

# Anlagenlieferant als Partner des Pharmaunternehmens

Christoph Bohn  
Rommelag Pharma Service,  
Sulzbach-Laufen

## Zusammenfassung

Anlagen- und Systemlieferanten sind wichtige Partner der Pharmaindustrie und haben einen indirekten Einfluss auf die Qualität und Sicherheit von pharmazeutischen Produkten. Die GMP-Konformität einer Anlage oder eines Systems wird durch eine intensive Design-Erstellungs- und -Prüfungsphase, der korrekten Umsetzung und Installation durch den Lieferanten erreicht. Die Qualifizierung und Validierung beweisen die GMP-Konformität der Anlage oder des Systems, erzeugt jedoch keine zusätzliche Qualität. Quality by Design ist das Schlagwort für diese Tatsache – Qualität kann nur geplant, nicht jedoch später hineingeprüft werden. So stellt sich am Anfang eines Projekts die grundsätzliche Frage: Kann ein Lieferant die an ihn gerichtete Anforderung – eine GMP-konforme Anlage zu bauen oder ein GMP-konformes System zu erstellen – erfüllen? Für ein erfolgreiches Projekt ist jedoch nicht allein der Lieferant entscheidend, ebenso wichtig sind Auswahl und Begleitung des Lieferanten durch das beauftragende Pharmaunternehmen. Wichtige Schritte bei einem Projekt sind unter anderem Lieferantenaudits, Vertragsgestaltung und Factory Acceptance Test (FAT).

## Abstract

*Equipment supplier as partner of the pharmaceutical company*

Supplier of equipment and systems are one of the most important partners for the pharmaceutical industry and have an indirect influence on the quality and safety for a pharmaceutical product. The GMP compliance of an equipment depends on the design planning and verification, the realisation and installation of the supplier. Qualification and validation only can verify the GMP compliance of equipment or a system. Quality by design is phrase for this fact – quality could be design, but not be tested in equipment or a system. Can the supplier fulfil the demands to build a GMP conform equipment or system? For a successful project not only the supplier is important, also the selection and accompany from the pharmaceutical company. Important steps of a project are the inspection of the supplier, contract with the supplier and the factory acceptance test (FAT).

**Key words** Annex 15 · Factory Acceptance Test (FAT) · GAMP® 5-Leitfaden · GMP-Anforderungen · Lieferanten · Lieferanten-Audit · Life-Cycle-Konzept · Quality by Design · Statistische Auswertungen

# Anforderungen bei der Verarbeitung hochpotenter Wirkstoffe an Maschinen und Gebäude

Oliver Gottlieb  
NNE A/S,  
Virum (Dänemark)

## Zusammenfassung

In der heutigen Zeit ist die pharmazeutische Industrie großen Veränderungen unterworfen. Diese bewirken eine globale Harmonisierung der Anforderungen im Bereich der pharmazeutischen Herstellung. Zwei Drittel aller pharmazeutischen Produkte werden der Menge nach noch als Oral Solid Dosage (OSD) bzw. als Tabletten, Kapseln und Sachets hergestellt. Neu entwickelte Produkte bzw. deren aktive Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredients, API) werden immer potenter in ihrer Wirkung. Daraus ergeben sich neue Herausforderungen zum einen an die Herstellung selbst und zum anderen auch an die Produktionsgebäude und Maschinenhersteller. Das Produkt muss sowohl für den Patienten in der Anwendung als auch für den Operator bei der Herstellung sicher sein. Alle neuen regulatorischen Anforderungen und Guidelines seitens internationaler Organisationen sollen daher gewährleisten, dass ein Produkt sicher hergestellt wird. Abhängig von der Potenz des API sind unterschiedliche Anforderungen an die Maschinen und an das Produktionsgebäude erforderlich. In diesem Beitrag wird aufgezeigt, wie potente Stoffe kategorisiert werden und welchen Einfluss dies auf die Produktionsstätten hat.

## Abstract

*Requirements in the manufacturing of high potent API to machines and buildings*

The pharmaceutical industry is undergoing great changes. These changes are currently causing a global harmonisation of requirements in the area of pharmaceutical manufacturing. Two-thirds of all pharmaceutical products are still produced as Oral Solid Dosage (OSD) or as tablets, capsules, and sachets. Newly developed products and their active (pharmaceutical) ingredients (API) are becoming increasingly potent in their effect. This results in new challenges on the one hand to the production itself and the production buildings and machine manufacturers on the other. The product must be safe, both, for the patient in the application and for the operator in the manufacturing. All new regulatory requirements and guidelines from international organisations should therefore ensure that a product is manufactured safely. Depending on the potency of the API, different requirements for the machines and the production building are required. This article shows how potent substances are categorised and what impact this can have on the production sites.

