

# pharma technologie journal

Herausgeber:  
CONCEPT HEIDELBERG



## Good Engineering Practice

und Containment-Systeme

Planung und Betrieb  
von Pharmaproduktionsstätten  
Umgang mit hochaktiven Substanzen  
in der Wirkstoff- und Pharmaproduktion

2., überarbeitete und erweiterte Auflage



EDITIO CANTOR VERLAG

## Good Engineering Practice

### und Containment-Systeme

Planung und Betrieb von Pharmaproduktionsstätten

Umgang mit hochaktiven Substanzen in der  
Wirkstoff- und Pharmaproduktion

2., überarbeitete und erweiterte Auflage 2019

Herausgeber: CONCEPT HEIDELBERG



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

# Vorwort

GMP – *Good Manufacturing Practice* ist jedem, der in der Pharmaindustrie tätig ist, ein Begriff. GEP – *Good Engineering Practice*, am besten zu übersetzen als *Gute Ingenieurs-Praxis*, ist ein mehr in der Technik verwendeter Begriff. Dabei sind GEP und GMP eng miteinander verknüpft.

Viele Bereiche der Technik fallen in den GMP-regulierten Bereich. So sind Planungsdokumente, wie die Nutzeranforderungen oder *User Requirement Specifications* (URS), in der Qualifizierung einer Anlage geforderte Dokumente. Die eigentliche Qualifizierung mit ihren Phasen DQ, IQ, OQ, PQ ist das Herzstück der Schnittmenge aus Technik und GMP. Aber auch Anlagen-Logbücher, Wartungspläne und Kalibrier-Protokolle fallen unter GMP und die damit verbundenen Anforderungen. Ihnen gemein ist, dass die Dokumente unter die Hoheit der Qualitätssicherung fallen (quality oversight). Ebenfalls wichtig zu wissen: Alle diese Dokumente können von Behörden in GMP-Inspektionen angefordert und müssen vorgezeigt werden.

Im Gegensatz dazu wird GEP oft als ein Bereich verstanden, der nicht der Kontrolle der pharmazeutischen Qualitätssicherung untersteht, da er keinen Einfluss auf die Qualität der Produkte hat. Also ein Bereich rein unter Kontrolle der Technik, was Vorgaben, Ausführung und Dokumentation betrifft.

Aber eine grundlegende GMP-Anforderung ist die Einhaltung vom Stand der Technik. Und hier sind wir im Bereich GEP bei Normen und technischen Richtlinien aber auch beim Wissen, welches Ingenieuren an den technischen Hochschulen vermittelt wird. Tätigkeiten in der Planung bis zur Errichtung einer Anlage oder eines Betriebsgebäudes, die unter Einhaltung der *Guten Ingenieurs-Praxis* durchgeführt werden, sorgen dafür, dass GMP-Forderungen später überhaupt erst eingehalten werden können.

Dies gilt für Diskussionen zur Festlegung des Prozessumfelds, der richtigen Ausstattung eines Reinraums mit den verschiedenen Möglichkeiten an Decken-, Wand- und Fußbodensystemen und der fachgerechten Einbringung der Ausrüstung ins Gebäude.

Die Arbeiten in der vorliegenden Ausgabe des *pharma technologie journals* wurden in gewohnter und bewährter Weise von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und beurteilt, dem folgende Mitglieder angehören:

**Dipl.-Ing. Eberhard Münch**

*vorm. Albrecht GmbH, Langen*

**Dr. Heinrich Prinz**

*PDM-Consulting, Groß-Zimmern*

**Dr. Wolfgang Schumacher**

*vorm. F. Hoffmann-La Roche, Basel (Schweiz)*

Im Rahmen der wissenschaftlichen Schriftenreihe *pharma technologie journal* werden Praxisberichte publiziert, die eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag aufzeigen.

Das *pharma technologie journal* wird seit 1980 von CONCEPT HEIDELBERG herausgegeben. Mit der Ausgabe „Aktuelle Aspekte der Pharma-Technik“ (1999)

ging die Betreuung der Schriftenreihe in ständiger Abstimmung sowohl mit dem Herausgeber als auch mit dem wissenschaftlichen Beirat zum ECV Editio Cantor Verlag nach Aulendorf.

Das *pharma technologie journal* wird in unregelmäßigen Abständen weitergeführt.

CONCEPT HEIDELBERG  
Rischerstraße 8  
69123 Heidelberg (Germany)

Tel.: +49 (0)6221-84 440  
Fax: +49 (0)6221-844 484  
E-Mail: [info@concept-heidelberg.de](mailto:info@concept-heidelberg.de)  
Internet: [www.gmp-navigator.com](http://www.gmp-navigator.com)

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

# Inhalt

Vorwort .....		5
Christoph Bohn	Anlagenlieferant als Partner des Pharmaunternehmens .....	8
Oliver Gottlieb	Anforderungen bei der Verarbeitung hochpo- tenter Wirkstoffe an Maschinen und Gebäude..	22
Günter Körblein	Designvorgaben bei der Planung von Anlagen für höchstwirksame Substanzen .....	34
Johannes Krämer	GMP-Compliance in der Technik .....	44
Hartmut Hensel	Strukturen, Funktionalitäten und Engineering der Leittechnik im regulierten Bereich .....	62
Herbert Bendlin	Herstellung von Pharmawasser .....	90
Lothar Gail	Staubgeschütztes Arbeiten mit Containments	113
Rainer Nicolai, Günter Untch, Martin Koch	Containment im Wirkstoffhandling .....	126
Torsten Belger	Geschlossene Systeme in der Pharma- produktion .....	138
Johannes Rauschnabel	Zwischen Isolator und Sterilraum .....	149
Axel Dellenbach, Christian Glosse	Strömungsvisualisierung im Reinraum .....	164
Autorenverzeichnis .....		174

# 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

# 1. GMP-Anforderungen an Lieferanten

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass es keine direkt an den Lieferanten gerichteten regulatorischen GMP-Vorgaben gibt, sondern diese immer das Pharmaunternehmen in die Pflicht nehmen. Dies bedeutet explizit, dass das Pharmaunternehmen immer in der direkten Verantwortung steht. Dies ist auch logisch und konsequent, da der jeweilige Gesetzgeber nur das pharmazeutische Unternehmen in die Pflicht nehmen kann. Jedoch wird ein pharmazeutisches Unternehmen diese Verantwortung nicht tragen können, ohne den Lieferanten in diese Verantwortung mit einzubinden, um das Ziel der GMP-Konformität zu erreichen. Dies wird durch die Betonung des Lebenszyklusmodells und dem Quality-by-Design-Ansatz in den aktuellen GMP-Leitfäden auch deutlich zum Ausdruck gebracht. GMP-Konformität ist nur erreichbar, wenn dies ganzheitlich geschieht. Im Bilde gesprochen: von der „Geburt“ bis zum „Tod“ einer Anlage oder eines Systems. Wie dies in der Entstehung einer Anlage oder eines Systems – also in der „Geburtsphase“ erreicht werden kann – zeigen die folgenden Ausführungen:

## 1.1 Anforderungen aus dem EU-GMP-Leitfaden

Im EU-GMP-Leitfaden [1] wird in Kapitel 1 Pharmazeutisches Qualitätssystem unter der Überschrift Grundsätze neben der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmens die Bedeutung und Mitverantwortung von Lieferanten und Zulieferern betont um das Ziel – die spezifizierten Anforderungen für ein Arzneimittel einzuhalten und die Patienten keiner Gefahr auszusetzen – zu erreichen:

*Für die Erreichung dieses Qualitätsziels ist die Geschäftsleitung eines Unternehmens verantwortlich und erfordert die Beteiligung und Einsatzbereitschaft der Mitarbeiter in vielen verschiedenen Abteilungen und auf allen Ebenen eines Unternehmens sowie die der Zulieferer und Vertriebsunternehmen.*

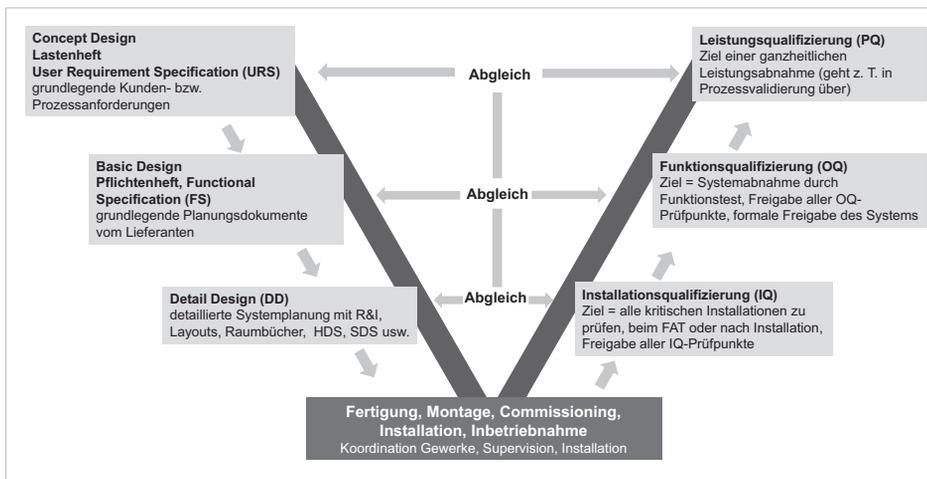
Unter Zulieferern sind unter anderem auch die Lieferanten von Systemen und Anlagen zu verstehen.

In Kapitel 3 Räumlichkeiten und Ausrüstung wird nicht auf den Lieferanten verwiesen, sondern ausschließlich die Verantwortung des Pharmaunternehmens betont. Die Verantwortung des Betreibers wird dabei nicht nur auf den Betrieb begrenzt, sondern erstreckt sich auch auf das Anlagendesign.

Die seit 30. März 2015 gültige überarbeitete Version des Annex 15 zum EU-GMP-Leitfaden [2], in dem die Anforderungen an Qualifizierung und Validierung beschrieben werden, weist die Verantwortung eindeutig dem Pharmaunternehmen zu, hat aber im Unterschied zu der vorhergehenden Revision das Thema Einbezug des Lieferanten deutlich stärker im Fokus. In den einleitenden Grundsätzen wird z. B. darauf hingewiesen, dass auch weitere Daten für Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten herangezogen werden können, die nicht direkt aus firmeneigenen Qualifizierungs- und Validierungsprogrammen gewonnen wurden. Außerdem wurde in der aktuellen Revision ein deutlicher Fokus auf den Qualitätslebenszyklus (dort Abschnitt 1.1) gelegt. Als zusätzliche Designspezifikationschritte wird explizit die Benutzeranforderung (User Requirement Specification, URS) erwähnt (dort Abschnitt 3.1 und 3.2). Auch die Funktionsspezifikation (Functional Specification, FS) wird in diesem Zuge als zusätzliches oder alternatives Dokument erwähnt.

Wenn auch im Annex 15 an dieser Stelle nicht erwähnt, wird aus dem V-Modell nach GAMP® 5 [5] klar (Abb. 1), dass es sich bei der FS um ein vom Lieferanten

erstelltes Dokument handelt (dort Kapitel 4 Life Cycle Phases). In Abschnitt 3.1 wird die Überprüfung des Anlagendesigns auf GMP-Konformität und die Übereinstimmung mit der URS bereits in der Designphase gefordert, was einen sehr frühen Zeitpunkt im Ablauf eines Projekts darstellt.



**Abb. 1.** V-Modell angepasst an Annex 15.

R&I = Rohrleitungs- und Instrumentenfließschema, englisch: P&ID = Piping and Instrumentation Diagramme, HDS = Hardware designspezifikation, SDS = Software designspezifikation, OQ = Operational Qualification, PQ = Performance Qualification.

## 1.2 Anforderungen im FDA-regulierten Bereich

In den GMP-Richtlinien 21 CFR 210 und 211 [3] wird immer direkt die Verantwortung des Pharmaunternehmens für die eingesetzten Anlagen und Prozesse angesprochen.

In der FDA-Guidance for Industry Process Validation [4] wird in Kapitel C 1 *Design of a Facility and Qualification of Utilities and Equipment* angeführt, dass das Pharmaunternehmen für das GMP-konforme Design verantwortlich ist und alle pharmazeutisch relevanten Bereiche in die Prüfung und Entscheidung mit eingebunden werden müssen.

## 1.3 GAMP® 5-Leitfaden und ISPE-Guideline

Der GAMP® 5-Leitfaden [5] wurde unter anderem dafür erstellt, dem Lieferanten und Betreiber Hilfestellung bei der Realisierung von automatisierten Systemen zu geben. Dieser Leitfaden wurde zwar für automatisierte Systeme – im speziellen für Soft- und Hardware – entwickelt, jedoch lässt sich die Vorgehensweise vom Prinzip her ebenfalls auf den mechanischen Teil der Systeme übertragen.

Im Vorwort des GAMP®-Leitfadens werden im Kapitel Neue und innovative Ansätze unter anderem folgende, verbesserte Qualitätsziele aufgeführt:

- Vermeidung von Doppelarbeiten (z. B. durch Integration von Ingenieur- und Computersystemaktivitäten, sodass diese nur einmal durchgeführt werden)
- Lieferantenaktivitäten bestmöglich nutzen bei gleichzeitiger Gewährleistung des beabsichtigten Einsatzes

# 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

## 1. Einleitung

Das sog. Containment wird in der Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe immer bedeutender, da viele Active Pharmaceutical Ingredients (API) in immer größerer Potenz entwickelt werden. Herstellungsprozesse, -maschinen und die umgebenden Gebäude müssen dafür ausgelegt und konzipiert werden, um sowohl die Produktqualität als auch die Patientensicherheit durch Vermeidung von (Kreuz-)Kontamination zu gewährleisten. Der Erhebung eines geeigneten Levels der Containment-Strategie bzw. des -Schutzes steht jedoch die finanzielle Umsetzbarkeit gegenüber. Es sollte dennoch nicht davon ausgegangen werden, dass hohe Einsparungen ein Grund für minderwertige oder unzureichende Lösungen oder unzureichenden Schutz sein müssen.

