

SWISS

PHARMA

Prozess- und
Infrastrukturanlagen sowie Gebäude
für die Life Science Industrie
M+W Central Europe GmbH in der Schweiz

Swiss Journal of
the Pharmaceutical
Industry

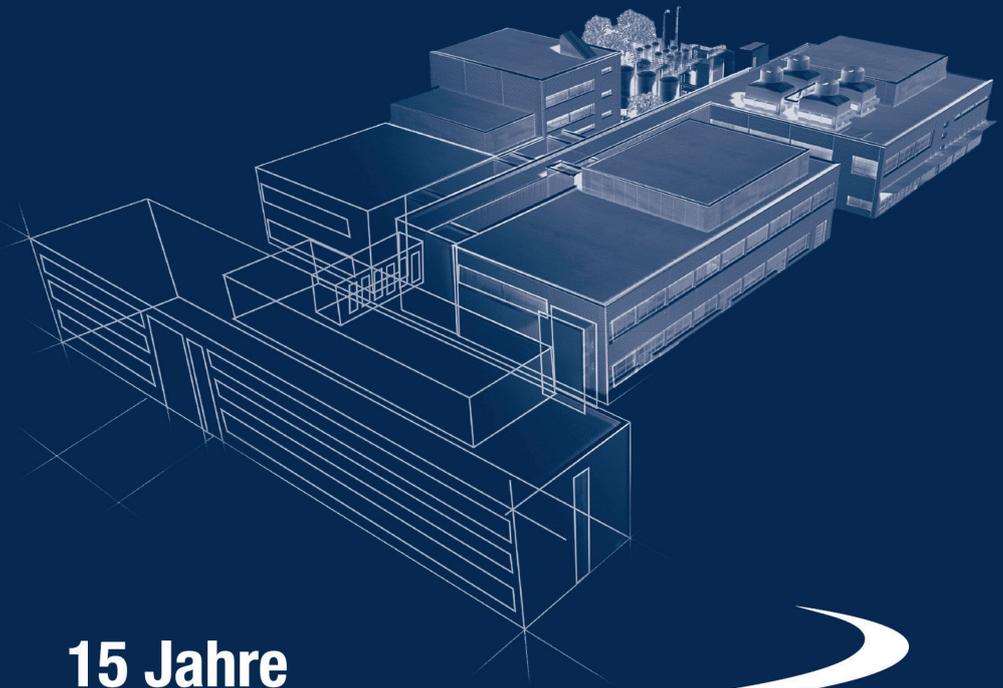
Schweizerische
Zeitschrift für die
pharmazeutische
Industrie

Revue suisse
pour l'industrie
pharmaceutique

Rivista svizzera
per l'industria
farmaceutica



M+W GROUP



15 Jahre

M+W Central Europe GmbH
in der Schweiz – Ihr Partner
für High-Tech-Planung und -Realisierung

2/16



Moplast – das bunte Verpackungs Sortiment!

Besuchen Sie uns im Internet:
www.moplast.ch



Verpackungsbeutel
PE-Folien
Wellkarton-Verpackungen
Selbstklebebänder
Polster-und Füllmaterial
Karton-Verschnürungen
Palettensicherungen
Versandtaschen, Planrohre, etc.

Dokumentationen auf Anfrage erhältlich!



Günstige Preise
Schnelle und zuverlässige Lieferung
Grosses Standard-Lager



Moplast Kunststoff AG
CH-4410 Liestal, Telefon 061 / 926 86 00, Fax 061 / 926 86 09, eMail: info@moplast.ch

Moplast



INHALT

IMPRESSUM 2

«PROZESS- UND INFRASTRUKTURANLAGEN SOWIE GEBÄUDE FÜR DIE LIFE SCIENCE INDUSTRIE»

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie».

Sonderausgabe SWISS PHARMA 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

EINFÜHRUNG

EDITORIAL 5

Die Hoch-Zeits-Planer
- Wolfgang Riedl, Muttenz

LIFE SCIENCE INDUSTRIE PROZESS- UND INFRASTRUKTURANLAGEN GEBÄUDE 7

Dienstleistungen und Gesamtlösungen von der Beratung über die Planung bis hin zum Bau von komplexen und nachhaltigen Prozess- und Infrastrukturanlagen sowie Gebäuden für die Life Science Industrie

Fünfzehn Jahre M+W Central Europe GmbH in der Schweiz

- Live-Gespräch mit Othmar Singer, Leiter der Niederlassungen der M+W Central Europe GmbH, Schlieren ZH/Allschwil BL

M+W CENTRAL EUROPE GMBH LEISTUNGSPORTFOLIO 13

Von der Idee bis zur fertigen Fabrik

Planung, Bau und Services für den kompletten Lebenszyklus von Prozess- und Infrastrukturanlagen aus einer Hand

- M+W Central Europe GmbH Schweiz, Schlieren ZH/Allschwil BL

TITELBILD



M+W GROUP

15 Jahre

**M+W Central Europe GmbH
in der Schweiz – Ihr Partner für**

- Beratung
- Planung
- Realisierung
- Qualifizierung/
Validierung
- Technisches Facility
Management

Als **Systemlieferant** für **Schleusen- und Dekontaminationsprozesse** bietet die Firma Ortner Lösungen für schnelle, sichere und zuverlässige **Dekontamination**.

Branchen:

- Pharma & Medizin
- Hospital
- Life Science
- Laborbereiche



Ortner Reinraumtechnik GmbH

Uferweg 7 • A-9500 Villach • Austria • Tel.: +43 (0)4242 311 660-0
reinraum@ortner-group.at • www.ortner-group.com



Process equipment for Pharmaceutical, Biotechnology and Chemical industry.

rotinox elegant but strong

info@rotinox.com
www.rotinox.com



IMPRESSUM

Verlag, Einzelhefte, Anzeigen:

VERLAG DR. FELIX WÜST AG
In der Hinterzelg 4 • CH-8700 KÜSNACHT ZH (SCHWEIZ)
Telefon +41 (0)44 918 27 27 • Telefax +41 (0)44 918 29 70
E-Mail: info@verlag-dr-felix-wuest.ch
www.verlag-dr-felix-wuest.ch

Redaktion:

Dr. rer. publ. Felix Wüst

© by VERLAG DR. FELIX WÜST AG • CH-8700 KÜSNACHT ZH (SCHWEIZ)
Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, beim Verlag.
Nachdruck, Vervielfältigung und Verbreitung, auch auszugsweise, in allen Formen wie Mikrofilm, Xerografie, Mikrofiche, Mikrocard, Offsetdruck usw. sowie durch Film, Funk und Fernsehen, fotomechanische Wiedergabe, Tonträger jeder Art. Einspeicherung und Rückgewinnung in Datenverarbeitungsanlagen aller Art sind verboten.
Nachdruck von Beiträgen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages. Mit Autorennamen gekennzeichnete Beiträge stehen ausserhalb der Verantwortung der Redaktion. Sie geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder.

Im VERLAG DR. FELIX WÜST AG in unregelmässigen Zeitabständen erscheinende Fachzeitschriftentitel

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen Zeitabständen als Sonder- oder Themenhefte im Auftrag von Firmen, Verbänden, Institutionen oder als Spezialausgaben des Verlags im Vorfeld besonderer Veranstaltungen.

SWISS PHARMA Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
ISSN 0251-1673 Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

SWISS BIOTECH Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
ISSN 0253-9675 Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
ISSN 0251-1665 Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
ISSN 0251-1657 Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva terapeutica

SWISS VET Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
ISSN 0254-6337 Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
ISSN 0251-1681 Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
ISSN 0251-1703 Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS MATERIALS Schweizerische Zeitschrift für Materialwissenschaft und Technologie
ISSN 1013-4476 Revue suisse pour la science et la technologie des matériaux
Rivista svizzera per la scienza e la tecnologia dei materiali

Bestellung von Einzelheften

Preis pro Exemplar in der Regel CHF 50.– exkl. MwSt. und zuzüglich Versandkosten.
Bei grösseren Ausgaben gilt der Preis auf Anfrage bzw. gemäss Angebot.

Prepress und Druck

Bubenberg Druck- und Verlags-AG • Monbijoustrasse 61 • CH-3007 BERN (SCHWEIZ)
E-Mail: felix.wuest@bubenberg.ch

FACHBEITRÄGE

INDUSTRIE 4.0 16

Industrie 4.0: Chancen, Herausforderungen und Grenzen

Future Pharma Fab

- M. Eng. Ute Wittmann, Dr. Stefan Kappeler, Allschwil BL

**BIOPHARMA
BIO-MANUFACTURING FACILITIES 20**

Future Bio-manufacturing Facilities: Perception and Reality

A perspective on trends and visions

- Dr. David Estapé, Stuttgart (D)

**PROJEKTLAUFZEITEN
PRODUKTIONSSTART 23**

Anwendernutzen aus kurzen Projektlaufzeiten

Kurze Projektlaufzeiten ermöglichen einen früheren Produktionsstart bei Neubauten und bei Modernisierungen von Pharmabetrieben

- Pedro Batista, Allschwil BL

**KRANKENHÄUSER
ARZNEIMITTELHERSTELLUNG 27**

GMP-konforme Arzneimittelherstellung in Krankenhäusern

Von der Layoutfindung bis zur Behördenabnahme

- Dr.-Ing. Berthold Förster, Nürnberg (D)

**REINRAUMMESSTECHNIK
SOFTWARE
MESSDATENERFASSUNG 31**

Die Dokumentation von Qualifizierungsmessungen in der Reinraumtechnik beginnt bereits bei der Messdatenerfassung.

