

GMP-konformer Umbau einer Pharmawasseranlage bei laufendem Betrieb

Gerd Marbach¹, Thomas Lischke² und Dieter Schuster³

STADA AG¹, Bad Vilbel, Carpus+Partner², Aachen, und Christ AG³, Vaihingen

Einleitung

Am Standort Bad Vilbel stellt die STADA AG feste, halbfeste und flüssige Arzneiformen her. Eingebettet in eine globale Strategie wurde die Produktion den veränderten Umständen angepasst. Eine Kapazitätserweiterung und die Optimierung der Personal- und Materialflüsse standen dabei im Mittelpunkt. Alle Umbau- und Erweiterungsarbeiten fanden bei laufendem Betrieb statt und mussten so erfolgen, dass eine GMP-konforme Produktion von Arzneimitteln ohne Unterbrechung gewährleistet werden konnte.

Als Generalübernehmer zeichnet die Carpus+Partner AG für die Planung und Durchführung des Projektes verantwortlich. Der GMP-konforme Umbau der Wasseraufbereitungssysteme erfolgte durch die Christ Pharma & Life Science GmbH, Deutschland.

Bestandsanalyse

Zunächst musste die technische und räumliche Ausgangssituation in Bad Vilbel erfasst werden. Es handelte sich dort um einen typischen „gewachsenen“ Standort mit Gebäuden, die mittlerweile das 45ste Nutzungsjahr überschritten haben (Abb. 1). Lichteinfall und Raumhöhen sowie die Tragfähigkeit der Decken entsprachen nicht dem aktuellen Standard. Der anvisierten GMP-konformen Kapazitätserweiterung standen ebenfalls die offenen Installationen, eine unregelmäßige Kli-

matisierung, die vorgefundene Anordnung und Funktion der Räume sowie die schwer zu reinigenden Wände und Decken entgegen. Nach der Erhebung des Bestandes begannen die Konzeptphasen bzw. Planungen zur Umsetzung der Ziele. Integrale Bestandteile waren hier auch der Brand- und Schallschutz.

Change Control

Ein GMP-konformer Umbau bei laufendem Betrieb zieht Besonderheiten im Ablauf nach sich. Generell müssen die Produktionsausfallzeiten einzelner Bereiche und Anlagen weitgehend minimiert werden. Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine dezidierte und akribische Planung und Steuerung der Bauprozesse nötig. Hier wird vom Projektmanagement und allen Planungsbeteiligten

eine hohe Professionalität verlangt. Ein funktionierendes Team ist die Grundvoraussetzung dafür.

Alle Vorbereitungen baulicher Art (neue Verkehrswege, Zugang für Montagepersonal usw.) finden an Wochenenden statt. Produktionsanlagen müssen demontiert, Provisorien errichtet und wieder umgesetzt werden. Staub- und Schallschutz während der Bauarbeiten sind von hoher Wichtigkeit. Eine Baureinigung geht einher mit einer Reinraumreinigung der Provisorien auf GMP-Niveau. Umleitungen für Personal und Material wechseln bauabschnittsbezogen und werden dem Projektfortschritt angepasst. Die temporäre Sperrung von Gebäudeteilen und Parkplätzen ist an der Tagesordnung. Vor dem Hintergrund der Hygieneanforderungen einer Pharmaproduktion ist die Ein-



Abb. 1: Die STADA AG ist ein weltweit aktives Pharma-Unternehmen mit Sitz in Bad Vilbel. Die Gesellschaft ist in 27 Ländern mit 40 Vertriebsgesellschaften vertreten.

bindung aller am Bau beteiligter Firmen in die Grundsätze der „GMP“ von hoher Wichtigkeit.

Die Stillstandszeiten für Anlagenteile, Demontage, Ausbringung und Montage der Maschinen und Zwischennutzung von Bereichen für Provisorien werden bedacht. Eine Qualifizierung von Räumen und Anlagen stellt den Schlusspunkt des „Change Control-Verfahrens“ dar, das jeden Verlagerungsschritt bis zum Projektende begleitet. Jeder Bauabschnitt wird ebenfalls von einem „Qualitätssicherungs-Ausschuss-Gremium“ geprüft und freigegeben.

Konzept

In der Konzeptphase werden die Produktions-Layouts entwickelt. Moderne Planungsverfahren machen es möglich, hier die beste Lösung zu finden. Die „Strömungssimulation“ beispielsweise hilft dabei, die exakte Auslegung und Optimierung von raumlufttechnischen Anlagen zu erreichen.