**Key words** Containment · hochpotente Wirkstoffe · Anlagendesign · API · high potent API equipment design

# Designvorgaben bei der Planung von Anlagen für höchstwirksame Substanzen

Günter Körblein  
Tetragon Consulting Unter-  
nehmensberatung GmbH,  
Darmstadt

## Zusammenfassung

Immer mehr Wirksubstanzen aus den Entwicklungsabteilungen der Pharmaunternehmen sind als hochtoxisch einzustufen. Leider ist es die persönliche Beobachtung des Autors, dass bei Projekten, die für diese Produktgruppe realisiert wurden, sehr konventionelle Designansätze vorherrschten. Besser wäre es, unkonventionelle Lösungen zu evaluieren. Der Beitrag beschränkt sich auf Herstellungsbetriebe für feste Formen und geht nicht auf Entwicklungsbetriebe ein. Im Gegensatz zu den GMP-Richtlinien existieren keine international harmonisierten Definitionen für Gefährdungsklassen. Die Frage, ob Verdünnung nicht ein wichtiger Lösungsansatz zur Reduzierung des Gefährdungspotenzials für die Mitarbeiter sein kann, wird diskutiert. Weiterhin werden technische Maßnahmen, die bei der Wirkstoffherstellung und in den Bereichen Formulierung/Verpackung eingesetzt werden können, erläutert. Im Hinblick auf die Galenik sollten die Entwicklungslabors dem Aspekt Toxizität nach Meinung des Autors verstärkt Rechnung tragen. Ob durch Automation die Exposition der Mitarbeiter reduziert werden kann, wird ebenso wie Process Analytical Technologies (PAT) thematisiert. Mit der Forderung nach stärker integrierten Produktionsschritten, z. B. Continuous Manufacturing oder Tablettierung am Ende der Wirkstofffertigung, enden die Denkanstöße, die der Beitrag liefern soll. Die altbekannten Paradigmen der Pharmabranche sind für hochtoxische Produkte möglicherweise nicht der richtige Wegweiser zu einem erfolgreichen Projekt.

## Abstract

### *Design brief of containment facilities*

An increasing number of new chemical entities leaving the development labs is deemed to be toxic. According to the author's observation the projects erected are following conventional design principles. It might be worthwhile to investigate dedicated and thus novel solutions. The author restricts his paper to production plants for solid forms and excludes development facilities. In contrast to the GMP-rules no internationally harmonised definition of exposure levels can be seen. Whether dilution might be a solution to reduce the operator's risk is another question to be raised. Technical measures to cope with highly potent substances in API-plants as well as in formulation are explained. With regard to galenical development of potent drugs, the question is raised, whether automation might be a means to reduce exposition of operators as well as Process Analytical Technologies (PAT) and its role in potent drug facilities is

highlighted. A request for further integration of production steps, e.g. tableting, at the end of API-production is terminating the number of novel approaches to cope with potent drugs. The well established ones might not be the right direction to a successful project.

**Key words** Containment · Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK) · Occupational Exposure Limit (OEL) · Process Analytical Technologies (PAT) · Toxizität

## 1. Einleitung

Nach Aussagen aus Entwicklerkreisen der großen Pharmafirmen sind mehr als 50 % der new molecular entities als hoch- oder höchstwirksam zu bewerten. Das ist für viele Unternehmen eine neue Situation, da die üblichen Pilotbetriebe und auch die konventionellen Produktionen für diese Produktgruppe nicht eingerichtet sind.

Seit vielen Jahren gibt es im Pharmaumfeld fast nur das eine Thema GMP mit all seinen Ausprägungen. Im Zentrum steht dabei der Produktschutz, während der Schutz des Personals im GMP-Regelwerk so gut wie keine Rolle spielt.

Mit dem Aufkommen der neuen hochtoxischen Substanzen muss aber der Schutz des Menschen vor dem Produkt im Vordergrund stehen, wobei zum Glück viele der Schutzmaßnahmen beiden Zielen dienen: Weitgehend geschlossene Systeme schützen das Produkt und den Menschen gleichermaßen.

Der Autor beschränkt sich in seinen Ausführungen auf die Herstellung von Wirkstoffen (API) und deren Weiterverarbeitung zu festen Formen, also Tabletten, Filmtabletten und Kapseln. Halbfeste, flüssige und parenterale Formen sind, abgesehen von der Einwaage der Wirkstoffe, als weniger kritisch anzusehen, da die Prozesse weitgehend in geschlossenen Systemen ablaufen und die Feststoffe i. d. R. in Lösung bzw. Dispersion vorliegen. Weiterhin wird nicht auf den Umgang mit hochtoxischen Stoffen in Entwicklungsabteilungen eingegangen. Dies erfolgt an anderer Stelle im selben Zyklus.