- Jörg Holzheu, Schlieren ZH

**UMWELT
GESUNDHEIT
ARBEITSSICHERHEIT 35**

Sicherheit und Umweltbewusstsein als Management-Verpflichtung

Wie M+W Central Europe GmbH die eigene EHS-Kultur pflegt und ihren Partnern nutzbar macht

- Thomas Nagai, Schlieren ZH

**REINRAUMTECHNIK
AMC-ELIMINIERUNG
VORBEUGENDE MATERIALANALYSE
QUALITÄTSSICHERUNG 38**

Spurensuche lohnt sich

Aktuelle Entwicklung und Forschung im Bereich Reinraummaterialien und Produkte

- Dr. Michael Otto, Stuttgart (D)

**REINRAUMTECHNIK
MODULARE LÜFTUNGSSYSTEME
KOSTENREDUKTION 40**

PIFF – pfiffige Formel für mehr Leistung bei weniger Energieverbrauch

Die Vorteile dezentraler Lüftungstechnik versus Zentralsystem in pharmazeutischen Reinräumen

- Helmut Bauer, Stuttgart (D)

**REINRAUMTECHNIK
SCHNELLERER ABBAU VON H₂O₂
EFFIZIENZSTEIGERUNG
WIRTSCHAFTLICHKEIT 43**

Schneller befreit von H₂O₂

Spezialisierte und hocheffiziente Filterprodukte zum katalytischen Abbau von Wasserstoffperoxid (H₂O₂)

- Frank Hödle, Stuttgart (D)

**CHANGE IN MANUFACTURING
MODULARITY IN DESIGN 45**

Modular Facility Design

A Cost-Effective Option in the Post-Blockbuster Drug Era

- Mike Salinas, Blue Bell, Pennsylvania, USA

**GMP HEUTE
GMP-UPGRADE
QUALITÄTSMANAGEMENTSYSTEM 49**

GMP heute – Moderne und kosteneffiziente Optimierung von Qualitäts-Managementsystemen

- Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, Dr. Sabine Rudolph, Apothekerin, Neustadt an der Weinstrasse (D)

**HERSTELLUNG
STERILE ARZNEIMITTEL
REINRAUMTECHNIK
VALIDIERUNG 55**

Das GMP-1x1 der Druckluft im Pharma-Umfeld

Moderner Betrieb und GMP-konforme Überwachung von Druckluftsystemen in der Pharmaindustrie; Schwerpunkt Druckluft

- Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, B.Sc. Sebastian Schwarz, Neustadt an der Weinstrasse (D)
- Florian Gleissner, Buggingen (D)

AUSBLICK

**BIOPHARMA-OPTIMIERUNG
INNOVATIVE BRÜCKENSCHLÄGE 61**

Psst, wir bauen für Rituximab! – Optimierung der Biopharmatechnologie durch innovative Brückenschläge

- Christoph Herwig, Wien (A)

Überzeugende Architektur als Resultat durchdachter Planung und professioneller Ausführung ist unser Anspruch

Burckhardt+Partner AG
Architekten Generalplaner
Basel Bern Genf Lausanne Zürich

www.burckhardtpartner.ch

gmp experts

- GMP-Beratung für Pharma / API und Hilfsstoffe durch erfahrene Spezialisten
- Selbstinspektionen und Ermittlung von GMP-Defiziten zur Vorbereitung eines ganzheitlichen GMP-Upgrades
- Vorbereitung auf Behördenaudits (EU, ICH, FDA)
- Auditierung Ihrer Lieferanten und Dienstleister
- Motivierende, inhaltlich ausgereifte Inhouseschulungen aller Personalebenen
- Firmen offene Seminare in Aarau, Freiburg, Karlsruhe
- Erstellung von gerichtsfesten Sachkundigen Gutachten
- Interimsmanagement für Qualitätssicherung, Qualitätskontrolle und Technik
- Unterstützung bei Planung und Ausführung von Prozess - und Reinigungsvalidierungen
- Planung und Durchführung von Qualifizierungen und Anlagen incl. GMP – Upgrade

gmp-experts GmbH • Am alten Sportplatz 8 • Germany - 67434 Neustadt / Weinstrasse
Telefon: +49 (0)6321 - 3995566 • Fax: +49 (0)6321 - 3995577 • E-Mail: info@gmp-experts.de

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)



Die Hoch-Zeits-Planer

Sehr geehrte Leserin,
Sehr geehrter Leser,

Für viele Partner ist die Feier der gemeinsamen Hochzeit eines der herausragendsten Ereignisse auf ihrem gemeinsamen Lebensweg. Und damit dieses gelingt und ja nichts Unvorhergesehenes geschieht, wird die Verantwortung dafür gerne in erfahrene Hände gelegt – in die von Hochzeitsplanern.

Wenn sich heute ein (Pharma-)Unternehmen entschliesst, mit einem neuen Produkt auf den Markt zu gehen, dann wird auch hier nichts dem Zufall überlassen. Nach Absprache der individuellen Wünsche und Möglichkeiten gibt man hier gerne Planung und Realisierung in erfahrene Hände – um am «Hoch-Zeitstag» feierlich den Schlüssel in eine neue Zukunft entgegen nehmen zu können.

Prof. Wolfgang Riedl war von 2007 bis 2010 als Verkaufsleiter Engineering bei der M+W Central Europe GmbH in Allschwil tätig. Als Projektleiter war er an mehreren (Bio)Pharma- Projekten massgeblich beteiligt und hat dadurch einen wesentlichen Beitrag zu der mittlerweile breit aufgestellten und auf Gesamtheit ausgerichteten Niederlassung Schweiz sowie dem ausserordentlichen Wachstum beigesteuert.

Wenn Sie, liebe Leserin, lieber Leser, heute die vorliegende SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 in Händen halten, finden Sie eine Vielzahl höchst interessanter Aufsätze und Fallbeispiele, die sich im Kern um genau diesen Sachverhalt drehen: Mit Hilfe der M+W Central Europe GmbH Schweiz konnten zahlreiche, technisch hochstehende Prozesslösungen realisiert und komplette Produktionslinien installiert werden – zur Zufriedenheit der Auftraggeber. Da solche Projekte immer auch Vertrauenssache sind, rückt bei allen technischen und regulatorischen Fragestellungen der Mensch in den Vordergrund.

Und von einigen dieser Menschen hinter diesen Fragestellungen finden Sie im vorliegenden Heft, wie ich meine, recht interessante Querschnittsberichte aus deren vielfältigen Tätigkeiten: So zeigen Ihnen die M+W Autoren z.B. ihren Umgang mit GMP-Regulatorien, Reinraumtechnik, Industrie 4.0, Projektlaufzeiten und Sicherheit, Gesundheit und Umweltschutz auf. Gerne empfehle ich Ihnen auch das Interview mit dem Leiter der Niederlassungen der M+W Central Europe GmbH in der Schweiz, Herrn Othmar Singer. In seiner Funktion muss er auf mehreren «Hoch-Zeiten» gleichzeitig tanzen – wobei ihm und seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern jede gleich wichtig und bedeutend ist.

Ich wünsche Ihnen beim Lesen dieser Ausgabe SWISS PHARMA 2/2016 das persönliche Erlebnis einer «Hoch-Zeit» und viele gute Eindrücke und Ansatzpunkte für Ihre Tätigkeit.

Ihr

W. Riedl

Prof. Dr.-Ing. Wolfgang Riedl, Leiter Verfahrenstechnikzentrum und Dozent an der Hochschule für Life Sciences, Institut für Chemie und Bioanalytik, Fachhochschule Nordwestschweiz (FHNW), Muttenz

wolfgang.riedl@fhnw.ch
www.fhnw.ch/lifesciences



SIEMENS



Lösungen für Life Science

Eine sichere, effiziente und regelkonforme Arbeitsumgebung

Von Reinräumen in der Life Science Industrie über Operationsäle bis hin zu Blutbanken – Siemens ist Ihr Partner, wenn es darum geht, Menschen, Sachwerte und Prozesse sicher und zuverlässig zu schützen. Unsere integrierten Life Science-Lösungen erfüllen alle behördlichen Auflagen, unterstützen Sie bei der Maximierung der Gebäudeeffizienz und helfen Ihnen gleichzeitig, die Betriebskosten zu senken.

Mit den interaktiven Lösungen für Labore oder Raumdrucksteuerungen kommunizieren zum Beispiel die Gewerke miteinander und passen sich aktuellen Anforderungen sofort an. Oder mit der Raum Monitoring Lösung von Siemens überwachen, erfassen, speichern und analysieren Sie alle GMP-relevanten Daten. Wir unterstützen Sie gerne kompetent bei der Validierung des gesamten Systems.

www.siemens.ch/pharma



aircheck⁴

Erster Vollprüfer für komprimierte Gase

Ein Messpunkt – vier Ergebnisse für

- Partikelbelastung
- Wasseranteile
- Öl in Aerosolform
- Probe für Luftkeimzahl

gmp
experts

gmp-experts GmbH • Am alten Sportplatz 8 • Germany - 67434 Neustadt / Weinstrasse
Telefon: +49 (0)6321 - 3995566 • Fax: +49 (0)6321 - 3995577 • E-Mail: info@gmp-experts.de

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Dienstleistungen und Gesamtlösungen von der Beratung über die Planung bis hin zum Bau von komplexen und nachhaltigen Prozess- und Infrastrukturanlagen sowie Gebäuden für die Life Science Industrie

Fünfzehn Jahre M+W Central Europe GmbH in der Schweiz

Gespräch mit Othmar Singer, Leiter der Niederlassungen M+W Central Europe GmbH Schweiz, Schlieren ZH/Allschwil BL