So werden für verschiedene Betriebsfälle Temperatur- und Geschwindigkeitsfelder genauso berechnet wie Luft-Vermischungsprozesse oder die „Aufkonzentration“ von leicht flüchtigen Substanzen während eines Reinigungszyklus. Im aktuellen Fall lag ein besonderes Augenmerk auf der Ausbildung der Lüftungsanlage.

Zur Erreichung optimierter Raumhöhen wird nun die neue Zuluft von zwei Seiten in die Ebenen des Gebäudes hereingeführt. Die Zuluftstrassen laufen hierbei in der Mitte der Ebenen, die Abluftstrassen werden an den Fassadenseiten zurückgeführt. Hierdurch sind Kreuzungen von Zu- und Abluft ausgeschlossen. Die Zuluftauslässe werden als Spezialauslässe in die Rippendecke integriert, um die maximal erreichbare Raumhöhe zu erhalten.

Synchronisierung von Umbau- und Produktionsplanung

Rund ein halbes Jahr vor Baubeginn setzt die Planung zur Vorproduk-

tion ein. Interne und externe Kunden müssen informiert und „Herstellkampagnen“ angepasst werden. Hiermit verzahnt ist auch die Frage nach Haltbarkeit und Lagerung der Produktionsgüter. Der Zeitraum für Stilllegung, Abbau, Neuaufstellung, Inbetriebnahme, Kalibrierung und Qualifizierung einer Anlage muss dem normalen Produktions-Zeitansatz zugerechnet werden.

Die Inbetriebnahme und Qualifizierung erfolgt sukzessive. Eine besondere Herausforderung hierbei ist das Zusammenführen alter und neuer Technik. Am Beispiel des GMP-konformen Umbaus der AP-Wasserversorgung bei laufendem Betrieb wird dies deutlich.

Sicherstellung der kontinuierlichen Versorgung mit AP-Wasser

Bei der Produktion seines AP-Wassers setzte STADA bisher auf eine 18 Jahre alte Anlage zur Wasseraufbereitung nach dem Mischbett-Ionenaustauschverfahren mit nachfolgender Sterilfiltration. Im Jahr 2000 kam mit Septron Line von Christ eine kompakte Einrichtung dazu, die nach dem Prinzip der Umkehrosmose und mit der patentierten Technologie der Elektrodeionisation arbeitet.

Der Mischbett-Ionenaustauscher wurde mit seiner Stichleitung komplett abgebaut und brauchte nicht durch ein neues Anlagensystem ersetzt zu werden. Die bereits im Einsatz befindliche Septron Line konnte genutzt werden und fing die Herstellung des benötigten AP-Wassers für die Produktion von Salben und Liquida im Gebäude H14 auf.

Die bestehende Ringleitung wurde erweitert und an einen GMP-konformen Tank mit ausreichendem Fassungsvermögen angeschlossen. Dieser musste zusätzlich installiert werden, um das AP-Wasser zu lagern. Mit dem Loopo-System kam eine anschlussfertige Kompaktanlage dazu, mit der sich das AP verteilen, kontinuierlich desinfizieren und überwachen lässt (Abb. 2). In Kombination mit der bestehenden

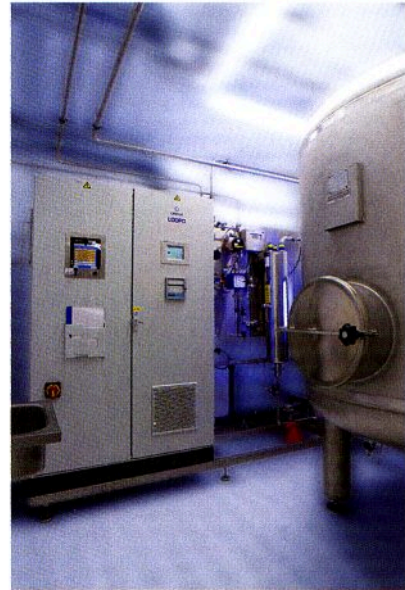


Abb. 2: Die Kompaktanlage Loopo der Firma Christ verteilt das Aqua purificata, sanitisiert und überwacht es konstant. Das Rack-System stellt eine platzsparende Lösung dar.

Septron Line entstand so eine sichere und wirtschaftliche Anlage aus einem Guss. Die ehemalige Stichleitung mit einer Zapfstelle konnte durch ein Ringleitungssystem mit mehreren Zapfstellen am point of use ersetzt und die AP-Wasserversorgung in Gebäude 14 für die Produktion sicher gestellt werden.