In den vergangenen Jahren wurden einige Projekte für die Herstellung höchstwirksamer Produkte realisiert. Nach der Beobachtung des Autors wurde häufig aber ein sehr konventioneller Lösungsansatz gewählt: Mit technischen Mitteln wie Doppelklappen (split valves), Isolatoren usw. wurden die kritischen Punkte entschärft, aber die Produktionsprinzipien aus der Normalproduktion übernommen. Welche Prinzipien sind gemeint? – Zum Beispiel die Zusammenlegung gleicher Verfahrensschritte wie Wiegen, Granulieren, Tablettieren, Coaten in Abteilungen.

Wenn aber die Aufgabenstellung Herstellung höchstwirksamer Formulierungen ernst genommen wird, sollte über grundsätzlich andere Abläufe nachgedacht werden, wie. z. B. Monosubstanz-Containments mit allen Verfahrensschritten in einem Raum.

Diese Ausführungen sollen aufzeigen, wie mit alternativen Ansätzen höchstwirksame Substanzen einerseits kostengünstig produziert werden können, andererseits maximaler Schutz des Personals erreicht wird.

# GMP-Compliance in der Technik

## Umsetzung am Beispiel der Instandhaltung

Johannes Krämer  
CSL Behring GmbH,  
Marburg

### Zusammenfassung

Nach der Planung und Errichtung von Pharmaanlagen nimmt die Instandhaltung dieser Anlagen mit zunehmendem Alter eine immer größere Bedeutung ein. Bei allen Instandhaltungsaktivitäten muss stets die GMP-Compliance der Anlage erhalten bleiben. Dies erfordert ein hohes Maß an Organisation der Instandhaltungsaufgaben, nachvollziehbare und kontrollierbare Prozesse bei geplanten und ungeplanten Änderungen und eine valide Dokumentation der Tätigkeiten. Da die bei zunehmenden Anforderungen benötigten Mittel und Ressourcen nur begrenzt zur Verfügung stehen, sind Strategien zu entwickeln, wie man eine optimale Verfügbarkeit der Anlagen mit möglichst effizientem Aufwand erreichen kann. Hierdurch entsteht für den Instandhalter ein Spannungsfeld zwischen Kosten, Qualität und Verfügbarkeit, das es gilt optimal auszubalancieren.

### Abstract

*GMP-Compliance in the technology – Realisation at example of the maintenance*

After planning and installation of pharmaceutical plants and the older they are, the maintenance of these plants becomes more and more important. During all maintenance activities, the GMP-compliance of the plant always has to be ensured. This requires a high degree of organisation regarding the maintenance activities, comprehensible and manageable processes for planned and unplanned activities and a valid documentation. As the needed instruments and resources are limited while requirements increase, strategies have to be developed, how, the optimal availability of the plants can be reached with maximum efficiency. This exposes the responsible maintenance person to the challenge to find the right balance between the conflicting areas of costs, quality and reliability.

**Key words** GMP-Compliance · Pharmaanlagen · Errichtung · Instandhaltung · Planung · Sicherung

# Strukturen, Funktionalitäten und Engineering der Leitetchnik im regulierten Bereich

Hartmut Hensel,  
Rosbach

## Zusammenfassung

Der Beitrag geht zunächst auf Basismodelle und Strukturierungen der Leitetchnik ein, die in der Prozessindustrie und in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden. Anschließend werden die Vernetzung der leittechnischen Systeme untereinander und ihre Einbindung in die übergeordnete Unternehmens-EDV beschrieben. Die massive Zunahme der Rechen- und Speicherkapazitäten und die weite Verbreitung von Rechnernetzen führten zu einer Digitalisierung in vielen Bereichen unserer Welt. Daraus ist die Initiative Industrie 4.0 (I4.0) entstanden, die die durchgängige Digitalisierung aller industriellen Geschäftsprozesse zum Ziel hat. Damit wandeln sich auch die Strukturen im Bereich der Leitetchnik. Diese Wandlung wird vorgestellt und zwei wesentliche Ansätze für die durchgängige Digitalisierung der Produktion werden diskutiert. Weiterhin wird ein strukturierter Engineeringansatz für die Leitetchnik und ihre Erweiterung für den regulierten Bereich dargestellt. Dieser Ansatz ist sowohl bei klassischer als auch bei I4.0-orientierter Strukturierung der Leitetchnik einsetzbar. Die vorgestellten Methoden werden in ihren Grundzügen dargestellt und stützen sich auf das NAMUR-Arbeitsblatt NA 035, den aktuellen GAMP®5-Leitfaden und den Good Practice Guide A Risk-Based Approach to GxP Process Control Systems.

## Abstract

*Structures, functionalities and engineering of the control technology in the regulated area*

The first part of the paper discusses base models and architectures of process control systems which are used in the process industry and in the pharmaceutical industry. The networking of the process control systems with each other and their integration in the supervisory manufacturing control systems and the enterprise ERP systems is then described. The massive increase in the computing and storage capacities and the pervasiveness of computer networks led to a digitalisation in many areas of our world. From this the Initiative Industry 4.0 (I4.0) was formed which aims at the comprehensive digitalisation of all industrial business processes thus requesting digitalisation even down to smallest sensor or actuator in order to incorporate them into the digital world. So the architectures of the process control systems will change also. This change is introduced and two essential approaches for the general digitalisation of the production are discussed. Furthermore, a structured engineering approach for the process control systems and its expansion for the regulated area are described. This

approach is usable both at classic and at I4.0 oriented structuring of the process control system. The introduced methods are described in broad and are based on the several standardisation papers published by standardisation organisations of the process and the pharmaceutical industry.