Der Leserschaft von SWISS PHARMA dürften die früheren Namen unseres hier porträtierten Gesprächspartners, der M+W Central Europe GmbH, noch in den Ohren klingen: Life Sciences Meissner+Wurst GmbH, dann LSMW GmbH Total Life Sciences Solutions, danach M+W Process Industries GmbH. Seit kurzer Zeit firmiert das Unternehmen in Europa unter dem Namen M+W Central Europe GmbH, ein Tochterunternehmen der global ausgerichteten M+W Group, mit Hauptsitz in Stuttgart (D). Die vor fünfzehn Jahren gegründete Niederlassung in der Schweiz (im Innovationscenter Nordwestschweiz in Allschwil bei Basel), mit der ein Jahr später eröffneten Zweigniederlassung in Zürich – heute im Bio-Technopark Schlieren bei Zürich –, blickt auf eine erfolgreiche Entwicklung und einen rasanten Aufschwung in unserem Land zurück. In der beeindruckenden Referenzliste unseres Gesprächspartners, der M+W Central Europe GmbH Schweiz, findet man in allen Bereichen – von Beratungen über Planungen bis hin zu Realisierungen und Turnkey für komplexe und nachhaltige Prozess- und Infrastrukturanlagen

– praktisch alle Namen der Life Science Industrie. Eine der zahlreichen Spezialitäten von M+W Central Europe GmbH Schweiz ist unter vielen anderen beispielsweise die Planung und der Bau von Steril-Apotheken. Durch unterschiedliche Kundenanforderungen in der GMP-regulierten Industrie hat sich das Unternehmen fachlich breit und gesamtheitlich aufgestellt. In den Bereichen Pharma, Biotech, Chemie und Feinchemie, aber auch für sämtliche Problemlösungen auf den Gebieten Medical Device, Consumer & Beauty Care sowie Food verfügt die Firma über eine entsprechend grosse Erfahrung und Fachkompetenz sowie das erforderliche Know-how. Mit Brief vom 15. September 2015 informierte uns Othmar Singer, seit fünfzehn Jahren Leiter der Niederlassungen Schweiz der M+W Central Europe GmbH, über die neue Firmierung des Unternehmens. Das – zusammen mit der fünfzehnjährigen Präsenz der Firma in der Schweiz – war uns Anlass genug, um ihn um ein Gespräch zu bitten, mit dem wir unserer Leserschaft die Niederlassungen Schweiz der M+W Central Europe GmbH in ihrer aktuellen Aufstellung näher bringen möchten.

◆ Interview: Dr. Felix Wüst

Herr Singer, ich danke Ihnen für den freundlichen Empfang hier im Wagiareal in Schlieren. Man ist echt beeindruckt, wenn man sieht, wie hier Geschäftshäuser und Produktionsstätten hochgezogen wurden und weiterhin werden. Alles begann mit einem Schreiben, das im September letzten Jahres auf meinem Pult ankam und mit dem der neue Name Ihres Unternehmens, M+W Central Europe GmbH, bekanntgegeben wurde. Kurze Zeit danach trafen wir uns – nach Jahren – wieder. Man darf sagen, wir seien damals recht kreativ gewesen, denn das Resultat unseres Treffens hält die Leserin, der Leser dieser Zeilen in Händen: Die Ausgabe 2/2016 unserer Zeitschrift SWISS PHARMA, komponiert in Zusammenarbeit mit Ihnen. Es war meine Idee, dass wir dieses Heft mit einem Interview mit Ihnen eröffnen. Ich danke Ihnen, dass Sie dem zugestimmt haben.

OTHMAR SINGER: Herzlich willkommen, Herr Wüst, hier in unseren Räumlichkeiten im Bio-Technopark Schlieren. Ich freue mich, Sie persönlich nach einer ungeplanten Auszeit wieder mit gewohnter Dynamik, vital und noch immer euphorisch als Verkörperung der traditionsreichen Zeitschrift SWISS PHARMA wieder zu sehen. Auf unser Interview habe ich mich gefreut. Ich danke Ihnen für die Chance, die Sie uns mit diesem Interview einräumen. Wir dürfen damit einer ausgewählten Leserschaft unser Unternehmen und insbesondere die Niederlassungen der M+W Central Europe GmbH Schweiz näher bringen.

Dann wollen wir doch unser Gespräch gleich mit dem erwähnten Brief beginnen. Ich muss eingestehen, dass ich nach dessen Lektüre dachte: «Was, schon wieder eine Namensänderung!» Sie haben ja in Sachen Namensgebung eine recht wechselvolle Geschichte hinter sich. Nachdem man M+W Process Industries mit den Namen Meissner+Wurst, Zander oder LSMW verbunden hat, firmieren Sie heute als M+W Central Europe GmbH. Gibt es trotz diesen recht vielen Namensänderungen auch eine Konstante in der Firmengeschichte?

OTHMAR SINGER: Da gibt es nur eine Antwort: Unser Team und die Kontinuität der Kundenbeziehungen. Diese Kundenbeziehungen lassen sich nur mit einer nachhaltigen Pflege und mit erstklassigen sowie ganzheitlichen Problemlösungen und einer jahrelangen Zusammenarbeit erhalten, egal ob das nun das Consulting, das Engineering, die Realisierung von Anlagen, Turnkey-Projekte usw. betrifft.

Die Niederlassung Schweiz wurde vor fünfzehn Jahren im Innovationscenter Nordwestschweiz in Allschwil, vor den Toren von Basel, eröffnet. Schon ein Jahr später haben Sie mit einem Büro in Zürich eine Zweigniederlassung in Betrieb genommen. Sie waren damals voller Optimismus und auch risikobereit.

OTHMAR SINGER: Ja, das darf man sagen. Aber ohne Optimismus, Analyse der eigenen Ausgangslage und der Marktchancen, genügend Selbstsicherheit und einer festen Überzeugung geht es nicht. Aus alledem muss eine Vision geboren werden. Die Weiterentwicklung eines Unternehmens ist nur möglich, wenn eine konstant hohe Innovation und eine gewisse Risikobereitschaft gegeben sind. Dabei ist Realismus und ein gesunder Instinkt für das Machbare gefragt. Ich denke, Innovation beginnt im Kopf, mit einer kühnen Idee und dem Mut zum Risiko.

Das tönt fast ein wenig philosophisch! Sie wollen mit Ihren Ideen wohl untermauern, dass Stillstand Rückschritt bedeuten würde?

OTHMAR SINGER: Das sehen Sie richtig. Sowohl wenn es rund läuft, insbesondere jedoch in schwierigen und unsicheren Zeiten, braucht es die erwähnten kühnen Ideen und Mut. In negativen Perioden sind noch schnellere Reaktionszeiten, noch mehr Flexibilität und noch mehr Innovationskraft in allen Belangen gefragt. Dazu kommen die Basics, wie Unternehmergeist und ein kompromissloser Fokus auf die Kundenbedürfnisse.

Sie sprechen damit wohl die negative wirtschaftliche Entwicklung seit dem Absacken des Euro-Kurses an?

OTHMAR SINGER: Auch, ja. Rückschläge sind ohnehin nicht zu vermeiden und stehen wie im richtigen Leben oft am Anfang einer Weiterentwicklung. Jammern ist übrigens reiner Energieverlust. Die Geschichte der Schweiz beweist, dass Peitschenhiebe, wie wir sie seit einiger Zeit erdulden müssen, mittel- bis langfristig die Wirtschaft stärken. Man kann es auch so sagen: «Wer kämpft, kann verlieren. Wer nicht kämpft, hat schon verloren!» Bei Negativspiralen müssen wir – neben den vorhin erwähnten Eigenschaften – eine kluge Mischung von Kosten- und Prozessoptimierungen sowie Effizienz- und Produktionssteigerungen verfolgen. Davon profitieren unsere Kunden.

Sie sind Optimist! Erkennen Sie demnach in den aktuellen Turbulenzen mehr Chancen als Gefahren?

OTHMAR SINGER: Wir dürfen die Gefahren nicht unterschätzen. Wir müssen sie realistisch ins Kalkül einbeziehen. Aber diese Gefahren dürfen uns unter keinen Umständen lähmen. Ja, es ist schon so. Ich erkenne in der gegenwärtigen Ausgangslage neben der Herausforderung zumindest mittelfristig zusätzliche Erfolgchancen. Ich wiederhole mich: Am Ende des Tages wird damit unseren Kunden Mehrwert oder zusätzlicher Nutzen generiert.

Themawechsel, wenn Sie gestatten. Ihre Leistungsdarstellung und die in der vorliegenden Ausgabe SWISS PHARMA 2/2016 veröffentlichten Beiträge skizzieren ein Bild von Breite und Gesamtheit. Lassen sich aus der Fülle der vermittelten Informationen Strategien ableiten? Und wenn ja, welches sind dabei die Wichtigsten?

OTHMAR SINGER: Praktisch alle Unternehmungen sind abhängig von Alleinstellungsmerkmalen. Wie Sie erwähnt haben, ist bei dem was wir anpacken und realisieren Gesamtheit und Breite offensichtlich. Vor allem aber decken wir den gesamten Lebenszyklus einer komplexen Produktion in unseren Kernzonen aus dem eigenen Haus ab. Und dies trifft in allen Phasen zu: Von der Beratung, über die Planung, Realisierung bis hin zum Bau, inklusive Betrieb. Unser besonderes Alleinstellungsmerkmal ist die Kombination der spezifischen Erfahrungen und dem Know-how über alle Disziplinen, die da sind: Prozess, Infrastruktur und Bau und Betrieb, sowohl als Planer von ausgewählten Gewerken oder als Generalplaner wie auch Anlagenbauer oder Generalunternehmer. Damit kennen wir auch alle Schnittstellen von jeweils sämtlichen Blickwinkeln her, was wiederum auch in allen Dienstleistungen – die wir ja auch einzeln anbieten – dem Kunden den angestrebten Mehrwert garantiert.

In Ihrer Leistungsdarstellung betonen Sie einerseits die Lokalität in der Schweiz und andererseits die enge Vernetzung mit anderen M+W Einheiten, insbesondere im Euro-Raum. Geht dies nicht auf Kosten der Selbständigkeit der Niederlassungen Schweiz? Sie führen oft den praktischen Nutzen durch innerbetriebliche und grenzübergreifende Kooperationen auf. Können Sie kurz erläutern, was das für den Kunden konkret bedeutet?