In der pharmazeutischen Industrie werden Wirkstoffe – z. B. Steroide, Hormone, Zytostatika, Beta-Laktame/Penizilline, nukleare und frei verkäufliche/rezeptfreie Wirkstoffe – für verschiedenste Anwendungen hergestellt. Aufgrund ihrer Aktivität und Stärke, aber auch wegen ihres Typs dürfen diese Wirkstoffe nicht mit anderen Wirkstoffen durch die gleichen Maschinen und Geräte hergestellt werden, um eine Kreuzkontamination zu verhindern. Der sog. Carry-over-Effekt muss hier unbedingt verhindert werden. Geschieht dies nicht, kann ein kontaminierender Wirkstoff z. B. als Allergen oder Sensitizer zu unerwünschten Wirkungen führen (z. B. für Penizillin bekannt). Andere unerwünschte Fremdstoffe bzw. fremde aktive Substanzen können den gewünschten Heilungseffekt oder die Wirkung des Präparats abschwächen, ganz eliminieren oder andere unerwünschte Reaktionen beim Patienten hervorrufen. Darüber hinaus muss die Herstellung von Wirkstoffen mit enorm hoher Wirkstoffpotenz so gesichert werden, dass der Bediener bzw. Hersteller nicht selbst Gefahr läuft, mit dem Wirkstoff in Kontakt zu kommen. Diese hochaktiven Stoffe unterliegen einer Kontrollstrategie, die Containment genannt wird.

In diesem Beitrag werden sog. biotechnologische Stoffe wie Mammalian Antibodies (MAB), Zell- und Gewebekulturen, Plasma, Bakterienstämme oder Impfstoffe nicht berücksichtigt. Diese Stoffe unterliegen dem sog. Biocontainment.

## 2. Containment-Kategorisierung

In der hochregulierten pharmazeutischen Industrie ist die produktspezifische Begrenzung der täglichen Dosis eines Wirkstoffs für den Operator über das sog. Occupational Exposure Limit (OEL) festgelegt. Dieses OEL ist angegeben als Wert für die nicht kritische Aussetzung eines Operators mit einem Wirkstoff über einen Tag, berechnet auf eine tägliche Arbeitszeit von 8 Stunden. OEL-Werte sind i. d. R. in einem Materialdatenblatt (Material Safety Data Sheet, MSDS) enthalten und im Kapitel 8 des MSDS zu finden. Jeder pharmazeutische Wirkstoff, aber auch Intermediates, Rohstoffe oder Hilfsstoffe (Excipients) bedürfen einer Kategorisierung bzw. eines OEL-Werts.

Momentan werden in der pharmazeutischen Industrie verschiedene Systeme zur Beschreibung dieser Containment-Klassen verwendet. Grund hierfür ist, dass es in der Industrie, in den weltweiten Behörden und Vereinigungen, aber auch in den Guidelines keine einheitlichen, harmonisierten bzw. gesetzlichen Standards gibt [1]. Daher kann die Wirkstoff-Kategorisierung bei jedem Hersteller oder Equipment-Lieferanten bezüglich der Klassenaufteilung unterschiedlich ausfal-

len. Diese Kategorisierung ist lediglich in den Klassenstufen/Bandings unterschiedlich. Der OEL-Wert ist die Potenz eines Stoffes in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  über 8 Std. hinweg. Die Berechnung dieses Wertes erfolgt über eine Formel als Annäherungen oder Indikation der Aktivität eines potenten Stoffes, wobei neue Produkte die OEL- und Permitted-Daily-Exposure(PDE)-Werte sowie der Threshold-of-Toxicological-Concern(TTC)-Wert<sup>1</sup> mit umfassenden pharmakologischen und toxikologischen Tests ermittelt werden und sowohl klinische als auch nicht klinische Daten enthalten. Abweichungen dieses Ansatzes sind nur zugelassen, wenn diese adäquat gerechtfertigt werden (Abb. 1) [2].

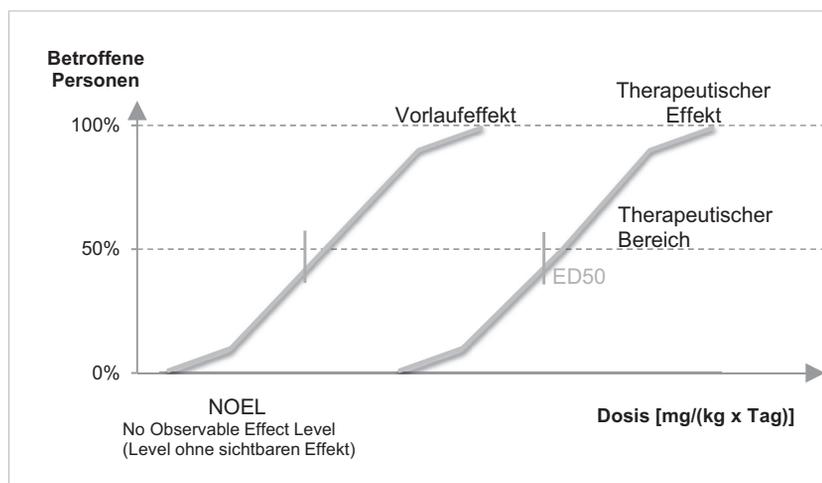
$$\text{OEL} = \frac{\text{NOEL} \cdot \text{Body Weight}}{V \cdot \text{SF1} \cdot \text{SF2} \cdot \text{SF3} \cdot \dots}$$

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOEL} \cdot \text{Weight Adjustment}}{F1 \cdot F2 \cdot F3 \cdot F4 \cdot F5}$$

OEL = Occupational Exposure Limit (8 Std.), NOEL\* = Non Observable Effect Level mg/(kg · d), BW = Body Weight (Körpergewicht in kg) des Versuchstiers, V = Atemvolumen ( $\text{m}^3/\text{hr}$ ), SF = Sicherheitsfaktoren, PDE = Permitted Daily Exposure, F1–F5 = Sicherheitsfaktoren\*\* [1]

\* Der NOEL ist durch toxikologische Studien bestimmt. \*\* Die (Sicherheits-)Faktoren sind allgemeine Faktoren, die von Toxikologen bestimmt werden.