Kompakte Anlage – große Leistung

Mit 140 bis 1200 Liter AP-Wasser pro Stunde zählt Septron Line zu den kleineren Anlagen. Trotzdem werden die Spezifikationen der GMP-Richtlinien gemäß der europäischen Pharmakopoe weit unterschritten. An jeder Zapfstelle wird eine Leitfähigkeit unter 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ eingehalten. Die Anlagekomponenten sind in einer kompakten, tot-raumarmen Konstruktion miteinander verbunden – ohne verkeimende Schlauchverbindungen und Zwischenbehälter. Werkstoffe wie Edelstahl oder PDVF sowie der automatische Desinfektionsablauf schützen das Wasser gleichfalls vor Verkeimung. Im laufenden Betrieb liegt die Keimzahl unter 5 KBE/ml.

Auch die organische Qualität des AP-Wassers ist beachtlich. Der TOC-Gehalt reduziert sich auf weniger als 50 ppb.

Im Septron Line wird das eingeseetzte Trinkwasser zunächst filtriert, um einer Verunreinigung der Anlage vorzubeugen. Anschließend wird es enthärtet, um bei der folgenden Entsalzung durch die Umkehrosiose eine hohe Ausbeute zu erzielen. Ein Polisher entfernt die Härtebildner im Permeat. Ein nachgeschalteter Sicherheitsfilter hält noch vorhandene Partikel zurück. Das aufbereitete Wasser der Umkehrosiose wird nun Septron-Modulen zugeführt und vollständig entsalzt.

Septron ist ein Elektrodenionisationsmodul mit integrierter Membranstufe. Es basiert auf der Technologie der Elektrodeionisation (EDI). Dieses innovative Verfahren erfolgt durch elektrischen Strom ohne Zugabe von Chemikalien bei geringem Energieeintrag. Die Vorteile der Umkehrosiose mit nachgeschalteter EDI gegenüber dem Ionenaustauschverfahren sind ersichtlich: Organische Verunreinigungen können entfernt werden, was eine höhere mikrobiologische Qualität des Wassers sichert. Während mit der Ionenaustauschtechnik Säuren und Laugen eingesetzt werden mussten, kommt die Umkehrosiose ohne chemische Zusätze aus. Abwässer sind kein Thema mehr.

Hygiene-Management

Zur Förderung des produzierten AP wurde ein GMP-konformer Tank installiert. AP-Wasser kontinuierlich keimfrei zu halten, stellt eine Herausforderung dar. Das betrifft vor allem die Bereiche Lagerung und Verteilung des Wasseraufbereitungs-



Abb. 3: Ozon- und UV-Nachbehandlung sorgen dafür, Aqua purificata kontinuierlich keimfrei zu halten und bieten zusätzlich Schutz für das Ringleitungs- und Tanksystem.

systems. Wasser, das aufbereitet wurde, soll, möglichst ohne Qualitätsverlust, zum Verbraucher geleitet werden. Eine Ozon- und UV-Nachbehandlung sorgen dafür, dass die mikrobiologische Qualität des Wassers erhalten bleibt (Abb. 3).

Ein elektrolytischer Ozongenerator sanitisiert das AP-Wassersystem wirksam und umweltgerecht. Ozon entsteht durch Elektrolyse des hochreinen Wassers und wird durch einen Bypass in den Rückkreislauf eingeführt. Es eliminiert nicht nur die Mikroorganismen, sondern bietet zusätzlich einen konstanten Netzschutz für Lagertank und Verteilsystem. Eine UV-Behandlung zerstört das Ozon vor Eintritt in das Verteilsystem. Das Loopo-System und die Tanks können mit heißem Wasser sanitisiert werden (> 80 °C). Chemie zur Desinfizierung kann auch hier gänzlich entfallen.

Erweiterung der Ringleitung

Nach Abbau der Stichleitung wurde die bereits bestehende Ringleitung um 350 Meter erweitert und an den neuen Lagertank angeschlossen. Danach wurde ein neues Ringleitungssystem aufgebaut. An zwölf handbedienten Zapfstellen kann jetzt Wasser in einer Qualität entnommen werden, das die Anforderungen nach USP, Europäische Pharmakopoe und ISO 3696 mehr als erfüllt. Die Versorgung mit AP-Wasser wird vollautomatisch betrieben. Das Anlagensystem ist einfach zu bedienen. Steuerung und Schreiber zur Überwachung der Wasserqualität befinden sich im Loopo-System.

Durch den Einsatz dieser vorkvalifizierten Kompaktanlage ließen sich Zeit und Kosten für die Qualifikation vor Ort sparen. Die komplette Fertigungs- und Anlagendokumentation wurde geprüft. Die Inbetriebnahme konnte verkürzt, ihre Risiken und Kosten gesenkt und die Sicherheit erhöht werden.

Korrespondenz:

Thomas Lischke,
Carpus+Partner AG,
Weststr. 54,
52074 Aachen (Germany),
Fax +49 (0)241-8 875 190