Othmar Singer: Dazu muss ich erst einmal betonen, dass wir in der Schweiz eine vollständig selbständige Geschäftseinheit bilden, welche die in Ihrer Ausgabe 2/2016 von SWISS PHARMA dargestellten kompletten Lösungen anbietet und umsetzt. Unsere bemerkenswerten Wachstumsraten in der Schweiz und die zunehmenden Anforderungen in uneingeschränkt allen einzelnen Disziplinen stellen uns aber vor neue Herausforderungen. Von meiner Seite – aber auch im Sinne unserer Unternehmens-Philosophie – ist eine enge Zusammenarbeit mit den erfolgreichen und grossen Einheiten unseres Gesamtunternehmens unabdingbar. Zu diesen Einheiten zählen vor allem die Bereiche Pharma, Labor & Reinraum in Nürnberg sowie Life Sciences und Process Facilities in Stuttgart. Ein daraus resultierender zusätzlicher Vorteil ist die Ressourcen-Pufferung. Damit gibt es für uns kein Limit, auch nicht bei absoluten Grossprojekten. Es ist nicht zwingend, alles in der Schweiz selber machen zu wollen. Wir suchen den Austausch und die Kooperation mit den geeigneten Teams und Spezialisten in der ganzen, international ausgerichteten M+W Group. Damit erreichen wir die zum Vorteil des Kunden gereichende wirtschaftlichste Lösungsfindung. Die erwähnte internationale Ausrichtung und Flexibilität, die stärksten Kräfte dort einzusetzen wo Bedarf ist, zählt zu den markantesten Stärken der M+W Group. Bleibt noch ein weiterer Vorteil für den Kunden zu erwähnen: Es ergibt sich wegen dem drastischen Kurszerfall Euro/CHF ein erhebliches Kostengefälle zum Euro-Raum!

Zu welchem Zeitpunkt steigen Sie in ein Projekt ein? Betreiben Sie auch ein Key Account Management?

OTHMAR SINGER: Bei jeder Investition, bei jedem Projektvorhaben in unseren Kernzonen ist es unser Ziel, immer in den frühest möglichen Phasen einzusteigen. Das verlangt allerdings eine laufende und intensive und damit auch aufwändige Detektion und Pflege des Kontaktstellenpotenzials. Es ist nur logisch: Je früher wir einsteigen,

desto mehr können wir unsere Kreativität, Erfahrung, unser Know-how und unsere Fachkompetenz zu Gunsten einer für die Aufgabenstellung optimalen Lösungsfindung unter Beweis stellen. Nicht zu unterschätzen ist dabei, dass persönliche Beziehungen zu den Projektbeteiligten aufgebaut werden. In späteren Phasen erhalten wir zunehmend Vorgaben, an die wir uns halten müssen. Aber das ist kein Problem, da es in praktisch jeder Aufgabenstellung Spielraum für Optimierungen gibt. Ja, wir betreiben selbstverständlich ein Key Account Management. Es wird seitens der Niederlassungen Schweiz von mir und ausgewählten Mitarbeitenden geführt. Für die international tätigen Kunden ist seit Jahren der Ihnen ja bestens bekannte Hans-Jürgen Budde als Global Account Director zuständig. Bei den multinationalen Unternehmen ist es oft so, dass in der Schweiz eine Vorstudie durchgeführt, das Vorhaben aber nicht in der Schweiz, sondern im Ausland am Standort des Kunden umgesetzt wird. Mit der globalen Vernetzung und dem Netzwerk der M+W Group kann über die gesamte Leistungspalette und alle Dienstleistungen weltweit weiter unterstützt oder die Entwicklung eines Projektes wo auch immer nahtlos weiter bearbeitet werden.

Auf Ihre Leistungspalette müssen wir hier nicht im Einzelnen eingehen; diese ist in einem Beitrag in dieser Ausgabe von SWISS PHARMA 2/2016 beschrieben. Ich möchte Ihnen lieber noch eine Frage stellen, mit deren Antwort Sie der Leserschaft einen näheren Einblick in die M+W-Unternehmensphilosophie geben. Was ist aus Ihrer Sicht verantwortlich für Ihren Erfolg im Markt?

OTHMAR SINGER: Ich sehe, Sie haben entdeckt, dass ich auf solche Fragen besonders gerne eingehe. Werthaltiger Erfolg ist abhängig vom Erfolg unserer Kunden. Mit anderen Worten: Verkauf ist möglich, wenn dem Kunden ein Nutzen verschafft wird. Das ist dann der Fall, wenn ein optimiertes Preis-/Leistungsverhältnis und hohe Qualität vorliegen. Dafür braucht es erstklassige Mitarbeiterinnen



19. Februar 2016, am Sitz der M+W Central Europe GmbH Schweiz in Schlieren bei Zürich: Othmar Singer (links), Leiter der Niederlassungen M+W Central Europe GmbH Schweiz, Schlieren ZH und Allschwil BL, im Gespräch mit Dr. Felix Wüst von der Redaktion SWISS PHARMA.

und Mitarbeiter auf allen hierarchischen Ebenen, Funktionen und in allen Belangen. Für mich gibt es ein einfaches Rezept für erfolgreiches Business: Kundenzufriedenheit kreiert ein positives Image. Ein positives Image programmiert Erfolg und führt unweigerlich zur Motivation der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und damit zur Erhöhung der Teamqualität, womit der Kreis zur Kundenzufriedenheit geschlossen wäre. Auf diese Weise generiert man neue Kunden und den erwünschten dauerhaften Erfolg im Markt. Darüber hinaus versuche ich, möglichst antizyklisch zu agieren. Jetzt werden Sie mich vermutlich fragen, was ich unter erstklassigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern verstehe?

Wie Sie wünschen! Wann sind Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in Ihren Augen erstklassig?

OTHMAR SINGER: Selbstverständlich sind Know-how, Erfahrung, Fach- wie auch Projektleiter-Kompetenz usw. entscheidend. Aber es ist nun mal so, dass alle Unternehmungen nur die Besten wollen. Doch sind wir ehrlich: Auch bei unseren Konkurrenten sitzen die in etwa gleich gut ausgebildeten und ähnlich intelligenten sowie lernfähigen Leute an den entsprechenden Stellen. Und sie verfügen über analoge oder zumindest ähnliche Tools wie mein Mitarbeiterstab. Den Unterschied zwischen den Firmen machen nach meiner Überzeugung vor allem die sogenannten «Softfaktoren» aus. Das sind Motivation, Loyalität, Identität, Kreativität, Flexibilität, Initiative, Power, Dynamik, Einsatzbereitschaft, Teamfähigkeit und last but not least Charakter!

Das sagen Sie im Brustton der Überzeugung! Hier spricht Überzeugung pur! Wenn ich Ihre Büroräumlichkeiten betrachte, erkenne ich neben Funktionalität tatsächlich Transparenz und Grosszügigkeit und auch gezielte Teamorientierung. Was unternehmen Sie, um diese Differenzierungseigenschaften zu fördern?

OTHMAR SINGER: Basis sind eine motivierende Firmenkultur und offene wie auch verständliche Kommunikation bei hoher Sozialkom-

petenz. Mein Kader, und vor allem ich selber, wir alle müssen zu jeder Zeit offen und authentisch sein für jedes Problem unserer Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Das Teamdenken insgesamt, projektbezogen und generell will laufend gepflegt sein. Erfahrungstransfer grundsätzlich und auch beispielsweise über Erfolgsfaktoren oder negative Erkenntnisse innerhalb der globalen M+W Group sowie die Förderung aller Mitarbeitenden muss selbstverständlich sein. Und zwar auf allen Ebenen. Ich fühle mich für meine Mitarbeitenden verantwortlich, ja ich *bin* für sie verantwortlich! Jeder Mitarbeitende ist mir wichtig; selbst zu den Pensionierten pflege ich einen regelmässigen Kontakt.

Sind Sie überzeugt, dass Sie mit alledem auf dem richtigen Weg sind?

OTHMAR SINGER: Wie soll ich das beantworten ohne einem Egotrip zu erliegen? Vielleicht so: Schauen Sie sich doch einfach einmal die erstklassige Referenzliste der im Vergleich zur Konkurrenz doch noch relativ jungen M+W Niederlassungen in der Schweiz an! Die Aufzählung dieser zufriedenen Kunden spricht für sich. Meine Aussagen werden auch von den vielen Beiträgen in dieser Ausgabe SWISS PHARMA 2/2016 untermauert. Diese Beiträge sind praxisbezogen, zum Teil visionär, breit gefächert und auch mit einem gesamtheitlichen Bezug verfasst. Die Autoren sind überwiegend M+W Mitarbeitende. Nota bene: Sie haben ihre Abhandlungen neben ihrem ohnehin schon anspruchsvollen Daily Business ausgearbeitet.

Eine letzte Frage zu Ihren ganz offensichtlichen Lieblingsthemen Firmenkultur und Mitarbeitende: Wie würden Sie Ihre Philosophie in wenigen Sätzen zusammenfassen?

OTHMAR SINGER: Ich versuche es: «Change and speed is the name of the game!» und: «Wir sind im Wandel von einer Wissensgesellschaft in eine Lerngesellschaft!» Eine weitere Kernaussage wäre: «Wer nicht bekommt, was er verdient, verdient bald einmal nicht



Teamarbeit über Generationen

mehr, was er bekommt!». Oder für die Nachwuchskräfte: «Man belohnt seinen Lehrer schlecht, wenn man immer sein Schüler bleibt!». Und zum Schluss noch: «Wenn die Menschen nur über das sprächen, was sie begreifen, dann würde es sehr still sein auf der Welt!».

