensetzmaschine	A in B	
Transport zur Bördelmaschine (nach Mousehole)	ISO 5 in D	Lokale Nähe zum Lager, um die fertigen Vials abzutransportieren
Inprozesskontrolle	–	Lokale Nähe zum Auslauf der Vials
Visuelle Inspektion	–	Sollte in Nähe des Lagers/Konfektionierung platziert sein

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only



Abbildung 4: Layout GMP-Bereich, links oben: Conceptual Design im März 2015 (entspricht etwa Leistungsphase 2 nach HOAI [10] bzw. Idealplanung nach [1]), rechts oben: Basic Design im Juni 2015 (entspricht etwa Leistungsphase 3 nach [10] bzw. Detailplanung nach [1]), links unten: As built im Aug. 2016. Jeweils linke mittlere Achse: Ansatzbereich (Quelle: M+W CE).

feld getroffenen baurelevanten Festlegungen wie Raumabmessungen, Deckenhöhen, Einbringmaße, Durchbrüche, Schnittstellen zu Medienübergaben, Zonen für Kernbohrungen und Entwässerungen in Bodenplatten realistisch eingeschätzt wurden. Dies gilt umso mehr bei Bauvorhaben im Bestand, da die Platzverhältnisse dort nicht optimal sind und Sicherheitszuschläge nur gering ausfallen können. Zudem ist die Gebäudehülle bereits vorhanden. Es wird also umgehend mit dem Bau von Abschnitten begonnen, die Schnittstellen zur Prozesstechnik aufweisen und deren spätere Anpassung Budget und Terminplan massiv gefährden.

Ausführung des Projektes und Fazit

Die Bodenplatte des Neubaus wurde zusammen mit der Zwischenebene für die Behälter im Dez. 2015 gegossen. Der Termin im Winter war Resultat des engen Zeitplans. Die Einbringung der Behälter erfolgte im Apr. 2016, der Abschluss der Montage, Inbetriebnahme und Übergabe des Gesamtprojekts im Aug. 2016. Rückwirkend betrachtet waren für die Prozessplanung folgende allgemeine Grundsätze maßgeblich:

- Eine realistische, den Ergebnissen der Montageplanung der Lieferanten vorgreifende Platz- und Schnittstellendefinition ist bei

Fast-Track-Projekten für den Projekterfolg von entscheidender Bedeutung.

- Aus prozesstechnischer Sicht findet im Konzept die wichtigste Arbeit statt. Daher ist es erforderlich, im Anfangsstadium jede Annahme soweit wie möglich gegen zu recherchieren, um nicht mit oberflächlich betrachteten Voraussetzungen und Zweckoptimismus später das Projekt zu gefährden. Hierfür sind vergleichbare Projekte heranzuziehen und größere Systeme in Einzelkomponenten zu zerlegen, deren aufsummierte Platzhalter auch als Planungs- und Vergabegrundlage für Lieferanten dienen sollten.

- Je unschärfer die Planung eines Teilsystems ist, desto genauer müssen die Konsequenzen der Unschärfe betrachtet werden. Der Ressourcenbedarf eines ausgeplanten Systems ist so gut wie immer größer als im frühen Stadium abgeschätzt. Daher ist es wichtig, nicht ausgeplante technische Systeme konzeptuell so zu platzieren, dass sie in einem Rahmen von 10–20 % expandieren können, ohne andere Funktionsbereiche zu gefährden.
- Bei Fast-Track-Projekten führen geringe Zeitreserven zu unerwünschten simultanen Vorgängen (z.B. Bearbeitung von Schwarzstahl während Edelstahl-equipment eingebracht wird, für Montage reservierte Bereiche müssen wegen Restarbeiten geräumt werden, staubbildende Arbeiten parallel zur Rohrverlegung

gen etc.). Flexibilität der beteiligten Firmen und Präsenz vor Ort sind erforderlich, um auf diese im Vorfeld nur bedingt kalkulierbaren Situationen reagieren zu können. Verzögerungen bei der Ausführung resultieren oft nicht aus einem Einzelereignis (z.B. Verschiebung Liefertermin), sondern aus der Aufsummierung kleiner, im Vorfeld nicht oder nicht ausreichend betrachteter Vorkommnisse (z.B. stabile Verfügbarkeit von Medien während der Inbetriebnahme, Behinderungen durch parallele Arbeiten verschiedener Gewerke, aufwendig definierte Qualifizierungstests (von denen eine große Anzahl durchgeführt werden muss) etc.). In der Planung müssen daher auch vermeintliche Details hinsichtlich dieser Effekte kritisch hinterfragt werden.

Literatur

- [1] European Commission, Health and Consumers Directorate-General EudraLex, Volume 4 "Good Manufacturing Practice", Annex 1 und 4
- [2] Verein Deutscher Ingenieure, VDI 5200 Blatt 1, Fabrikplanung: Planungsvorgehen, Febr. 2011
- [3] DIN EN ISO 14644-1:2016-6, Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche – Teil 1: Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Partikelkonzentration
- [4] Pfizer Pharmaceuticals Group, Safety data sheet, Penicillin G potassium for injection, Dez. 2016
- [5] Parental Drug Association, Report No. 62, Recommended Practices for Manual Aseptic Processes, 2013
- [6] Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen, § 7, 2012
- [7] Technische Regel Gefahrstoffe (TRGS) 500, Jan. 2008
- [8] Gerhard Hauser, Hygienegerechte Apparate und Anlagen, Wiley VCH Verlag, ISBN 978-3-527-32423-1
- [9] ISPE Baseline® Guide: Sterile Product Manufacturing Facilities (Second Edition), Sept. 2011
- [10] Honorarordnung für Architekten und Ingenieure (HOAI), Neufassung Juli 2013

ecv

Arzneimittelentwicklung

Von Target bis Launch

Klüglich M

ISBN 978-3-87193-458-2

- 68,00 €
- 1. Auflage 2018
- 17 x 24 cm, Softcover, 254 Seiten

Zielgruppen

- Management und Quereinsteiger in allen Bereichen der pharmazeutischen Industrie und Zulieferindustrie
- interessierte Mediziner
- Pharmazeuten
- Pharmatechniker, für die betriebliche Aus- und Weiterbildung geeignet



Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974
eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse

ECV · Editio Cantor Verlag

www.ecv.de

WWW.VISCOTEC.DE

ViscoTec

ABFÜLLPUMPEN FÜR HOCHVISCÖSE PHARMAZEUTIKA

- Hochpräzise
- Produktschonend
- Viskositätsunabhängig



Besuchen Sie uns auf dem
Pharma Kongress: **Stand 17**