

# Planung, Bau und Qualifizierung einer Wirkstoffanlage unter GMP-Aspekten

Dr. Hans-Jürgen Maaß

## Einleitung

Mit der Übernahme von Linde-KCA-Dresden GmbH als 100%ige Tochter des Linde-Konzerns hat sich das Linde-Anlagenspektrum auch auf das Gebiet Pharmazieanlagen ausgedehnt.

Pharmazeutische Hersteller in Deutschland, in Europa, in Asien, im Nahen Osten und zunehmend auf den übrigen Märkten kennen inzwischen den Namen Linde auch als Pharmazieanlagenbauer, nicht

zuletzt durch die in den vergangenen Jahren entstandenen Referenzen.

Das Gebiet Pharmazieanlagen umfasst sowohl die Anlagen zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe als auch die Anlagen zur Herstellung der Fertigarzneimittel.

Pharmazeutische Wirkstoffe sind „Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden“ (Deutsches Arzneimittelgesetz § 4, Abs. 19). Sie unterliegen ebenso wie die

Fertigarzneimittel besonders hohen Anforderungen an die Qualität, die nicht allein durch die Prüf- und Analysenmethoden, sondern vielmehr auch durch eine gute Herstellungspraxis (GMP — Good Manufacturing Practice) gewährleistet werden muß.

Alle sich daraus ergebenden Anforderungen an die Gestaltung der Anlagen muß der Anlagenbauer kennen und bei der Planung und beim Bau umsetzen.

Die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe erfolgt mit biologischen, chemi-

schen oder physikalischen Verfahren, häufig in Kombination dieser Verfahren. Die zugehörigen Anlagen arbeiten kontinuierlich oder im batch-Betrieb, es gibt Monoprodukt- und Mehrproduktanlagen. Letztere sind häufiger anzutreffen und dienen meist zur chargenweisen Herstellung unterschiedlichster Produkte, die kampagnenweise von den Fertigarzneimittelherstellern benötigt werden.

Mehrproduktanlagen bestehen aus multifunktionalen Ausrüstungen, die entsprechend dem jeweiligen Herstellverfahren verschaltet werden. Bei Produktwechsel ist eine äußerst gründliche Reinigung erforderlich, um eine Kontamination des nachfolgenden Produkts zu vermeiden.

Anlagen zur Herstellung von Wirkstoffen, die über verschiedene chemische und physikalische Verfahrensstufen hergestellt werden, besitzen typische technologische Stufen, wie

- Ansatz (Beschickung mit festen und flüssigen Produkten),
- Reaktion/Synthese (meist in Rührkesselreaktoren),
- Reinigung (Destillation, Extraktion, Chromatografie, Aktivkohlefiltration),
- Kristallisation,
- Trennung (Zentrifugen, Druck- und Vakuumfilter),
- Trocknung (Konus-, Wirbelschicht-, Schaufel-, Hordentrockner),
- Mahlen, Mischen, Verpacken,

die in der Regel so angeordnet sind, daß sie einen gravimetrischen Materialfluß gestatten.

Neben den technologischen Ausrüstungen werden eine Vielzahl von Nebenanlagen zur Bereitstellung der Betriebsmedien (Heizen, Kühlen, Vakuum, Druckluft, Inertgas etc.), für die Lagerung und Versorgung mit Einsatzstoffen (Lösungsmittel, Reinstwasser, Gase, Acetylen, Ammoniak, Wasserstoff, Sauerstoff etc.) und Zwischenprodukten, für die Aufbereitung oder Entsorgung von Mutterlaugen, Abprodukten, Abwasser, Abgas, für die Haustechnik (Lüftung/Klimatisierung) und Prüflaboratorien zur Eingangs-, Inprozeß- und Endkontrolle benötigt.

Aus diesem Anforderungsprofil ergibt sich ein hoher ingenieurtechnischer Aufwand für die Auswahl und die Gestaltung von

Ausrüstungen, aber auch für die Planung der Gesamtanlage unter Beachtung aller aus den GMP-Regularien resultierenden Anforderungen.