Genug nun des Philosophierens! Werden wir wieder sehr konkret: Wie beurteilen Sie die technologischen Trends in Ihren Kernzonen? Sind beispielsweise Themen wie Industrie 4.0, Integrated Engineering oder Virtuelle Inbetriebnahme Schlagworte?

OTHMAR SINGER: Sie führen mich mit dieser Frage ein wenig in Versuchung! Nein, das sind keine Schlagworte sondern höchst aktuelle Themen. Aber da Sie unser Interview in Ihrer SWISS PHARMA-Ausgabe, wie Sie mir gesagt haben, ganz an den Anfang des Heftes platzieren, wäre mein Kommentar zu den genannten Stichworten ein Vorgreifen auf einzelne Beiträge im Innern des Heftes. Da werden Ihre Leserinnen und Leser nämlich visionäre Beiträge vorfinden zu Themen wie beispielsweise Industrie 4.0, zukünftige Pharmaproduktion, Bio-Produktionsstätten, Wahrnehmung und Realität, modulares Design, Biopharma-Optimierung, innovative Brückenschläge bis hin zu Abhandlungen im Bereich Reinraummaterialien und Reinraumkomponenten etc. Sicher würde es den Rahmen dieses Interviews sprengen, wenn ich mich zu diesen Themen detailliert äussern würde. Hoffen wir, dass Ihre Leserinnen und Leser Zeit finden, um sich in die aktuellen Beiträge in dieser SWISS PHARMA-Ausgabe zu vertiefen. Ihr Wissensdurst dürfte bestimmt zu einem grossen Teil gestillt werden, geht es doch um aktuelle technologische Trends in den verschiedenen Branchen. Des Weiteren denke ich an die durch die immer effizienteren Zellen und sinkenden Fermentervolumina bedingten neuen Anlagenkonzepte in der Biotechnologie, aber auch an die zunehmende Bedeutung der Disposables oder, beispielsweise im Gesundheitswesen, an die zunehmende Anwendung von Modulen für Sterilbereiche. So jetzt – sorry! – dass ich mir gerade für die Zukunft unseres Unternehmens auch noch ein gewisses Mass an eigener Einschätzung der aktuellen technologischen Trends bewahren möchte.

Wie geht ein Mensch wie Sie mit Misserfolgen um?

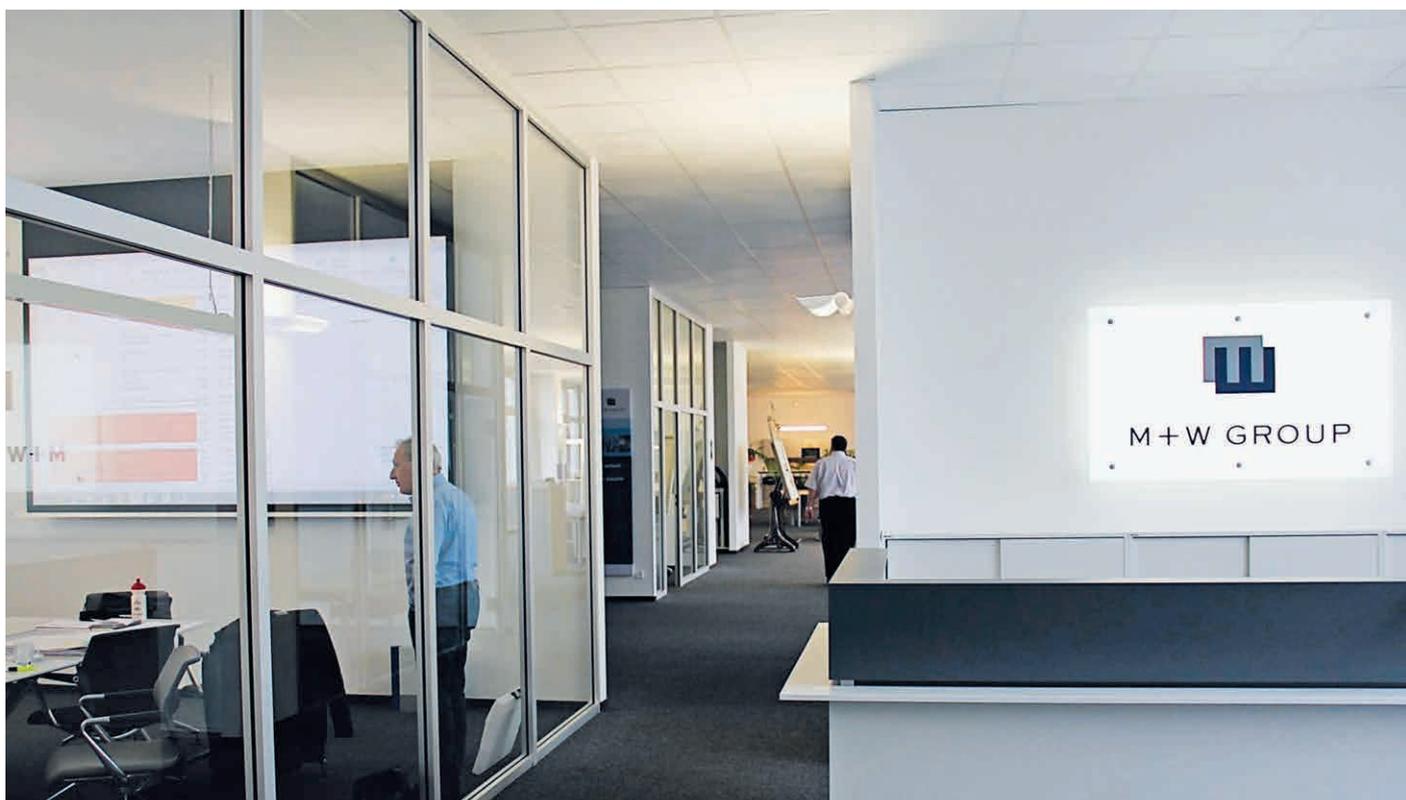
OTHMAR SINGER: Dazu für einmal eine sehr kurze Antwort: Misserfolge sind notwendige Umwege zum Erfolg. Als Unternehmer braucht es auch einmal den Mut, eingeschlagene Wege zu verlassen.

Hand aufs Herz! Bei all den beeindruckenden Referenzen und den gewichtigen Namen aus der Life Science Industrie, der bemerkenswerten Umsatzentwicklung: Wie steht es mit dem Ertrag? Ist er erarbeitet oder haben Sie Wachstum eingekauft?

OTHMAR SINGER: Nein, Herr Wüst, wir haben kein Wachstum eingekauft. Ich schäme mich aber nicht, zuzugeben, dass wir Geld verdienen. Das tun wir, weil wir von einer «Win-Win-Situation» für alle Beteiligten ausgehen: Kunden, Mitarbeitende, Zulieferer usw. Dann ist werthaltiger Erfolg generierbar.

Eine abschliessende Frage: Können oder wollen Sie sich zu der aktuellen politischen Wetterlage äussern?

OTHMAR SINGER: Nur so viel: Unternehmen können die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen nicht direkt beeinflussen. Wenn wirtschaftliche Entwicklung aber erfolgen soll, braucht es Rahmenbedingungen, die langfristige Investitionen ermöglichen. Somit sollte der Staat die regulatorischen Kosten für Unternehmen nicht noch weiter erhöhen, sondern mittel- und langfristige senken. Weiter möchte ich mich zu solchen Fragen nicht äussern. Wir haben eh schon ähnlich viele verschiedene Meinungen wie Schweizer Bürger! Für mich sind die politischen Gegebenheiten kurzfristig nicht veränderbar und somit ins Kalkül einzubeziehen. Auf jeden Fall müssen wir die politischen Entwicklungen und Trends wie auch Vorschriften, Normen, Regulatorien, Behördenanforderungen usw. laufend und genau beobachten und analysieren. Wir müssen das alles mit Augenmass in unseren Strategien berücksichtigen.



Transparenz in den Büroräumlichkeiten



Sichtbare Grosszügigkeit

Gibt es sonst noch ein Thema, das Ihnen auf dem Herzen liegt?

OTHMAR SINGER: Oh ja! Ich möchte allen Autoren für ihre herausragenden, praxisbezogenen oder visionären Ausführungen in dieser umfangreichen und nach meinem Dafürhalten spannenden SWISS PHARMA-Ausgabe 2/2016 danken. Ich möchte auch meiner hohen Wertschätzung für die geleistete Arbeit Ausdruck verleihen. Dies gilt im Besonderen auch für drei meiner ehemaligen Mitarbeiter. Der eine hat das Editorial zu diesem Heft beigesteuert; ein zweiter mit einer Art Ausblick in die Zukunft mit seinem Beitrag den Schlusspunkt unter dieses Heft gesetzt. Der dritte hat das vorliegende SWISS PHARMA-Heft mit zwei tragenden Fachbeiträgen angereichert. Mit ihrer Mitarbeit haben diese drei Ehemaligen der M+W Central Europe GmbH Schweiz die vorliegende Ausgabe von SWISS PHARMA markant aufgewertet. Mit ihrem damaligen Engagement bei den Niederlassungen der M+W Central Europe GmbH Schweiz haben sie wesentlich zur positiven Entwicklung der Unternehmung beigetragen. Es sind dies Prof. Dr.-Ing. Wolfgang Riedl, heute Leiter Verfahrenstechnikzentrum und Dozent an der Hochschule für Life Sciences, Institut für Chemie und Bioanalytik, Fachhochschule Nordwestschweiz (FHNW) in Muttenz, und Univ.-Prof. Dr. Christoph Herwig, Christian Doppler Labor für physiologische und mechanistische Methoden für verbesserte Bioprozesse, Forschungsbereich Bioverfahrenstechnik, Technische Universität Wien, Wien (A), und last but not least gilt das auch für Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, heute selbständiger Unternehmer und Mitinhaber der Firma gmp-experts GmbH, Neustadt an der Weinstrasse (D).

Noch ein allerletztes Wort?