**Key words** GAMP® 5 · Leittechnik · Automatisierungssystem · Industrie 4.0 · NAMUR Open Architecture · V-Modell

## 1. Einleitung

In der Chemie- und Wirkstoffproduktion werden seit längerer Zeit produktionsanlagenüberspannende Leit- und Automatisierungssysteme eingesetzt. Dabei wird oft auf Systeme eines Herstellers zurückgegriffen, um Aufwände für nötige Schnittstellenentwicklungen zu vermeiden. In der Endfertigung (secondary production) werden oft Insellösungen mit vielen zeitbasierten Steuerungen eingesetzt, die oft spezifisch vernetzt werden, um eine allgemeine Produktionssteuerung zu ermöglichen. Diese individuelle Vernetzung erfordert die Schaffung von vielen proprietären Schnittstellen und Anpassungsprogrammen, um die verschiedenen Architekturen und Datenmodelle der eingesetzten Steuerungen integrieren zu können. Eine Änderung auf einer Seite der Schnittstelle hat jeweils zur Folge, dass die betroffene Schnittstelle überarbeitet werden muss. Auch das Engineering dieser Systeme ist oft von proprietären Modellen geprägt. Eine Standardisierung der Schnittstellen, der Datenmodelle und ggf. auch der Architekturen würde zu erheblichen Einsparungen beim Engineering führen. Da inzwischen fast alle Komponenten, die für die Automatisierung eingesetzt werden, über digitale Verarbeitungskapazität und Anbindbarkeit an digitale Netze verfügen, besteht auch in der Produktion die Forderung nach durchgängiger Digitalisierung bis hin zum Sensor und Aktor. Damit könnten digitalisierte Prozesse für alle Geschäftsvorgänge eines Unternehmens eingesetzt werden und zu einer höheren Flexibilisierung und Kosteneinsparung führen. Für industrielle Geschäftsprozesse wurde deshalb von dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die Initiative Industrie 4.0 entwickelt, die genau diese Digitalisierung zum Ziel hat.

Der Beitrag stellt die grundlegenden Strukturen und Modelle zusammen, die für digitale Automatisierungen und Leiteinrichtungen benötigt werden, und zeigt den Wandel der Strukturen auf, der sich in den letzten Jahren ergeben hat und weiter ergeben wird. Insbesondere die Initiative Industrie 4.0 hat hier einen massiven Schub in der Weiterentwicklung der digitalen Modelle gebracht, aber auch die Akzeptanz für den Wandel und die Digitalisierung erheblich verbessert.

Sind umfangreichere bzw. komplexere Steuerungen zu realisieren, so erreichen Leit- und Automatisierungsprojekte bereits bei mittleren Systemgrößen Umfänge, die es erforderlich machen, in der Systemauslegung, also dem Engineering, sauber strukturiert zu arbeiten. Bereits 1993 erschien deshalb ein Arbeitsblatt der NAMUR,<sup>1</sup> das die Abwicklung von Leittechnikprojekten, also den gesamten Engineeringprozess für den nicht regulierten Bereich, herunter gebrochen in Einzel-

---

<sup>1</sup> Arbeitsgemeinschaft Prozessleittechnik der deutschsprachigen chemischen/pharmazeutischen Industrie.

# Herstellung von Pharmawasser

Herbert Bendlin  
Technisches Sachver-  
ständigenbüro Dr. Bendlin,  
Ransbach-Baumbach

## Zusammenfassung

Die Herstellung von Pharmawasser ist nach wie vor ein besonderer Produktionsvorgang. Kein anderer Einsatzstoff wird, wie das frisch produzierte Wasser, direkt ohne Zwischenlagerung und besonderer Freigabe im Herstellungsprozess sofort weiterverwendet. Entsprechend hoch sind daher die Anforderungen und Vorgaben. Viele Beanstandungen bei behördlichen Kontrollen haben daher einen direkten Bezug zur Wasseraufbereitung. Der folgende Beitrag beschreibt die verschiedenen Technologien mit ihren Vor- und Nachteilen.

## Abstract

### *Production of purified water*

The production of purified water is not a simple process because of the situation that water is directly used in the production line without any additional quality control. Because of this special situation the regulation is very strictly and the understanding of the total process is important. This paper gives more information about the different production possibilities.