Beispiele für OEL: OEL Paracetamol =  $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ ; OEL Ethinyl Estradiol =  $35 \text{ ng}/\text{m}^3$



**Abb. 1.** Therapeutischer Effekt in Abhängigkeit der Dosis.

Im Containment mit potenten Stoffen werden i. d. R. fünf verschiedene Kategorien verwendet (Abb. 2), bei denen hauptsächlich das Occupational Exposure Limit(OEL)-/-Bands(OEB)-/-Category(CAT)-System angewendet wird [1]. Dennoch entwickeln pharmazeutische Großunternehmen auch eigene Systeme, die eigene Kategorisierungen und Grenzen festlegen. Dies kann bei Equipment-Herstellern natürlich gelegentlich zu Unsicherheit oder falschen Annahmen führen, wenn diese nicht am Anfang eines Prozesses geklärt werden. Hier ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass neben Klasse, Band oder Kategorie eines Wirkstoffs auch noch der OEL-Wert in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  über 8 Std. anzugeben ist.

Alle hier genannten Betrachtungen beziehen sich auf Feststoffe in Pulverform. Da die mögliche Aufnahme solcher Wirkstoffe in den Körper durch Inhalation erfolgt, wird in den Berechnungsformeln auch das Atemvolumen berücksichtigt. Bei po-

1 Dieser entspricht der Schwelle der toxikologischen Bedenklichkeit.

# 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.

## 2. Regulatorische Grundlagen

Wenn es im Pharmaumfeld um Regulatorisches geht, dann denkt man immer zuerst an GxP-relevante Vorgaben, Richtlinien usw. Wenn es aber um den Schutz des Personals geht, dann sucht man vergeblich nach international vereinheitlichten Regelwerken. Ein weiteres Problem ist, dass die Substanzen aus den Entwicklungsabteilungen natürlich in keiner Maximale-Arbeitsplatzkonzentration (MAK)-Liste klassifiziert sein können. Damit ist es Sache jedes einzelnen Unternehmens, die toxikologischen Eigenschaften der Substanz zu ermitteln und daraus folgernd die Schutzmaßnahmen abzuleiten.

International hat sich für die Gefährdungseinstufung der Occupational-Exposure-Limit(OEL)-Wert etabliert. Das OEL ist vergleichbar mit dem MAK-Wert und quantifiziert die Menge des Wirkstoffs je Normkubikmeter Atemluft, welcher der Pharmawerker über 8 Std. ausgesetzt sein darf. Es geht also ausschließlich um staubförmige Stoffe. Die Definition dieses OEL-Werts ist nicht genormt, sondern wird mit geringfügigen Unterschieden von Firma zu Firma festgelegt.

Die genaue Formel, nach welcher in den meisten Unternehmen der OEL-Wert berechnet wird, wurde detailliert in [1, dort Kapitel 1.1.1] beschrieben. Typische OEL-Werte sind dabei Konzentrationen von 1 000 bis <math>1 \mu\text{g}/\text{m}^3</math>.

Da man Pharmaproduktionsanlagen nicht für einzelne Substanzen planen und bauen sollte, muss von dem substanzspezifischen Wert zu einer Gefährdungsklasse übergegangen werden. Hier haben sich sog. Occupational Exposure Bands (OEB) etabliert, also Bereiche mit i. d. R. Sprüngen von einer Zehnerpotenz (Abb. 1). Eine Substanz mit einem OEL von 3,0 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) würde somit in OEB 4 einzuordnen sein. Die OEB-Klassifizierung in Abb. 1 ist zwar bei Weitem die gebräuchlichste, aber eben nur ein Beispiel von vielen. Leider gibt es noch keine internationale Vereinheitlichung: Einige Firmen haben nur vier Klassen oder die Bereiche unterscheiden sich in den jeweiligen Konzentrationen.



**Abb. 1.** OEB-Klassifizierung.

Es wäre sicher nicht nur aus Sicht von Planungsfirmen wünschenswert, dass sich alle Beteiligten auf eine einheitliche Definition festlegen würden. Da der Arbeitsschutz immer noch weitgehend durch nationale Vorschriften geregelt wird und die FDA bisher wenig Interesse an dem Thema zeigt, ist mit einer raschen Eini-

# 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

## 1. Einleitung

Nach der Planung, Errichtung und Inbetriebnahme von Anlagen überträgt der Betreiber i. d. R. die technische Betreuung einer eigenen technischen Organisation im Unternehmen, der sog. Instandhaltung. Die Erwartungen des Betreibers an seinen Instandhalter sind sehr hoch. In erster Linie erwartet er, dass die Leistungsfähigkeit seiner Anlagen über die gesamte Nutzungsdauer erhalten bleibt. Weiterhin soll eine hohe Verfügbarkeit sichergestellt werden und die Anlagen sollen die gesetzlichen Anforderungen erfüllen. Bei Pharmaanlagen kommen noch Anforderungen der Gesundheitsbehörden hinzu. Ungeplanter und unkoordinierter Aktionismus in der Instandhaltung kann dem GMP-Gedanken mehr schaden als helfen. Instandhaltung in der Pharmaindustrie ist ein Qualitätssystem, das gelebt werden will [1].

Im Rahmen steigender Herstellungskosten und technisch immer komplexeren hochautomatisierten Anlagen steht auch in Pharmaunternehmen das Instandhaltungsbudget im Fokus. Um hier dennoch eine optimale Instandhaltung der Anlagen bei begrenztem Budget sicherstellen zu können, geht man seit gut einem Jahrzehnt den Weg der risikobasierten Instandhaltung. Die zunehmende Automatisierung ist dabei eine Chance, durch die Auswertung der umfangreich zur Verfügung stehenden Anlagendaten, neue Möglichkeiten und Wege bei der vorbeugenden Instandhaltung zu gehen.

Am Beispiel des Pharmaunternehmens CSL Behring, Marburg, wird gezeigt, wie man dort GMP-Compliance in der Instandhaltung erreicht hat, wie Good Engineering Practice gelebt wird und welche Strategien man verfolgt, um auch bei begrenztem Instandhaltungsbudget und zunehmend technisch komplexeren Anlagen weiterhin eine optimale Anlagenverfügbarkeit gewährleisten zu können.