OTHMAR SINGER: Ja, gerne. Grossen Dank an alle unsere Kunden, aber auch an unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und nicht zuletzt an alle Supporter, Zulieferer von erstklassigen Leistungen und – ein bisschen zynisch – an die Konkurrenten, die uns immer wieder gute Gründe dazu liefern, uns laufend zu verbessern!

Herr Singer, Sie leiten ein aussergewöhnliches Unternehmen. Sie sind aber auch ein aussergewöhnlicher Unternehmer. Sie passen ganz und gar nicht ins übliche Schema. Herzliche Gratulation und vielen Dank für dieses Gespräch.

Kontakt

Othmar Singer
 Niederlassungsleiter
 M+W Central Europe GmbH
 Wagistrasse 6
 8952 Schlieren bei Zürich
 Schweiz
 Telefon 043 311 85 80
 Telefax 043 311 85 90
 Mobil 079 210 99 67
 othmar.singer@mwgroup.net
 www.ce.mwgroup.net

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Von der Idee bis zur fertigen Fabrik

Planung, Bau und Services für den kompletten Lebenszyklus von Prozess- und Infrastrukturanlagen aus einer Hand

M+W Central Europe GmbH Schweiz, Schlieren ZH/Allschwil BL

M+W Central Europe GmbH, ein Tochterunternehmen der M+W Group, ist ein führender internationaler Anlagenplaner und -bauer für die Life Sciences Industrie sowie weitere High-Tech-Industrien. Seit fünfzehn Jahren bedient M+W Central Europe seine Kunden in der Schweiz unter Einbeziehung des breiten internationalen Know-hows der M+W Group direkt vor Ort.

Das Leistungsportfolio der M+W Central Europe GmbH für Unternehmen der Life Sciences Industrie und weitere High-Tech Branchen ist umfassend: Es beinhaltet Lösungen und Services von der Planung bis hin zum Bau von komplexen, nachhaltigen Prozess- und Infrastrukturanlagen wie auch von Gebäuden. Das Leistungsspektrum wird komplettiert durch die Services Qualifizierung, Validierung sowie Technisches Facility Management.

Die Projektrealisierung von Neu- und Umbauten oder Erweiterungen kann von M+W Central Europe z.B. schlüsselfertig (Turnkey) oder als Generalunternehmer, im Design & Build (EPC) aber auch als Generalplaner (EPCMV) professionell umgesetzt werden. Für einen optimalen Informationsfluss zwischen den Gewerken sorgen unsere Spezialisten mit interdisziplinärem Wissen. Unsere erfahrenen Projektmanager kennen sämtliche Schnittstellen in allen Phasen und aus jedem Blickwinkel. Dadurch entstehen auch für alle einzelnen Dienstleistungen Vorteile.

Die Anforderungen und der Nutzen des Kunden stehen von Anfang an im Mittelpunkt. Integrierte Projektteams entwickeln massgeschneiderte Einzel- oder Gesamtlösungen und setzen diese wirtschaftlich und termingerecht um.

Die Planung und Realisierung der Projekte basiert auf nationalen und internationalen Richtlinien und Gesetzen, wie z.B. EU GMP und FDA. Risikoanalysen sind unabdingbar, um die Projektanforderungen detailliert zu definieren sowie um Schwachstellen zu detektieren und zu bewerten. Fester Bestandteil der Arbeit von M+W ist ein implementiertes Qualitätsmanagement- und EHS-System.

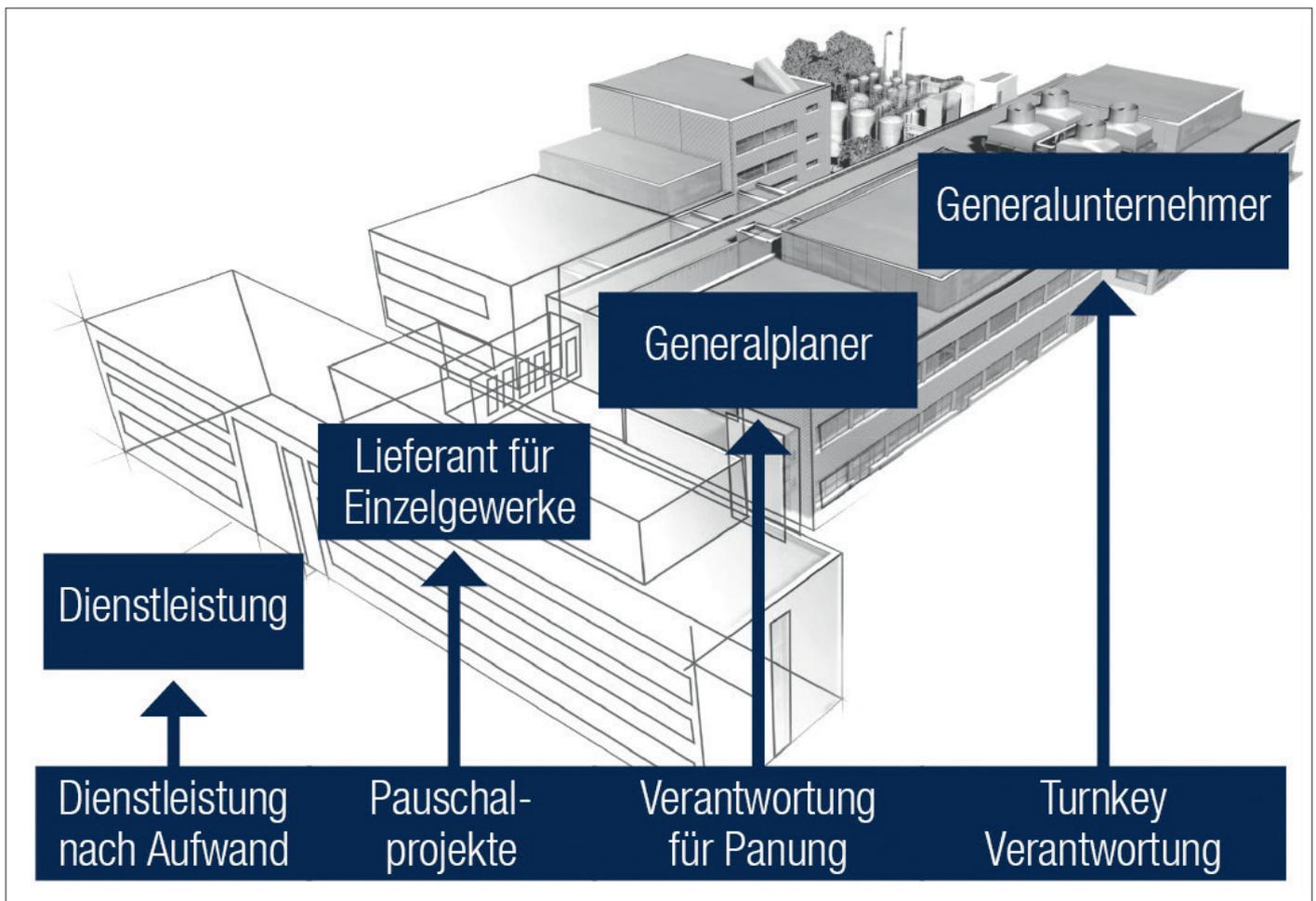
In der Schweiz geplant und realisiert

Mit den vor fünfzehn Jahren in der Schweiz etablierten Niederlassungen im Innovationszentrum Allschwil/Basel und im Biotechnologiepark Schlieren/Zürich blickt die M+W Central Europe GmbH Schweiz auf eine Vielzahl erfolgreich abgewickelter komplexer Projekte zurück. Das bemerkenswerte Wachstum spiegelt sich in einem breiten Spektrum an erstklassigen Referenzen in der pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie wieder, aber auch in den Branchen Healthcare, Medical Devices, Consumer Care, Kosmetik und Lebensmittel. Zusätzlich gehören z.B. auch Speziallabore zum Leistungsangebot.

Unsere Schweizer Kunden profitieren einerseits von der lokalen Präsenz und der Nähe zu den beiden Schweizer Niederlassungen



Unternehmenszentrale in Stuttgart



Flexible Vertragsgestaltung mit M+W Central Europe als Ihr Partner

Projektmanagement			
Beratung	Planung & Design	Realisierung & Inbetriebnahmen	Qualifizierung/Validierung & Wartung
EU-GMP- / FDA-Beratung	General- & Einzelplanungen	Schlüsselfertige Projektrealisierung als Generalunternehmer	Risikoanalysen / Erstellung Validation Master Plan (VMP)
Standortauswahl & Werkentwicklung	Prozess- & Anlagentechnik	Gewerkeübergreifende Bau- & Projektleitung EPC / EPCMV	DQ / IQ / OQ
Machbarkeits- & Konzeptstudien	Technische Gebäudeausrüstung	Fachbauleitung	Computersystemvalidierung (CSV)
Prozessberatung & Prozessoptimierung	Bau & Architektur	Behörden-Engineering	Support für Prozessvalidierung
Vorbereitung & Begleitung von Behördeninspektionen	Logistik	Beschaffungsmanagement	Wartung & Stördienst
Nachhaltigkeitsanalysen & Energie Audits	Behördengenehmigungen & Umweltverträglichkeit	Inbetriebnahme	Gewährleistungsbetreuung
Value Engineering & Kostenermittlung/-optimierung	Erstellung Planungs- / Genehmigungsunterlagen nach SIA	Ist-Dokumentation	Requalifizierung
Engineering, Beschaffung und Bau als Generalunternehmer (EPCM & EPC)			

M+W Central Europe GmbH in der Schweiz: Übersicht «Leistungen»

und andererseits vom globalen Know-how der M+W Group. Unsere hoch qualifizierten Mitarbeiter/innen und Teams verstehen Ihre Anforderungen und entwickeln hochwertige und kosteneffiziente Lösungen in allen Disziplinen und Gewerken. Projektspezifische integrierte Teams stellen einen weiteren Mehrwert dar.