## Allgemeine Projekt- und Anlagenbeschreibung

Das Projekt umfaßte den Neubau der Steroidhormon-Anlage der Jenapharm GmbH in Jena.

Dem Charakter nach handelt es sich um eine Mehrproduktanlage mit multifunktionalen Prozeßausrüstungen zur chargenweisen Herstellung verschiedener Bulk Pharmaceutical Chemicals über mehrere Synthesestufen (batch-Betrieb).

Die Gesamtinvestition lag bei ca. 30 Millionen DM. Neben dem Herzstück, den Produktionsanlagen für die mikrobiologischen und chemischen Synthesen der Steroide und den chemisch-physikalischen Aufarbeitungsstufen beinhaltete das Projekt

- die komplette Bautechnik mit Sanierung und Umbau des denkmalgeschützten Produktionsgebäudes,
- die Erneuerung der Haustechnik (Lüftung / Klimatisierung / Heizung) und der elektrotechnischen Anlagen,

- die Neuerrichtung aller erforderlichen Technikanlagen zur Versorgung mit Betriebsmedien, wie Tiefkälte, Normalkälte, Kaltwasser, Rückkühlwasser, Warmwasser, Dampf / Kondensat, Prozeß- und Betriebsvakuum, Druckluft, Fermenterluft, Stickstoff, Reinstwasser,
- die Neuerrichtung des gesamten Lagerkomplexes,
- Labors zur Eingangs-, Inprozeß- und Endkontrolle,
- Forschungslabors,
- die Behandlung der flüssigen Abprodukte mit Lösungsmittelrückgewinnung,
- Anlagen zur Behandlung der Abgase und der Abluft durch chemisch-physikalische und biologische Verfahren.

Einen Eindruck von der Bandbreite der ingenieurtechnischen Aufgabe geben die konstruktiven und verfahrenstechnischen Parameter der Ausrüstungen und Versorgungsanlagen:

- Ansatzbehälter, Reaktoren, Kristallisatoren, Extraktoren von 50 l bis 10 m<sup>3</sup>  
Materialien: Edelstahl, Stahl-emailliert, Glas
- Sterilfermenter bis 10 m<sup>3</sup>  
Material: Edelstahl
- Zentrifugen, Separatoren, Trockner verschiedenster Bauart