## 2. Anforderungen an die Instandhaltung im Pharmaumfeld

Der Betreiber hat hohe Erwartungen an die Instandhaltung. Hier spielen nicht allein nur technische Anforderungen eine Rolle. Es rücken mehr und mehr auch betriebswirtschaftliche Aspekte in den Vordergrund. Zu den wesentlichen Anforderungen gehören:

- Bewahrung des technisch einwandfreien Soll-Zustands der Anlagen
- Planung, Steuerung und Überwachung der Instandhaltungsprozesse
- Sicherstellung einer hohen Verfügbarkeit der Anlagen
- Behebung von Störungen
- Ersatzteilmanagement
- technische Optimierung der Anlagen nach aktuellem Stand der Technik
- Einhaltung und Umsetzung gesetzlicher Anforderungen an den Anlagen
- Kostenoptimierung und Kostentransparenz

Von einer Instandhaltungsorganisation wird erwartet, dass diese die bestimmungsgemäße Funktion der zu betreuenden Anlagen über die gesamte Lebensdauer hinweg durch geeignete Maßnahmen sicherstellt. Die Validität des Verfahrens ist hier von entscheidender Bedeutung und darf durch Instandhaltungstätigkeiten nicht gefährdet werden. Des Weiteren wird von einer Instandhaltungsorganisation erwartet, dass diese die Anlagen technisch an die

sich ändernden gesetzlichen Anforderungen anpasst, Maßnahmen zur technischen Anlagenoptimierung umsetzt und die Instandhaltungsmaßnahmen so plant, dass Störungen vermieden und geplante Stillstandszeiten so kurz wie möglich gehalten werden. Der Betreiber erwartet aber auch eine kostenoptimierte und kostentransparente Instandhaltung.

In der Pharmaindustrie wird der Instandhalter noch mit GMP-Anforderungen der Pharmabehörden konfrontiert. So stellt z. B. die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA in ihrer Richtlinie 21 CFR §211.67 folgende Anforderungen an die Instandhaltung von Pharmaanlagen [2]:

*(a) Ausrüstungen und Geräte sollen in angemessenen Abständen gereinigt, gewartet und [...] desinfiziert und/oder sterilisiert werden, um Funktionsstörungen, oder Verunreinigung vorzubeugen, die die Sicherheit, [...] Reinheit des Arzneimittels, [...] verändern könnten.*

*(b) Für [...] Instandhaltung der Ausrüstung, [...] sind schriftliche Anweisungen zu erarbeiten und zu befolgen. Die Anweisungen sollen Folgendes enthalten [...]:*

1. Festlegung der Verantwortung für [...] Wartung [...] der Ausrüstung
2. Wartungs- [...] pläne [...]
3. Eine ausreichend detaillierte Beschreibung der [...] verwendeten Methoden, Ausrüstung und Materialien [...].
4. [...]
5. [...]
6. [...]

*(c) Aufzeichnungen über Wartung [...] sind aufzubewahren.*

Es wird von Seiten der Gesundheitsbehörde also besonderer Wert auf die Beschreibung der Instandhaltungsprozesse, auf die Festlegung der Verantwortlichkeiten und auf die schriftliche Dokumentation der Instandhaltungstätigkeiten gelegt. Für die Instandhaltung in der Pharmaindustrie bedeutet das:

- Prozesse müssen nachvollziehbar, kontrollierbar und nicht manipulierbar sein.
- Alle Prozesse sind in Arbeitsanweisungen zu beschreiben.
- Alle geplanten und unvorhersehbaren Tätigkeiten müssen dokumentiert werden.
- Alle mit den Instandhaltungsmaßnahmen verbundenen Dokumente, Arbeitspapiere und Protokolle sind zu verwalten und in geeigneter Form zu archivieren.
- Instandhaltungsprozesse müssen Inspektionen der Gesundheitsbehörden standhalten.

Zusammenfassend bedeuten diese Anforderungen für eine Instandhaltungsorganisation im Pharmaumfeld, dass die Instandhaltungsprozesse und -systeme validiert sein müssen. Um dieser Forderung gerecht zu werden, kommt der Instandhalter um eine EDV-gestützte Planung, Steuerung und Überwachung aller Instandhaltungsprozesse nicht mehr herum.

# Strukturen, Funktionalitäten und Engineering der Leittechnik im regulierten Bereich

Hartmut Hensel,  
Rosbach

## Zusammenfassung

Der Beitrag geht zunächst auf Basismodelle und Strukturierungen der Leittechnik 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 Leittechnik. Diese Wandlung wird vorgestellt und zwei wesentliche Ansätze für die durchgängige Digitalisierung der Produktion werden diskutiert. Weiterhin wird ein strukturierter Engineeringansatz für die Leittechnik und ihre Erweiterung für den regulierten Bereich dargestellt. Dieser Ansatz ist sowohl bei klassischer als auch bei I4.0-orientierter Strukturierung der Leittechnik 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-

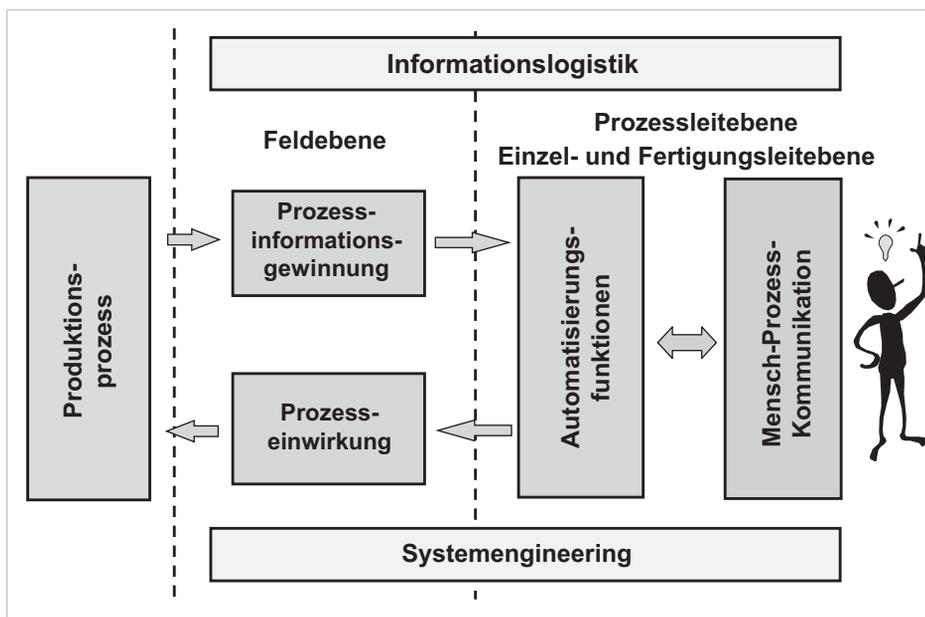
<sup>1</sup> Arbeitsgemeinschaft Prozessleittechnik der deutschsprachigen chemischen/pharmazeutischen Industrie.

schritte, detailliert beschreibt. Dieses Arbeitsblatt wurde seit der Erstaufgabe bereits dreimal überarbeitet, die neueste Version erschien am 17.01.2019. Es stellt eine exzellente Basis für ein strukturiertes Engineering dar und wird deshalb in diesem Beitrag thematisiert. Es wird gezeigt, wie dieses Modell für den regulierten Bereich der Pharmaindustrie erweitert werden kann.