Durch konsequente Vernetzung und enge Kooperation mit anderen erfolgreichen M+W Central Europe Geschäftseinheiten aus dem EURO-Raum, wie z.B. Pharma, Labor & Reinraum in Nürnberg

und Life Sciences & Process Facilities in Stuttgart, kann in sämtlichen Fachrichtungen auf alle notwendigen Kompetenzen und Ressourcen zurückgegriffen werden. Ein zusätzlicher willkommener Nebeneffekt dieser Kooperationen resultiert aus den Kostenvorteilen für den Schweizer Kunden.

Diese breite Basis an Fachwissen bietet Vorteile nicht nur für Grossunternehmen, sondern insbesondere auch für mittelständische Firmen. M+W Teams erarbeiten auf die Problemstellungen und den Nutzen der Kunden optimal fokussierte Lösungen.

M+W Group

M+W Group GmbH ist ein führender global operierender Hightech Engineering-Konzern. Das 1912 in Stuttgart (D) gegründete Unternehmen ist heute mit Niederlassungen in mehr als 30 Ländern vertreten. M+W Group realisiert Projekte aller Größenordnungen für Kunden aus High Tech Branchen, darunter Elektronik, Chemie und Pharma, Energie und Informationstechnologien - von Halbleiterfabriken bis zu Nanotechnologie Forschungszentren. Zu den Leistungen gehören Konzeptplanung und Design ebenso wie Turnkey Lösungen. Im Geschäftsjahr 2014 generierte die M+W Group einen Umsatz in Höhe von 2,46 Mrd. EURO und beschäftigte rund 7.050 Mitarbeiter weltweit.



M+W GROUP

Ihr Kontakt in der Schweiz

M+W Central Europe GmbH – A Company of the M+W Group

Standort Basel
Innovationszentrum
Gewerbstrasse 12, 4123 Allschwil
Schweiz
Tel. +41 61 486 98 10

Standort Zürich
Biotechnologiepark
Wagistrasse 6, 8952 Schlieren
Schweiz
Tel. +41 43 311 85 85

contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

Trainierte GMP – Mitarbeiter sind einfach **BESSER!**

- **Seminare:** Über 30 Themen pro Jahr
- **Inhouse Schulungen:** Massgeschneiderte Lösungen
- **Events:** Face to Face Trends erfahren und netzwerken
- **Bewerben:** Werben Sie mit Ihrer Firma auf unserem Portal



Wir sind für Sie da!

Swiss Cleanroom Concept GmbH

info@swisscleanroomconcept.ch

www.swisscleanroomconcept.ch

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Industrie 4.0: Chancen, Herausforderungen und Grenzen

Future Pharma Fab

M. Eng. Ute Wittmann, Head of Section Qualification and Validation, M+W Central Europe GmbH, Allschwil BL; Dr. Stefan Kappeler, Senior Project Manager Compliance & Validation, M+W Central Europe GmbH, Allschwil BL

Mit Industrie 4.0 werden intelligente, vernetzte Systeme in die industrielle Produktion eingeführt. Kostengünstige, robuste Sensoren, effiziente Mikroprozessoren und leistungsfähige Protokolle zum Datenaustausch ermöglichen intelligente Anlageelemente. Diese können eigene Entscheidungen treffen, im Verbund kommunizieren, sowie Prozesse optimieren. Sie überwachen ihre eigene Funktionsfähigkeit und helfen die Ausschussquote zu reduzieren. Der Trend hat bereits deutliche Auswirkungen auf diverse industrielle Wertschöpfungsketten, in denen die M+W Gruppe aktiv ist, und das Potential, auch die pharmazeutische Produktion in den nächsten Jahren grundlegend neu zu gestalten.

Der hohe Automatisierungsgrad heutiger pharmazeutischer Anlagen basiert auf Prozessleitsystemen, die auf der Grundlage einer klar definierten Prozessführung die Signale der Instrumentierung verarbeiten, vorgegebene nächste Schritte einleiten und an kritischen Stellen durch lokale Steuer- und Regeleinheiten ergänzt werden. Diese Architektur ist validierbar gemäss den aktuellen GAMP® 5 Richtlinien

der ISPE und darauf basierende Computersystemvalidierungen sind von Behörden und Auftraggebern allgemein akzeptiert. Welche Chancen, Herausforderungen und Grenzen sind beim Einsatz von Industrie 4.0 in der pharmazeutischen Produktion zu erwarten?

Leistungsfähigere und robustere Sensoren, Mikroprozessoren und Kommunikationsprotokolle erlauben es zunehmend, die Prozesssteuerung in einzelne lernfähige Anlageteile, sogenannte cyber-physische Elemente, zu integrieren, die in Echtzeit miteinander kommunizieren können. Dadurch lassen sich Produktionsprozesse flexibler und ausfallsicherer gestalten.

Treiber dieser Entwicklung ist der digitale Umbruch von Gesellschaft und Wirtschaft. Radikal neue Konzepte, wie z. B. das Internet der Dinge, Informationsspeicherung in der Cloud, Grid Computing, virtuelle Realität und elektronische Währungen werden getestet und etabliert. Die Pharmaindustrie als stark regulierter Sektor wird die Erfahrungen anderer Branchen bei der Umsetzung tendenziell abwarten, sollte die neuen Möglichkeiten jedoch schon frühzeitig einschätzen und sich auf ihren Einsatz vorbereiten.

Wo kann die Industrie 4.0 in der pharmazeutischen Produktion Fuss fassen, um Fortschritte in Produktivität, Arbeitssicherheit und Produktqualität zu erreichen? Was bedeutet dies für die Unternehmen? Inwieweit müssen Richtlinien überarbeitet werden? Wir möchten im Folgenden wesentliche Elemente der Industrie 4.0 betrachten und im Hinblick auf mögliche Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie frühzeitig erste Massnahmen anregen.

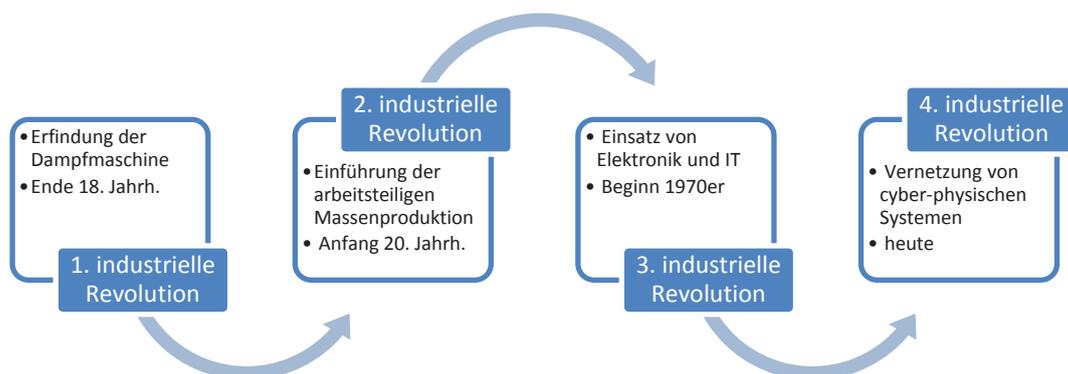


Abbildung 1: Geschichtlicher Hintergrund der industriellen Revolution

Cyber-physische Elemente CPE – Technologische Bausteine der Industrie 4.0

Bei cyber-physischen Elementen handelt es sich um kleinste computerisierte Einheiten, welche durch interne Sensoren, Prozessoren und Aktoren autonome Entscheidungen treffen, ausführen und über Netzwerke kommunizieren können, z. B. mit weiteren CPEs. Mittels standardisierten Protokollen kann diese Kommunikation auch standortübergreifend stattfinden und ermöglicht eine neue Dimension des Informationsaustauschs in Echtzeit. Bisher hierarchisch gesteuerte Produktionsprozesse wandeln sich auf diese Weise in dezentral durch Schwarmintelligenz gesteuerte Prozesse (siehe Abb. 3).

Dank CPEs und Echtzeitkommunikation kann die horizontale und vertikale Flexibilität der Produktionsprozesse gesteigert werden. Produktvarianten werden mit wesentlich geringerem Aufwand produziert. Rüstzeiten werden durch selbständig optimierte Prozesse minimiert, Prozesskonfigurationen werden selbsttätig erstellt und minimieren die Fehlerrate. Kerndaten aus Prozess und Logistik sind im System über den gesamten Lebenszyklus der Anlage verfügbar

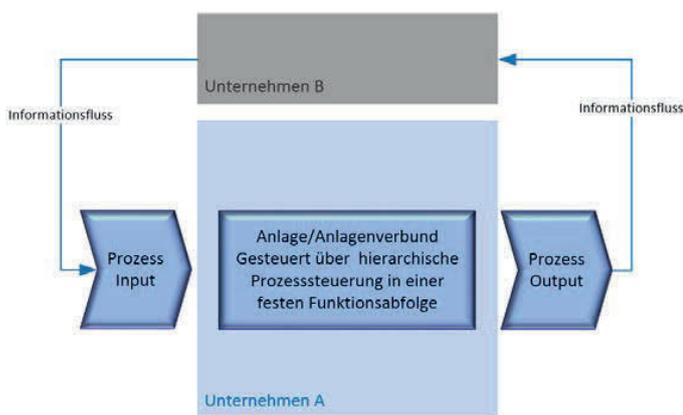


Abbildung 2: Informationskommunikation innerhalb von Unternehmen – aktueller Stand