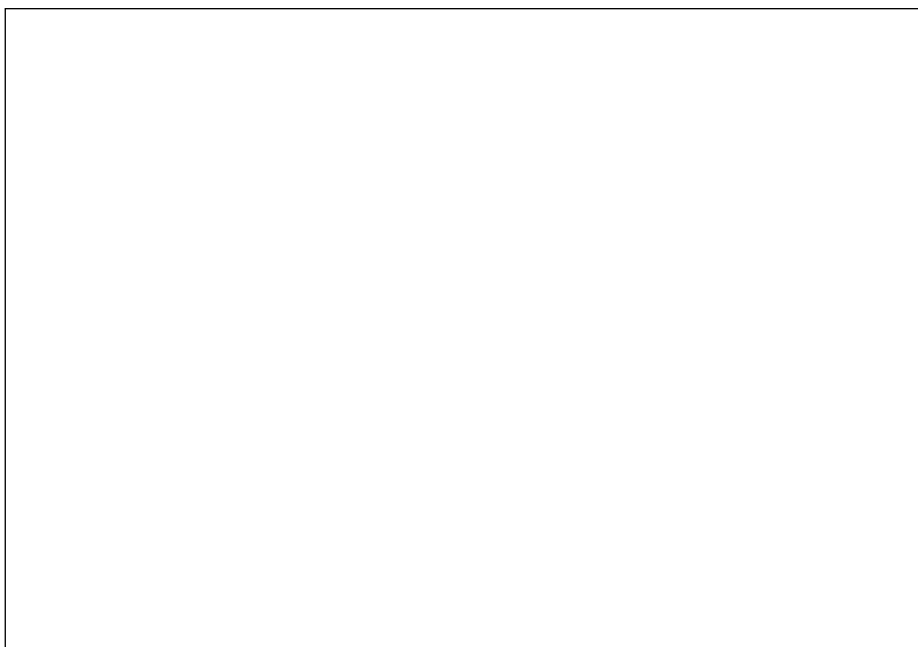


Bild 1 — Gebäude der Wirkstoffanlage

- Kühlen/Heizen im Temperaturbereich –54°C bis +250°C
- Prozeßdruckbereich (abs.) 10 mbar bis 5 bar
- Produktberührte Rohrleitungen und Armaturen von DN 15 bis DN 80  
Material: Edelstahl, Glas

Die Randbedingungen für die Gestaltung der Anlage waren einerseits durch die besonderen baulichen Forderungen, andererseits durch die strengen Richtlinien aus den GMP-Regelwerken (WHO-GMP, EG-GMP, PIC-GMP, PharmBetrV etc.) für eine Anlage zur Herstellung weltmarktfähiger Steroidhormonwirkstoffe gesetzt.

Das bedeutete im einzelnen:

- maximale Ausnutzung der vorhandenen Bausubstanz, mit Anordnung der Gesamtanlage im Produktionsgebäude in drei Ebenen (Kellergeschoß ± 0,0 m, Erdgeschoß + 5,0 m, 1. Obergeschoß + 9,15 m) und Anordnung des Lagerbereichs und einiger Nebenanlagen (Rückkühlwasser, biologische Abluftreinigung) im Außenbereich + 0,0 m,
- Trennung von Produktions- und Technikräumen mit Anordnung der Technikanlagen zur Versorgung mit Betriebsmedien im Kellergeschoß,
- dezentrale Anordnung von Lüfterzentralen für einzelne Produktionsbereiche

zur Minimierung der Kanalquerschnitte und Vermeidung von Kreuzkontaminationen,

- Lösungsmittelversorgung aus Tankcontainern im Außenlager mittels Pumpen über Rohrleitungen in die einzelnen Produktionsanlagen,
- Anordnung der Produktionsanlagen und Lager (vom Eingangslager bis zum Endlager) in klarer Gliederung analog dem Syntheseweg vom Einsatzstoff bis zur fertigen Bulkware,
- Vermeidung von Kontamination durch Einsatz geschlossener Systeme mit andockbaren Containern und Minimierung des offenen Produkthandlings,
- Reinraumgestaltung für den Anlagenbereich, in dem der Wirkstoff erstmalig in der reinen Endform vorliegt und zum Bulk Pharmaceutical Chemical weiterverarbeitet wird (Trocknung, Mikronisierung). Von hier ab klare Trennung von Material- und Personalwegen (Schleusen) und geschlossenes Handling (Container).
- Integration der Kontrollabors für Eingangs-, Zwischen- und Endkontrollen im Anlagenbereich,
- Wiederaufbereitung verunreinigter Lösungsmittel und Reinigung der anfallenden Prozeßabgase sowie Lösungsmittelrückgewinnung aus dem Abwasser.

Die MSR-Technik wurde entsprechend den spezifischen Anforderungen an die Teilanlagen ausgewählt. Es wurde ein Automatisierungssystem bestehend aus anlagenbezogenen dezentralen Komponenten und einem zentralen Leit- und Organisationssystem installiert.

Damit wurde dem Betreiber ein Werkzeug zur

- sicheren Bedienung, Beobachtung und Dokumentation der Produktionsprozesse,
- Gewährleistung der Anlagensicherheit,
- Automatisierung der Batch-Prozesse (rezepturgeführte Fahrweise),
- zentralen Rezepturerstellung, -steuerung, -pflege und -verwaltung,
- Materialverwaltung mit durchgehender Materialkennzeichnung und -identifikation unter Einbeziehung der Verwiegeplätze

in die Hand gegeben.