**Key words** Gereinigtes Wasser · Hochgereinigtes Wasser (HPW) · Wasseraufbereitung · Wasser für Injektionszwecke (WFI) · Pharmawasser

## 1. Einleitung

Vom Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) vorgeschriebener Ausgangspunkt ist für alle Verfahren immer ein Wasser mit dokumentierter Trinkwasserqualität. Schon hier können die großen Unterschiede in der Qualität (die Beschaffenheit des Trinkwassers ist stark von der Herkunft abhängig) einen Einfluss auf die Sicherheit der Technologie haben. Es ist daher wichtig, sich einen guten Überblick über die Qualität und deren Schwankungen zu verschaffen, um bei möglichen Störungen die richtigen Informationen für eine Wartung bzw. Reinigung zu haben. Dieser Aspekt ist in den aktuellen Regularien besonders hervorgehoben. Grund ist, dass bei Schwankungen der Einfluss auf Membrananlagen viel größer ist als bei einer Destillation. Mögliche Schwankungen und Probleme mit der Trinkwasserqualität sind daher unbedingt mit dem Lieferanten zu bewerten und entsprechende Maßnahmen bereits im Vorfeld zu ergreifen. Ein weiterer wichtiger Punkt für die richtige Planung einer Wasseraufbereitung ist die genaue Ermittlung der Anlagen-



# Staubgeschütztes Arbeiten mit Containments

Konzepte und Prüfung

Lothar Gail,  
Wiesbaden

## Zusammenfassung

Bereiche, in denen hochwirksame Stoffe als luftgetragener Staub freigesetzt werden, können durch feste Wände und spezifische Luftströmungskonzepte zur Umgebung hin abgegrenzt werden. Moderne Strömungskonzepte ermöglichen es, die Schutzfunktion entsprechend den jeweiligen Prozessanforderungen auszulegen. Durch Strömungssimulation gelingt es, die Schutzfunktion ganzer Räume abzubilden und zu optimieren. Für die Prüfung der Schutzfunktion stehen Verfahren zur Verfügung, die von der Leckdetektion über die Gesamtstaubmessung bis zum Wirkstoffnachweis in atembarem Staub reichen. Mit diesen Mitteln kann die Schutzfunktion von Containments quantitativ und reproduzierbar ermittelt sowie sicher überwacht werden.

## Abstract

*Dust-protected workplaces in containments – concepts and evaluation*

Areas in which highly potent agents are released as airborne dust, can be isolated from the environment by using rigid walls and specific airflow concepts. Modern airflow concepts enable the design of protective functions according to process requirements. Airflow simulation is used to simulate and optimise the protective effect of entire rooms. A wide range of methods for testing the protective effect is available, from leak detection via total dust measurement up to the analytical detection of active agents in inhalable dusts. These techniques allow quantitative and reproducible determinations and monitoring of the protective effect of containments.

**Key words** Containment-Leckbestimmung · Hochwirksame Stoffe · Luftgetragener Staub · Luftströmungskonzepte · Schutzfunktionen · Strömungssimulation · Arbeitsschutz · Barrieresysteme

## 1. Konzepte

Zum Schutz vor der prozessbedingten Freisetzung und Ausbreitung von Produktstaub werden kritische Apparateile hermetisch verschlossen. Wenn es nicht zweckmäßig oder technisch machbar ist, kritische Apparateile zu kapseln – wie z. B. beim Abfüllen oder Umfüllen von Pulver –, schützt man die Raumum-

# Containment im Wirkstoffhandling

Rainer Nicolai<sup>1</sup>,  
Günter Untch<sup>2</sup>,  
Martin Koch<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>F. Hoffmann – La Roche AG,  
Basel (Schweiz)

<sup>2</sup>U-Consulting GmbH,  
Wolfertschwenden

<sup>3</sup>ctm-design,  
Badenweiler

## Zusammenfassung

Seit Beginn der 90er-Jahre ist in der Herstellung insbesondere von oralen Arzneimitteln ein deutlich steigender Trend zu geschlossenem Materialhandling (Containment) feststellbar. Dies ist zum einen auf ein gestiegenes Bewusstsein für den Arbeits- und Produktschutz zurückzuführen und zum anderen auf die Entwicklung potenterer Wirkstoffe. In der Wirkstoffherstellung und der weiterverarbeitenden Galenik für orale Darreichungsformen ermöglichte die Einführung von Containment-Systemen eine deutliche Verbesserung der Situation. Häufig ist der Einsatz spezieller Technologien notwendig, um z. B. die geforderte Beständigkeit gegen organische Lösungsmittel, Dampf, erhöhte Temperatur oder auch Vakuum bzw. gewisse Prozessschritte, wie z. B. Mischprozesse, sicherzustellen. Dies resultierte in der Entwicklung hochkomplexer Containment-Systeme, die neben allen genannten Eigenschaften simultan den Schutz des Produkts vor Umwelteinflüssen wie auch den Schutz der Beschäftigten vor dem Produkt gewährleisten. Mit einer steigenden Anzahl verschiedener Containment-Systeme im Markt tritt verstärkt die Auswahl des für die Anwendung geeigneten Systems in den Vordergrund. Mit der Einführung flexibler, nach Benutzung nicht aufwendig zu reinigender Single-Use-Systeme eröffnen sich neue Möglichkeiten, speziell in der Produktion von Kleinmengen, die mehr und mehr zum Tragen kommen. Neben der gänzlichen Vermeidung der Kreuzkontamination ergibt sich für den Anwender beim Einsatz von Single-Use-Equipment zusätzlich ein enormes finanzielles Einsparpotenzial und obendrein wird ein großer Beitrag für die Umwelt geleistet.