## 2. Allgemeine Modelle in der Prozessleittechnik

### 2.1 Funktionales Modell

Soll ein Produktionsprozess automatisiert und mit einer Leitebene für menschliche Überwachung und Eingriffe versehen werden, so sind dafür verschiedene Aufgaben durch den Aufbau von Automatisierungseinrichtungen zu erbringen. Die VDI/VDE Gesellschaft Mess- und Automatisierungstechnik (GMA) ordnet diese Aufgaben in eine Struktur ein (Abb. 1).



**Abb. 1.** Aufgaben der Prozessleittechnik.

Mittels der Sensoren werden Prozessgrößen erfasst und ggf. vorverarbeitet. Diese Sensoren, die zugehörigen Messformer und Messsysteme sowie die Signalaufbereitung bis hin zur Bereitstellung der im Rechner verarbeitbaren Signale werden als Prozessinformationsgewinnung bezeichnet. Um auf den Prozess einwirken zu können werden Aktoren benötigt. Diese eigentlichen Stellorgane sind über Signalaufbereitungsfunktionen, Stellumformer, Schaltgeräte und Antriebe anzusteuern. Alle diese Elemente werden unter dem Sammelbegriff Prozesseinwirkung zusammengefasst.

Die von der Prozessinformationsgewinnung gewonnene Information wird von der Informationsverarbeitung weiterverarbeitet und entweder der Prozesseinwirkung oder der Mensch-Maschine- bzw. Mensch-Prozess-Kommunikation bereitgestellt. In der Informationsverarbeitung laufen Funktionen zur Signalaufbereitung,

# 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.

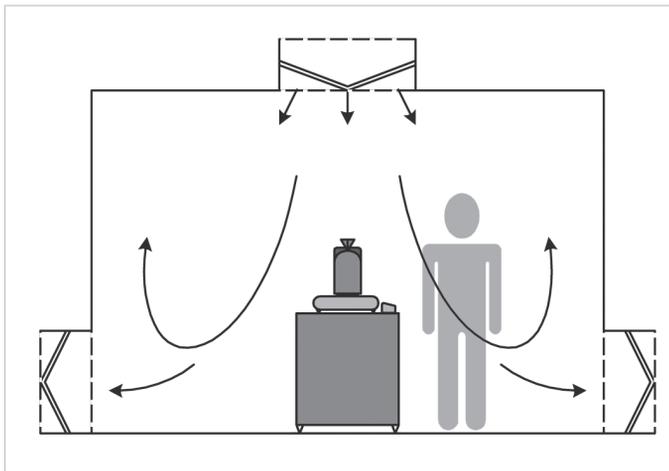
**Key words** Containment-Leckbestimmung · Hochwirksame Stoffe · Luftgetragener Staub · Luftströmungskonzepte · Schutzfunktionen · Strömungssimulation · Arbeitsschutz · Barriersysteme

## 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-

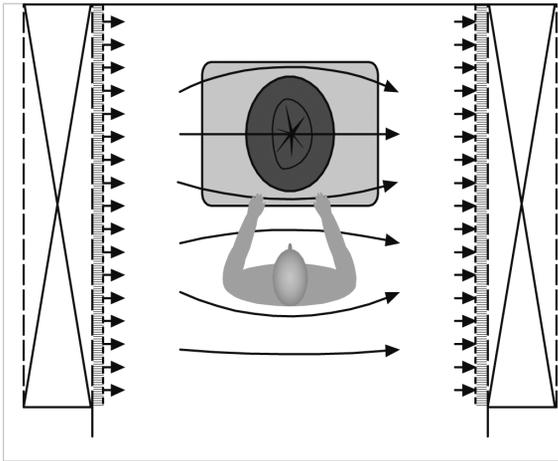
gebung bzw. den Arbeitsbereich von Personen, indem man den potenziell kontaminierten Prozessbereich durch Lüftungs- oder strömungstechnische Konzepte abgrenzt. Eine Abgrenzung durch solche Maßnahmen kommt immer dann in Betracht, wenn die so erzielbare Abreicherung und die Barrierefunktion den jeweiligen Anforderungen an den Arbeitsschutz genügen. In der Regel ist das bei Arbeiten mit geringem bis mittlerem Gefährdungspotenzial, beim Umgang mit geringen Produktmengen oder bei geringer Staubfreisetzung der Fall. Bei hohem Gefährdungspotenzial werden ausschließlich Barriersysteme mit festen Wänden eingesetzt. Lüftungstechnische Systeme müssen auch in diesem Fall eine Schutzfunktion übernehmen, etwa zum Schutz der Umgebung während der Durchführung von Reinigungs-, Wartungs- oder Reparaturarbeiten.

Das Konzept der turbulenten Belüftung (Abb. 1) ermöglicht zwar, eine im Arbeitsbereich freigesetzte Staubbelastung wirksam zu reduzieren, jedoch nur entsprechend dem Verdünnungseffekt, d. h. dem Luftwechsel im jeweiligen Raum. Es gehört dabei zum Merkmal der turbulenten Belüftung, dass die in die Luft freigesetzten Kontaminationen durch Zwangskonvektion im gesamten Raum nahezu gleichmäßig verteilt werden. Die Ausbreitung von Staub durch Undichtigkeiten der Wände, Fenster oder Türöffnungen kann durch eine Druckkaskade verhindert werden, die eine Luftströmung entgegen der kritischen Kontaminationsrichtung erzwingt.



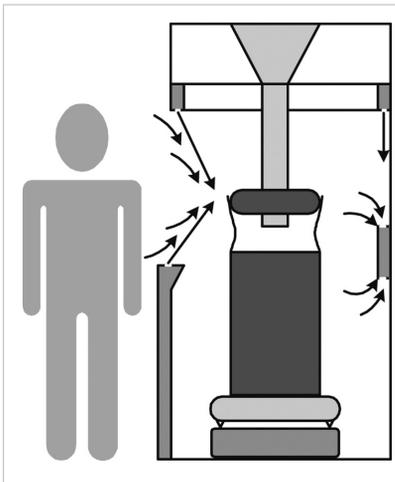
**Abb. 1.** Mischlüftung/  
turbulente Lüftung.

Die turbulenzarme Belüftung eines Arbeitsbereichs bewirkt, dass luftgetragene Verunreinigungen sehr viel schneller als bei turbulenter Belüftung und nur in Richtung der vorgegebenen unidirektionalen Strömung abgeführt werden. Da bei diesem Konzept eine sehr viel größere Luftmenge als bei turbulenter Belüftung umgewälzt werden muss, ist man bemüht, den zu kontrollierenden Arbeitsbereich nicht größer als unbedingt erforderlich zu gestalten. Bei dem in Abb. 2 dargestellten Querstrom-Prinzip erlaubt die turbulenzarme Belüftung nicht nur, dem kritischen Prozessbereich kontaminationsfreie Luft zuzuführen, wie dies z. B. für die Abfüllung steriler Pulver von Belang ist, sondern vor allem auch der Bedienungsperson, die den Arbeitsschutzanforderungen entsprechend vor der Kontamination mit Produktstaub zu schützen ist.