Das Gesamtsystem ist modular aufgebaut, erweiterungsfähig und in eine Betriebsleittechnik integrierbar.

## Planung der Wirkstoffanlage

Auf der Grundlage der vom Verfahrensgeber Jenapharm erarbeiteten technologischen Betriebsabläufe für die einzelnen Prozeßabschnitte in Form von chargenbezogenen Verfahrens- und Mengenfließbildern mit detaillierten Angaben von

- Mengen der Ausgangsstoffe, Zwischen-, Neben- und Endprodukte, Hilfsstoffe und
- parametrisierten (Druck, Temperatur, Zeitdauer etc.) Verfahrensschritten

erfolgten im Rahmen des Basic Engineerings im stetigen Dialog mit dem Verfahrensgeber und unter Beachtung der gesamten Randbedingungen und der GMP-Anforderungen zunächst folgende Schritte:

- die funktionelle Zusammenstellung von Verfahrensschritten zu Prozeßeinheiten mit Auswahl und Dimensionierung/Spezifizierung der zugehörigen Ausrüstungen und MSR-Technik und Erarbeitung von Aufstellungsentwürfen,

Bild 2 — Anlage zur Extraktion und Trocknung



Bild 3 — Mehrprodukt-Syntheseanlage

- die Zusammenfassung einzelner Prozesseinheiten zu Teilanlagen/Teilobjekten und Erarbeitung von Raumbelagungsentwürfen mit Ausrüstungsanordnung und Trassierungen (Rohrleitungen, MSR/E-Technik, Lüftung),
- Bilanzierung, Dimensionierung und Spezifizierung der Nebenanlagen (Betriebsmedien, Haustechnik),
- die Erarbeitung eines Gesamt-Layouts auf der Grundlage von Variantenvergleichen zur Einordnung der Produktionsanlagen, Nebenanlagen, Lager, Labors, Garderoben unter Berücksichtigung der Zielvorgaben, der vorhandenen Bausubstanz, der Sicherheitstechnik (Brand-/Ex-Schutz), von Material- und Personalfluß, Reinraumanforderungen,
- Vorstellung bei der Genehmigungsbehörde.

Anschließend daran erfolgten die konventionellen Planungsarbeiten des Basic und Detail Engineerings.

Arbeitsgrundlage für die Planung des GMP-gerechten Design war dabei das Linde-GMP-Planungshandbuch, in dem Arbeits- und Gestaltungsrichtlinien z.B. für das Layout (GMP-Plan) und für kritische Prozessstufen enthalten sind. Für die

Anlagenqualifizierung sind Musterpläne für DQ, IQ, OQ, PQ sowie Checklisten und Beispiele enthalten.

Alle aus den Herstellprozessen resultierenden Anforderungen an Ausrüstungen, Rohrleitungen und Armaturen, MSR/E-Technik, Bau, Lüftung/Klimatisierung zur Sicherung einer GMP-gerechten Herstellung der Wirkstoffe wurden während der Bearbeitung des Basic Engineerings in Spezifikationen erfaßt und einer Design Qualification unterzogen.

## Errichtung

Für die Errichtung der Wirkstoffanlage Jenapharm stand ein historisches Industriegebäude aus dem Jahre 1923 zur Verfügung. Das Gebäude wurde auch in der Vergangenheit als Produktions- und Laborgebäude von der Jenapharm GmbH genutzt. Nach einer bereits abgeschlossenen Rekonstruktion eines Produktionsbereichs und der Sanierung der Außenfassade wurden der Bereich der Wirkstoffproduktion, die Versorgungsanlagen und die Infrastruktur des Gebäudes neu errichtet, ohne die laufende Produktion zu beeinträchtigen.

Der Auftragsgegenstand umfaßte somit alle Gewerke von der Demontage der

Altanlagen über die Bausanierung bis zur Neuerrichtung der Anlagen.