## Abstract

*Containments in the handling of active pharmaceutical ingredients*

The need for contained handling and processing of pharmaceuticals started to rise significantly about 25 years ago. Reasons were an increased focus on health and safety aspects and also the development of more potent active ingredients. In primary and secondary production the introduction of closed systems improved the containment significantly. Systems to be used in production often need to fulfil special requirements such as resistance towards organic solvents, steam, high temperatures or vacuum or special process requirements such as blending. This resulted in the development of highly sophisticated containment systems which in addition to the requirements described above simul-

taneously assured the protection of product against contamination from the environment. Further the protection of the operators from the product was assured. With a rising number of containment systems in the market there is an increased need for the selection of an appropriate system. By the introduction of flexible disposable single-use containment systems new possibilities, especially in the production of small volumes appear, which is actually seen more and more.

**Key words** Andocksysteme · Containment · Single-Use · Halbklappenventile · Personenschutz · Staubemission · Wirkstoffproduktion

## 1. Einleitung

Der Trend zu geschlossener Produktion (Containment) gilt sowohl für die Herstellung der Wirkstoffe (chemische Produktion) als auch für die Herstellung der finalen Arzneiform (pharmazeutische Produktion). Gründe sind zum einen eine immer größer werdende Bedeutung des Arbeits- und Produktschutzes sowie eine zunehmende Wirksamkeit der verwendeten Substanzen.

Aus dieser Sichtweise sind insbesondere jene Schritte, in denen feste, hochwirksame Produkte beprobt, verwogen und transferiert werden müssen, als kritisch zu betrachten. In dem Beitrag sollen die hierzu entwickelten technischen Möglichkeiten vorgestellt und diskutiert werden.

## 2. Entwicklung der Containment-Systeme

Bis zum Beginn der 90er-Jahre wurden Rohmaterialien, feste Zwischenprodukte, aber auch Wirkstoffe üblicherweise mehr oder weniger offen gehandhabt. Nur in Ausnahmefällen, wie z. B. beim Einsatz besonders problematischer Substanzen, wurde zum Schutz der Beschäftigten Isolatortechnologie oder Vollschutz des Operators eingesetzt. Auch der häufig vorkommende Transfer des feuchten Produkts der Zentrifuge weiter zum Trockner sowie weitere Prozessschritte, wie z. B. die teilweise Mahlung von Produkt zum Animpfen des Kristallisationsprozesses, oder die Entleerung des Trockners mit nachgeschalteter Abfüllung in Behälter, erfolgte zu dieser Zeit üblicherweise offen. Der Schutz von Beschäftigten sollte durch Lüftungstechnische Maßnahmen oder persönliche Schutzbekleidung gewährleistet werden. Ein Verschmutzen der Umgebung mit dem Risiko der Kreuzkontamination beim Wechsel zum nachfolgenden Produkt kann durch solche Maßnahmen nur bedingt verhindert werden.

Diese Situation änderte sich grundlegend mit der Entwicklung der ersten Halbklappensysteme durch verschiedene Arbeitsgruppen (Pharmaindustrie und Lieferanten) in Europa und in den USA [1].

Ein Halbklappensystem besteht aus einer aktiven und passiven Halbklappe, die unabhängig voneinander zwei verschiedene Behältersysteme staubdicht verschließen (Abb. 1).

# Geschlossene Systeme in der Pharmaproduktion

**Problemanalyse des Highly-Active-Pharmaceutical-Ingredients(HAPI)-Feststoffhandlings für Pharmafiltertrockner (Rührdrucknutschen)**

Torsten Belger  
ProSys Containment &  
Sampling Technology,  
Cork (Irland)

## Zusammenfassung

Der Artikel behandelt die Problematik des Feststoffhandlings und Solid-Containment beim Umgang mit Highly-Active-Pharmaceutical-Ingredients(HAPI)-Filtertrocknern in der Pharmawirkstoffproduktion. Neue, bereits in der Praxis erprobte und validierte Lösungen für die Probenahme, den Feststoffaustrag, die Kuchenrückstandsgewinnung, Probleme mit dem Feststoffhandling und Reinigung der Austragsvorrichtungen und Filtergewebe werden vorgestellt und besprochen. Der Beitrag soll auch Anregungen für eine effektive Integration von Containment-Systemen mit anderen Anlagen und Apparaturen in der Pharma- und Chemie-Industrie geben.