**Abb. 2.** Turbulenzarme Belüftung durch Laminar-Flow(LF)-Querstrom.

Für Zonen, in die über eine Arbeitsöffnung von etwa einem Meter Breite eingegriffen wird, hat sich ferner die Luftschleier-Technik bewährt (Abb. 3). Dabei wird die Arbeitsöffnung derart abgeschirmt, dass der Luftschleier eine Rückströmung aus dem Prozessbereich in den Raumbereich wirksam verhindert.



**Abb. 3.** Personenschutz durch Luftschleier.

Im Falle besonderer Reinheitsanforderungen an den Prozessbereich kann es erforderlich sein, auch den gesamten Prozessbereich mit turbulenzarm strömender, kontaminationsfreier Erstluft zu versorgen. Für diesen Fall – wenn zusätzlich gefordert wird, den Prozessbereich vor der Kontamination durch eindringende Raumluft zu schützen – bietet die in Abb. 4 dargestellte Technik eine Lösung. Dabei wird der Luftschleier so geführt, dass er das Austreten von Kontaminationen verhindert, die turbulenzarme Verdrängungsströmung nicht stört und Verunreinigungen aus der Raumumgebung vom Prozessumfeld fernhält.

Im Falle großer Maschinen- oder Raumbereiche – wenn sich mit den bisher dargestellten Konzepten keine vorteilhafte Lösung finden lässt – kommt eine Technik in Betracht, die die Trennung zwischen einem geschützten und einem kontaminierten Raumbereich ermöglicht. Diese Technik macht sich das Konzept der Quell- oder Schichtströmung zunutze [1], um für den Arbeitsbereich des Perso-

# 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).



**Abb. 1.** Halbklappensystem DN 150 mit Polytetrafluorethylen(PTFE)-Dichtungen. © Andocksysteme G. Untch GmbH, Badenweiler.

Der Entleer- bzw. Befüllvorgang erfolgt durch gemeinsames Drehen beider Klappenhälften. Dabei gibt es zu keinem Zeitpunkt des Umfüllens eine Verbindung von Außen- und Innenflächen der Klappen. Der Umfüllvorgang läuft somit praktisch kontaminationsfrei ab.

### 3. Typischer Prozess zur Herstellung oraler pharmazeutischer Erzeugnisse

Flüssige und feste Rohstoffe werden mithilfe eines zentralen Warenmanagements für die Produktion bereitgestellt. Hierbei wird i. d. R. das Ausgangsmaterial vorgängig bemustert. Die Zugabe von Feststoffen in Reaktoren erfolgt idealerweise entweder über Isolatorsysteme oder mittels geschlossener Eintragssysteme (z. B. Saugförderer oder Folienankoppelsysteme). Nach Abschluss der Reaktionen wird das Produkt zur Kristallisation gebracht. Über einen Fest/Flüssig-Trennapparat wird das Produkt dem Trockner zugeführt. Vorteilhaft ist der Einsatz eines Filtertrockners bzw. eine direkte Verbindung von Fest/Flüssig-Trennapparat und Trockner. Damit würde der aufwendige Schritt des Transfers der feuchten Kristalle zu einem Trockner entfallen. Häufig müssen aber aus bautechnischen Gründen die einzelnen Apparate so angeordnet werden, dass dieser geschlossene Transfer nicht möglich ist. In diesem Falle wird das feuchte Material zunächst aus der Zentrifuge in einen Zwischenbehälter (intermediate bulk container, IBC) entladen, zum Einlass des Trockners transportiert und dort in den Trockner entladen. Nach Abschluss der Trocknung wird das Material entladen und in Transport- bzw. Lagergebilde abgefüllt.

Die weitere Verarbeitung in der pharmazeutischen Produktion (Galenik) ist in den meisten Fällen von der Synthese des Wirkstoffs entkoppelt. Dies bedeutet, dass der Wirkstoff gelagert und transportiert werden muss. Ein Dispensing des Wirkstoffs sowie der Hilfsstoffe ist häufig der erste Schritt in der Galenik. Es folgen diverse Verarbeitungsschritte bei denen wiederholt Material transferiert werden muss: Material wird aus einem Prozessschritt ausgetragen und in einem weiteren Prozessschritt wieder eingetragen. Eine Verbindung der einzelnen Prozessschritte zu einem kontinuierlichen Prozess ist äußerst selten.

# Geschlossene Systeme in der Pharmaproduktion

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

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

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

## 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-

trocknern.<sup>1</sup> Die Art der Problemanalyse und die möglichen Lösungsansätze sollen als Einführung und Beispiel verstanden werden, wie pharmazeutisches Feststoff-Containment-Denken auf verschiedene Pharmaapparate, wie z. B. Filtertrockner, Wirbelschichttrockner, Trockenschränke, Mühlen oder jegliche andere Art Apparatur, angewendet werden kann.

Bei der Auswahl geeigneter geschlossener Systeme für neue oder bestehende HAPI-Pharmaanlagen ist es zwingend notwendig, alle Aspekte des Verfahrens, das Feststoffhandling, den Materialfluss und die nötigen Nutzereingriffe vollständig zu analysieren und zu verstehen. Sollten diese Punkte missverstanden oder vernachlässigt werden, wird dies sehr wahrscheinlich zu einer Auswahl der falschen Containment-Philosophie und der falschen Containment-Lösungen und -Systeme führen und der Betreiber der Anlage wird die angestrebten Containment-Resultate nicht erreichen.

Die maximal erlaubte Wirkstoffbelastung in der Atemluft eines Betreibers von HAPI-Anlagen wird als OEL (Operator Exposure Limit) beschrieben. OEL wird durch den Betreiber der Anlage oder den Hersteller der Wirkstoffsubstanz festgelegt und bildet die Grundlage zur Bestimmung der zu erreichenden Grenzwerte für die Auslegung einer HAPI-Wirkstoffanlage. OEL wird in  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ausgedrückt, d. h. die maximale Wirkstoffkonzentration pro Kubikmeter in der Atemluft des Nutzers.

Die ständig steigende Wirksamkeit von modernen Wirkstoffen macht neue Denkweisen und Arbeitsanforderungen bei der Auslegung neuer HAPI-Anlagen sowie beim Umbau bestehender Produktionsstätten erforderlich:

- Vor zehn Jahren wurden neue Pharmaanlagen für 10–100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  OEL ausgelegt.
- Vor fünf Jahren wurden neue Pharmaanlagen für 1–10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  OEL ausgelegt.
- Aktuell werden neue Pharmaanlagen für  $< 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  OEL ausgelegt und zahlreiche neue Anlagen werden auf OEL von weit unter 1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  konzipiert; so liegt z. B. der Wert für einige Antibody-Drug-Conjugate(ADC)-Anlagen bei Werten bis zu 1  $\text{ng}/\text{m}^3$ .