In dem Gebäude (75m x 15m, 5 Etagen) standen für die Wirkstoffanlage drei Etagen zur Verfügung. Die ideale geometrische Anordnung für eine Mehrproduktanlage, möglichst gravimetrischer Fluß, konnte damit nicht durchgängig eingehalten werden. Kompromisse bezüglich der Anlagengestaltung mußten aufgrund der Verflechtung von Inbetriebnahmetermeninen für Teilobjekte und der Forderung nach Aufrechterhaltung der laufenden Produktion eingegangen werden.

Das bedeutete:

- Demontage, Bausanierung, Neuerrichtung bei vollständiger Aufrechterhaltung der laufenden Produktion,
- ständig wechselnde Umschlüsse und Interimslösungen für alle Energien und Betriebsmedien,
- paralleler Neubau von Nebenanlagen und vorzeitige Inbetriebnahme, um bei Stilllegung der Altanlagen ohne Zeitverlust die Medienversorgung der laufenden Produktion zu sichern.

Das Projekt wurde nach Forderungen des Kunden in zeitlich gestaffelten Bauabschnitten organisiert, z.B. erfolgte nach nur einem Jahr Planung und Bau die Fertigstellung und Inbetriebnahme der Endstufenanlage.

Planung, Errichtung, Inbetriebnahme und Qualifizierung der GMP-gerechten Wirkstoffanlage wurden unter den genannten Randbedingungen in einem Gesamtzeitraum von nur ca. 22 Monaten realisiert.

## Qualifizierung

Vertragsgegenstand war neben der Planung, Errichtung und Inbetriebnahme auch die Qualifizierung der Wirkstoffanlage in enger Zusammenarbeit mit dem Kunden Jenapharm.

Qualifizierung ist ein Element innerhalb der Validierung, die die dokumentierte Beweisführung umfaßt, daß in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis die Verfahren, Prozesse, Ausrüstungen, Materialien, Arbeitsgänge tatsächlich zu dem erwarteten Ergebnis führen, d.h. Produkte zuverlässig und reproduzierbar in der gewünschten Qualität herzustellen.

Die Qualifizierung ist dabei das formale und systematische Nachweisen und Dokumentieren der Funktionsfähigkeit und Eignung der Anlage für den vorgesehenen Zweck.

Grundlage für die Qualifizierungsaktivitäten bildet ein gemeinsam von Jenapharm und Linde-KCA erarbeiteter Qualification Master Plan, der Inhalt, Umfang, Verantwortlichkeiten und Dokumentationssystem der einzelnen Stufen der Qualifizierung (Design, Installation, Operational und Performance Qualification) regelt.

Die Qualifizierungsaktivitäten zogen sich durch alle Phasen der Projektbearbeitung von der Planung bis zur Inbetriebnahme. Dabei wurden umfangreiche Dokumentationsunterlagen erarbeitet und an Jenapharm übergeben.

Nicht unerwähnt sollte abschließend bleiben, daß Linde-KCA ein eigenes Validation-System besitzt und Qualifizierung/Validierung als Consulting anbietet.