## Abstract

*Closed systems in pharmaceutical production – Analysis of the handling of HAPI solids with filter dryers (filter dryer)*

The article deals with problems relating to solids handling and containment for Highly Active Pharmaceutical Ingredients (HAPI) filter dryers in the primary pharmaceutical industry. New and validated solutions for dealing with sampling, solids discharge, heel removal, problems with solids handling and cleaning of discharge devices and filter media are addressed. The article also aims to provide ideas for the effective integration of containment systems with other machines and applications in the secondary and primary pharmaceutical industries.

**Key words** Containment · Filtertrockner · Glovebox · Isolator · Pharmaproduktion · Probenahme · Rührdrucknutsche

## 1. Einleitung

Der Beitrag befasst sich mit Problemen und möglichen Lösungen für das Highly-Active-Pharmaceutical-Ingredients(HAPI)-Feststoffhandling bei Pharmafilter-

# Zwischen Isolator und Sterilraum

Johannes Rauschnabel  
Robert Bosch Packaging  
Technology GmbH,  
Waiblingen

## Restricted Access Barrier System (RABS)

### Zusammenfassung

Zur sterilen Abfüllung von Medikamenten werden Abfüllmaschinen traditionell in Reinräumen hoher Luftgüte installiert (mindestens ISO-Klasse 7, nach EU-GMP-Leitfaden: Grade B). Eine Alternative dazu ist die Beschränkung des Reinraums auf die Maschine selbst. Dies kann mit Isolatoren gewährleistet werden, die durch eine Trennwand und Überdruck den Bereich hoher Luftgüte (mindestens ISO-Klasse 5, nach EU-GMP-Leitfaden: Grade A) über der Maschine von der Umgebung mit niedriger Luftgüte (mindestens ISO-Klasse 8, nach EU-GMP-Leitfaden: Grade D) separieren. Interventionen der Bediener erfolgen durch Handschuheingriffe, Transfers zwischen Abfüllbereich und Umgebung müssen über Steriltransfereinrichtungen erfolgen. Dies hat mehrere Vorteile: Die Produktsicherheit steigt, aufwendige Luftaufbereitung kann auf ein kleineres Volumen beschränkt werden und Bediener arbeiten unter komfortableren Bedingungen. Isolatoren haben aber auch Nachteile: bei kleineren Störungen muss über Handschuhe eingegriffen werden, was wenig komfortabel ist. Bei größeren Störungen oder Formatwechseln muss oft die Trennung aufgehoben werden, was eine Beendigung der Produktionscharge und einen neuen, zeitaufwendigen Biodekontaminationsprozess nach sich zieht. Aufgrund der Trennung sind Handhabungs- und Transferprozesse komplizierter und jede Isolatorlinie muss zusätzlich hinsichtlich dieses Biodekontaminationsprozesses validiert werden. Eine Alternative bieten sog. Restricted Access Barrier Systems (RABS). Mit diesen wird nur eine teilweise Trennung zwischen Steriloperation und Bedienerbereich erreicht. Die Bediener bewegen sich in einem Reinraum mindestens der ISO-Klasse 7, Transfers erfolgen ebenfalls über sterile Verfahren – hierbei sind aber Vereinfachungen realisierbar. Ein automatischer Biodekontaminationsprozess kann zwar auch hier zur Anwendung kommen; aber auch andere, manuell durchzuführende Sanitationsprozesse können validiert und von den Behörden akzeptiert werden.

### Abstract

*Between isolator and cleanroom – Restricted Access Barrier System (RABS)*

For sterile filling of parenteral drugs equipment is traditionally placed into a cleanroom environment (at least ISO 7, EU GMP Guide: Grade B). An alternative approach is to reduce the cleanroom to the foot print of the filler. This can be achieved with barrier isolator technology, which implements a barrier to-

gether with a positive pressure to separate the aseptic area of high air quality (at least ISO 5, EU GMP Guide: Grade A) from a class ISO 8 (at minimum; EU GMP Guide: Grade D) environment. Operators have to use glove ports for interventions. And for transfers between the inside and outside sterile transfer devices have to be considered. These are some of the benefits: product safety is higher (compared with cleanroom operation); air conditioning and filtration is reduced to a smaller volume; improved operator comfort. But there are also disadvantages: for size part change doors have to be opened; this means a time consuming bio-decontamination cycle has to follow; the barrier makes handling and transfer processes more complicate and each isolator line needs validation of this bio-decontamination cycle, which needs several weeks. As an alternative to cleanroom and isolator operation the Restricted Access Barrier System (RABS) could be applied. RABS show only a partial separation between sterile operation and environment: operators work within high grade air quality (at least ISO 7; EU GMP Guide: Grade B); transfers have to be performed with sterile transfer techniques – but devices could look more simple; a bio decontamination process could be applied, but also substituted by easier to validate sanitation procedures; size part change and interventions due to machine crash need less time.