## 2. Funktionsweise von Filtertrocknern

Filtertrockner werden grundsätzlich genutzt, wenn ein in sich geschlossenes Verfahren zur Trennung von Flüssigkeiten und Feststoffen in der pharmazeutischen Wirkstoffproduktion benötigt wird. Ältere und nicht geschlossene Verfahren (z. B. eine Kombination von Zentrifuge und Trockenschrank) benötigen separate Apparaturen zur getrennten Durchführung der Verfahrensschritte von Filtration und Trocknung des Wirkstoffs (Abb. 1). Dadurch ist zusätzliches Feststoffhandling nötig, um den Wirkstoff von der Filtration zur Trocknung zu übertragen, was, ganz abgesehen von den zusätzlichen Beschaffungs- und Betreiberkosten, unnötige zusätzliche Probleme bei Containment, Feststoffhandling, Validierung und Apparatereinigung erzeugt.

<sup>1</sup> HAPI (Highly Active Pharmaceutical Ingredients) sind Chemikalien, die zur Herstellung von Wirkstoffen in der Pharmaindustrie eingesetzt werden.

# 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

# 1. Notwendigkeit einer Strömungsvisualisierung

Die Durchführung einer Strömungsvisualisierung ist aufwendig und teuer. Um diese Investitionen zu rechtfertigen, muss der Anlagenbetreiber gute Gründe haben, eine Strömungsvisualisierung durchführen zu lassen.

Die Strömungsvisualisierung ist eine verhältnismäßig einfache Methode, strömende Luft für den Betrachter sichtbar zu machen. Das strömende Medium Luft wird nicht mehr nur fühl- oder messbar, sondern sichtbar – also visualisiert. Die wesentlichen Gründe für die Durchführung von Strömungsvisualisierungen werden nachfolgend dargestellt.

Die Auflistung möglicher Gründe für die Durchführung einer Strömungsvisualisierung nimmt für sich nicht in Anspruch, abschließend zu sein, zahlreiche weitere Gründe sind denkbar. Dem Anlagenbetreiber sollen vielmehr verschiedene Aspekte aufgezeigt werden.

## 1.1 Behördenforderung

Die FDA-Richtlinie über die Herstellung steriler Arzneimittel [1], kurz Aseptic Guide genannt, fordert, dass in kritischen Bereichen (Klasse A/B; ISO 5) sog. smoke studies ausgeführt werden sollten. Turbulenzarme Strömung und spülende Wirkung über und weg vom Produkt soll unter dynamischen Bedingungen demonstriert werden.

Auch aus der heute noch gültigen Version des Annex 1 der EU-GMP-Guidelines [2] kann eine ähnliche Forderung herausgelesen werden. Die Luftführung sollte kein Kontaminationsrisiko darstellen. Auch sollte z. B. sichergestellt sein, dass die Luftströmung Partikel, die von einer Person abgegeben werden, die bei einer Tätigkeit oder an einer Maschine anfallen, nicht in eine Zone mit höherem Risiko trägt.

Die neue Draft-Version dieses Annex 1 der EU-GMP-Guidelines [3], welche am 20. Dezember 2017 der Öffentlichkeit zur Stellungnahme vorgelegt wurde, räumt der Strömungsvisualisierung nochmals höhere Bedeutung ein. So finden sich in verschiedenen Abschnitten Hinweise zur Strömungsvisualisierung. Am deutlichsten ist dies wohl unter Punkt 5.12 verankert:

*Air flow patterns should be visualised in grade A/B areas to evaluate if airflow is unidirectional. [...] Video recordings of the airflow patterns are recommended. The outcome of the air visualisation studies should be considered when establishing the facility's environmental monitoring program.*

## 1.2 Normenforderung

Die Strömungsvisualisierung findet auch in der Normenreihe ISO 14644 Erwähnung. Diese Normenreihe befasst sich mit Reinräumen und zugehörigen Reinraumbereichen und ist das Standardwerk zu diesem Thema.

ISO-Norm 14644-2 [4] befasst sich u. a. mit der Festlegung der notwendigen Prüfungen. Im Anhang A bezüglich der bei der Entwicklung eines Überwachungsplans zu beachtenden Aspekte taucht die Strömungsvisualisierung erstmals auf:

*A.2.9 Die Ergebnisse aller optischen Untersuchungen der Luftströmung, wie z. B. „Rauchttests“, Computersimulationen von Luftströmungsmodellen, oder weitere Untersuchungen.*

# Autorenverzeichnis

Torsten Belger	ProSys Containment & Sampling Technology IDA Business Park Carrigtohill Co. Cork (Irland) E-Mail: torsten.belger@prosysgroup.com
Dr. Herbert Bendlin	Technisches Sachverständigen Büro Dr. Bendlin Gothaer Str. 14 56235 Ransbach-Baumbach E-Mail: herbert@bendlin.de
Christoph Bohn	Rommelag Pharma Service Holopack Verpackungstechnik GmbH Bahnhofstr. 18 74429 Sulzbach-Laufen E-Mail: christoph.bohn@rommelag.com
Axel Dellenbach	CAS Clean-Air-Service AG Reinluftweg 1 CH-9630 Wattwil (Schweiz) E-Mail: adellenbach@pmeasuring.com
Dr. Lothar Gail	Humboldtstr. 32 65189 Wiesbaden E-Mail: lothar.gail@me.com
Christian Glosse	CAS Clean-Air-Service AG Reinluftweg 1 CH-9630 Wattwil (Schweiz) E-Mail: cglosse@pmeasuring.com
Oliver Gottlieb	NNE A/S Bredevej 2 DK-2830 Virum (Dänemark) E-Mail: sogt@nne.com
em. Prof. Dr.-Ing. Hartmut Hensel	<i>former</i> s Hochschule Harz, Wernigerode Taubusblick 4 61191 Rosbach E-Mail: hhensel@hs-harz.de
Martin Koch	ctm-design Schweighofstr. 3 79410 Badenweiler E-Mail: martin.koch@ctm-design.de
Günter Körblein	Tetragon Consulting Unternehmensberatung GmbH Frankfurter Str. 22 64293 Darmstadt E-Mail: g.koerblein@tetragon-consulting.de

Dr. Johannes Krämer	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str. 76 35041 Marburg E-Mail: johannes.kraemer@cslbehring.com
Dr. Rainer Nicolai	F. Hoffmann-La Roche AG Pharma Standort Basel Technik Bau 001 / OG27.S449 CH-4070 Basel (Schweiz) E-Mail: rainer.nicolai@roche.com
Dr. Johannes Rauschnabel	Robert Bosch Packaging Technology GmbH Stuttgarter Str. 130 71332 Waiblingen E-Mail: johannes.rauschnabel@bosch.com
Günter Untch	U-Consulting GmbH Moosweg 3 87787 Wolfertschwenden E-Mail: g.untch@u-con.net