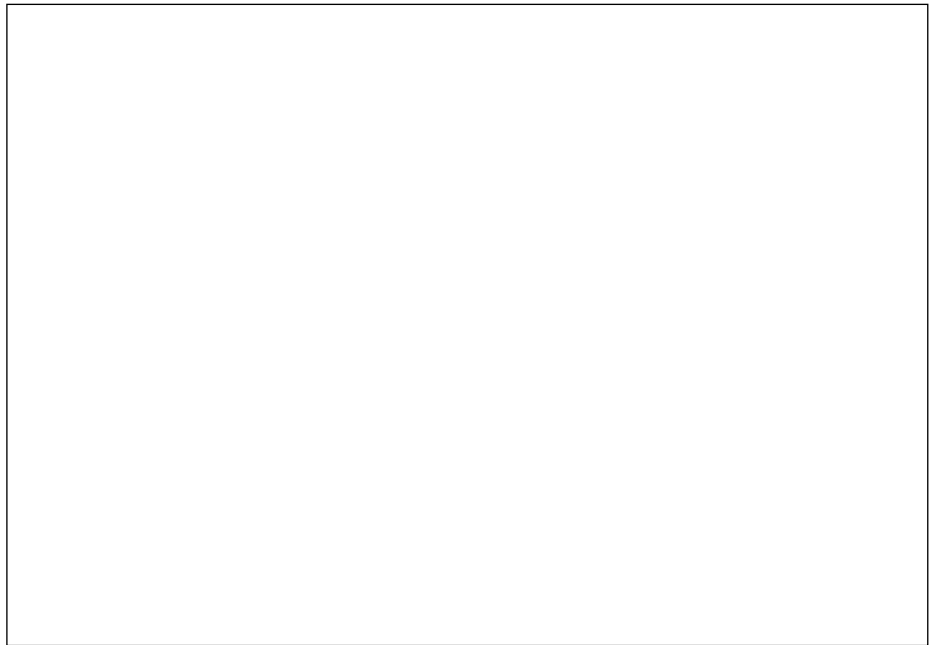
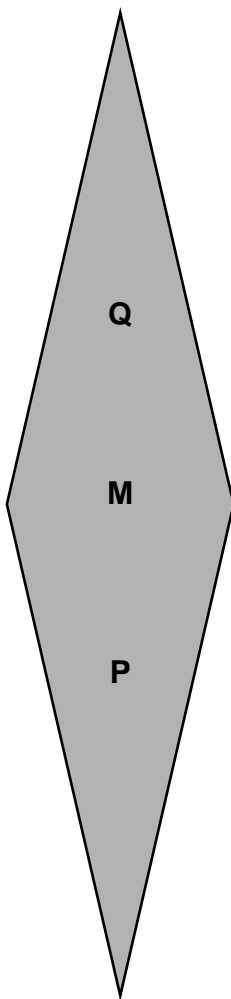


Bild 4 — Birch-Anlage



**QUALIFICATION MASTER PLAN.**

● **Zielstellung / Inhalt / Umfang**

| Qualifizierungsstufen                | Inhalt, Kontrolle und dokumentierter Nachweis  | Qualifizierungsumfang  | Einzel-dokumente  |
|--------------------------------------|--|--|---|
| <b>DQ</b> Design Qualification       | Design – Planung<br>Implementierung kritischer Parameter in Spezifikationen, Systeme und Pläne   | Gebäude, Räume<br><br>Be- und Entlüftungssysteme                   | Qualifizierungs-<br>● Pläne<br>● Protokolle<br>● Berichte   |
| <b>IQ</b> Installation Qualification | Design-gerechte Errichtung gem. genehmigten Plänen / Spezifikationen;<br>Vollständigkeit Systeme u. Dokumentationen<br>Kalibrierung Meßstellen | Versorgungs- und Entsorgungssysteme<br><br>Maschinen/Apparate      | Liste der SOPs<br><br>Kalibrierungsplan                     |
| <b>OQ</b> Operational Qualification  | Funktions- / Eignungstest<br>Arbeitsbereiche kritischer Parameter, Sicherheitseinrichtungen, Alarmer<br>Personalschulung                       | Rohrleitungen und Armaturen<br><br>Meß-, Steuer-, Regelungstechnik | Mängelliste<br><br>zusammenfassender Qualifizierungsbericht |
| <b>PQ</b> Performance Qualification  | Leistungsnachweis<br>Prozeßablauf innerhalb vorgegebener Parameter; Herstellung reproduzierbar und spezifikationskonform                       | Elektrotechnik   |   |

- **Verantwortlichkeit / Qualifizierungsteam**
- **Zeitplan**
- **Dokumentationssystem**
- **Mängelliste**

Bild 5 — Qualification Master Plan

Struktur der Wirkstoffanlage