**Key words** Isolatortechnik · Reinraum · Restricted Access Barrier System (RABS) · Sterilabfüllung

## 1. Einleitung

Die aseptische Verarbeitung von Parenteralia und anderen sterilen Formen, wie z. B. Ophthalmica und Inhalationsdosen, erfordert einen Verarbeitungsbereich hoher Luftgüte, um die Kontamination des Produkts mit Partikeln und mikrobiellen Verunreinigungen zu vermeiden. Hierzu wird in traditioneller Verfahrensweise die Verarbeitung in Reinräumen durchgeführt (Abb. 1). Die Produktionseinrichtungen, z. B. Abfüllmaschinen, unterliegen den Anforderungen des hygienischen Designs und müssen regelmäßig sanitisiert werden. Bediener haben nur nach aufwendigen Umzieh- und Desinfektionsschritten Zugang zum Reinraum und den dort stehenden Maschinen. Erfahrungen mit diesem Konzept zeigen, dass die Hauptkontaminationsquelle für die Produkte aber nach wie vor die Bediener selbst sind. Durch unvollständige Sanitation, unsachgemäße Handhabung und störanfällige Maschinen, die häufige manuelle Eingriffe erfordern, kann es zu Keim- und Partikelkontamination der Produkte kommen. Diese Verkeimung bürdet den Patienten, denen das verunreinigte Produkt verabreicht wird, ein zusätzliches Risiko auf. Um dies zu vermeiden, müssen die Produktionsräume und -anlagen samt ihren Prozessen validiert werden. Bediener müssen sich exakt an zugelassene SOP halten (was ein entsprechendes Trainingsprogramm erfordert) und die Produktionstechnik sollte sehr zuverlässig funktionieren. Die eingesetzten Sanitationsverfahren müssen eine Mindestinaktivierung mikrobieller Verunreinigung nachweislich erreichen können. Die vollständige Sterilität (Abwesenheit teilungsfähiger Organismen [1]) ist für Räumlichkeiten und für die meisten Maschinenoberflächen in dieser Konstellation nicht zu erreichen.

# Strömungsvisualisierung im Reinraum

Axel Dellenbach,  
Christian Glosse  
CAS Clean-Air-Service AG,  
Wattwil (Schweiz)

## Zusammenfassung

Strömungsvisualisierung ist kein Produkt weltfremder Reinraum- und GMP-Planer. Im Gegenteil: Für die Entscheidung, eine Strömungsvisualisierung durchzuführen, sprechen zahlreiche gute Gründe. Die Maßnahme kann auf Behörden- oder Normenforderung beruhen oder eine Erfolgskontrolle für strömungsoptimierende Maßnahmen bzw. ein visuelles Schulungsmittel für das Bedienpersonal darstellen. Auf den ersten Blick scheint die Durchführung einer Strömungsvisualisierung relativ einfach: Etwas Nebel und eine Digitalkamera reichen aus. Eine solche Vorgehensweise lässt sich jedoch im GMP-geregelten Bereich kaum rechtfertigen. Ohne Dokumente wie Drehbuch inklusive erwarteter Ergebnisse, Vorgaben zur Durchführung der Strömungsvisualisierung und der Erfassung der Rahmenbedingungen wird keine Behörde die Ergebnisse akzeptieren. Wie das Drehbuch aussehen sollte, welche Rahmenbedingungen mitefasst werden müssen und wie die eigentliche Strömungsvisualisierung stattzufinden hat, ist Thema des nachfolgenden Beitrags. Zahlreiche Details entscheiden über Erfolg oder Misserfolg einer Strömungsvisualisierung. Sind diese Details bekannt, lassen sich Fehler vermeiden und die Strömungsvisualisierung optimal und zielgerichtet durchführen.

## Abstract

### *Airflow visualisation in cleanrooms*

Airflow visualisation is not starry-eyed procurement of cleanroom- and GMP-designers. The decision to carry out an airflow visualisation may be implemented because of well-considered reasons. The airflow visualisation can be for authority or standard requirements, but it can also be for the check of success concerning airflow-optimising procedures or means of visual education for service-personnel. At first glance its realisation seems easy. Just some fog, a digital camera and the airflow visualisation is done. This way of proceeding can hardly be justified according to GMP-ruled areas. No authority will ever accept this disregarding the essential documentation as the general framework, a complete script and the specific SOP to implement an airflow visualisation. The topic of this article is about how this script and this SOP should look like and how the actual airflow visualisation should take place. Many tiny details often decide on success or failure of an airflow visualisation. Only if the details are well-known, mistakes can be avoided and the airflow visualisation can be carried out purposefully and under optimal conditions.

**Key words** Luftströmung · Rauchstudie · Smoke studies · Strömungsvisualisierung · Strömungsvideo · Visualisierung · Airflow pattern