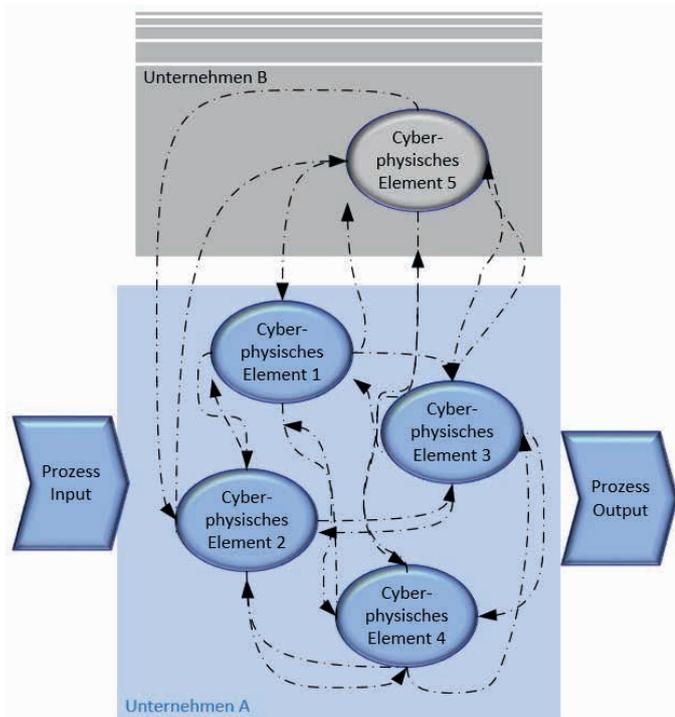


Abbildung 3: Informationskommunikation in der «Smart Factory»

und ermöglichen eine Optimierung hinsichtlich Zeit, Ressourcen, Kosten und Qualität. Ausserdem kann die Prozessoptimierung während der Entwicklung im Detail nachvollzogen und auf ähnliche Prozesse übertragen werden, wodurch Entwicklungszeiten verkürzt werden und die Nachvollziehbarkeit und Vergleichbarkeit erhöht wird.

Geräteseitig ist eine weitere Zunahme der Automatisierung und Robotertechnik zu erwarten. Ferner müssen elementare Prozessschritte sinnvoll standardisiert und modularisiert werden, um eine flexible und autonome Vernetzung aller Elemente zu ermöglichen.

Pharma 4.0

GMP-Produktionsanlagen verfügen bereits heute über einen hohen Grad an Modularität und Standardisierung. Mobile Produktionskesel und Filtrationseinheiten werden beispielsweise so ausgelegt und instrumentiert, dass sie für unterschiedliche Prozesse eingesetzt werden können. Gleichzeitig sind die Schnittstellen unterschiedlicher Versorgungs- oder Produktionsperipherien standardisiert.

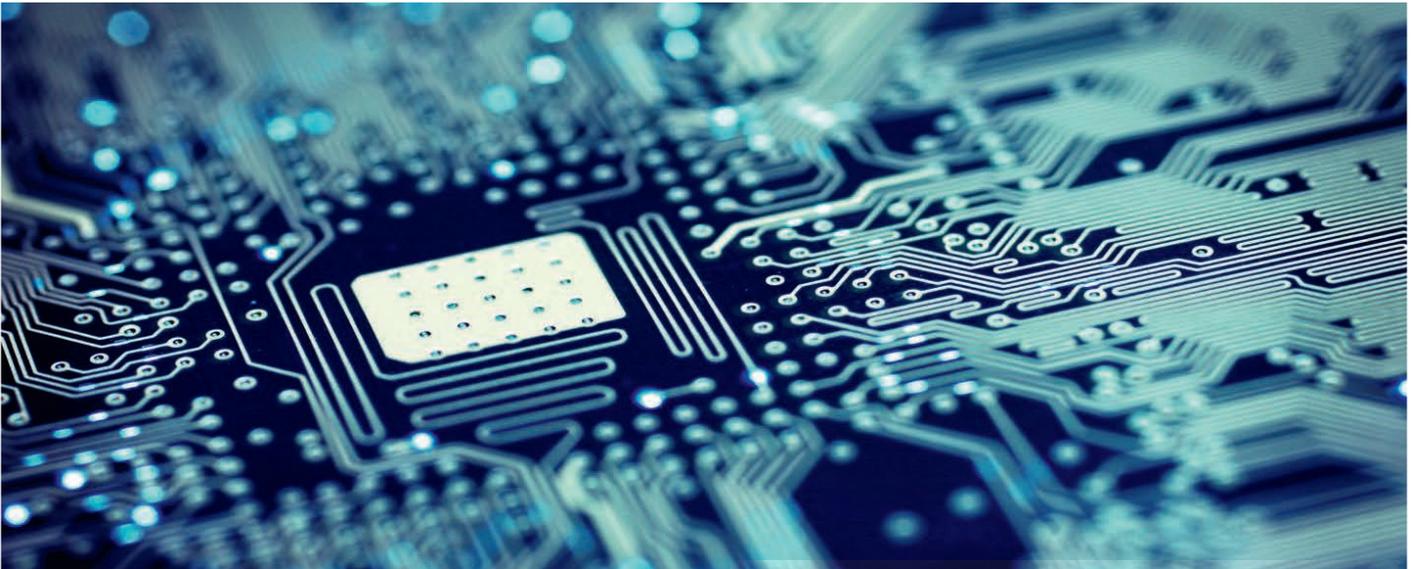
Grundlegend neu ist hingegen die Validierung von Prozessen, bei denen Arbeitsschritte eigenständig durch CPEs durchgeführt werden. Man kann sich vorstellen, dass z. B. eine Ventilgruppe ihre eigene Taktung mit Hilfe der Umgebungsdaten optimiert. In der GMP-Umgebung müsste ein solcher Vorgang jedoch analysiert und in einem CAPA-System erfasst werden können.

Ein zunehmender Trend sind mobile Applikationen, die Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten in der Anlage unterstützen. Hier ist zu beobachten, dass solche Apps zunehmend mit Daten versorgt werden, die direkt aus dem System kommen. Die fortschreitende Standardisierung und Vernetzung der technischen Informationen zwischen Lieferanten, Planern und Betreibern ermöglicht es, dass Geräteinformationen des Lieferanten direkt in Engineering- und Wartungstools einfließen und der Betrieb eines Geräts direkt vom Lieferanten überprüft werden kann. Auf diese Weise können Auslegungs- und Betriebsfehler weiter reduziert werden.

Vorteile, Chancen und Risiken

Ein wesentlicher Aspekt der Industrie 4.0 ist die ständige und umfassende Verfügbarkeit der gewonnenen Daten. Während in einem aktuellen PAT-System die relevanten Mess- und Analysedaten zentral verarbeitet und zur Prozesssteuerung eingesetzt werden, kann in Zukunft die Informationsbeschaffung bis zu den einzelnen Anlagenteilen vertieft und über die gesamte Wertschöpfungskette vernetzt werden. Die grösste Herausforderung ist die sinnvolle Datenverarbeitung, -reduktion und -präsentation. Findet man hier umsetzbare Lösungen, bieten sich enorme Chancen bezüglich optimierter Prozessführung, korrigierender Eingriffen in den laufenden Prozess und Sicherstellung der kontinuierlichen Produktqualität. Weitere Chancen ergeben sich bei der Nachvollziehbarkeit des gesamten Produktionsprozesses und neuen Möglichkeiten, die Dokumentation manipulationssicher zu gestalten. Die Integration solcher Systeme in die Produkt- und Prozessentwicklung erlaubt ein vertieftes Prozessverständnis. Die gewonnenen Daten stehen später zur Etablierung und Dokumentation des Design Space (Parameterraum eines Prozesses) zur Verfügung.

In der Produktion führt der Trend zu vertikal desintegrierten Produktionsketten einerseits und ständig komplexeren Zwischenprodukten und Wirkstoffen andererseits zu Informationslücken bezüglich der Einsatzstoffe im nachgelagerten Produktionsprozess, da es nicht mehr möglich ist, alle relevanten Daten aus dem gesamten Produktionsprozess in die Freigabedokumentation aufzunehmen.



Diese Informationslücken müssen als Variablen in den nachfolgenden Prozessschritten berücksichtigt werden. Oftmals werden zusätzliche Analysen, z. B. beim Wareneingang, notwendig. Hier könnten standardisierte Herstellprotokolle, die alle relevanten Messdaten aufbereiten, in der Cloud abspeichern und so dem nachgelagerten Prozess übergeben, die Nachvollziehbarkeit des Gesamtprozesses verbessern und zur Prozessoptimierung nützlich sein. Denkbar wäre ein integriertes Herstellprotokoll inklusive der Daten aus Herstellung, Lagerung und Transport der Rohmaterialien und Zwischenprodukte.

Offensichtliche Chancen im Pharmabereich bieten CPEs in Produktionsumgebungen, bei denen Produkt- und Arbeitsschutz schwierig zu vereinbaren sind, z. B. bei der manuellen Verarbeitung von toxischen Chemikalien, hochpotenten Wirkstoffen oder sterilen Produkten. Hier könnten Aufgaben übernommen werden, die bisher für die Automatisierung zu komplex waren. Damit würden Mitarbeiter entlastet und Produktionsrisiken vermieden.

Neue Risikofaktoren sind, aufgrund ihrer Autonomie ähnlich wie beim menschlichen Mitarbeiter, unbemerkte Fehlmanipulationen der CPEs. Die ausreichende Qualifizierung und die Validierung sich selbst optimierender Abläufe werden die grösste Herausforderung in diesem Bereich sein. Schon frühzeitig sollten hier Technikfolgeabschätzungen stattfinden und Standards etabliert werden. Bereits in der Planungsphase einer Anlage müssen die Freiheitsgrade und die Schnittstellen der CPEs im Produktionsprozess eindeutig definiert werden.

Die Verfügbarkeit von günstiger Sensor- und Chiptechnologie bietet ausserdem Chancen zur Erhöhung der Produktesicherheit. Bereits heute werden Systeme eingesetzt, die das Haltbarkeitsdatum überprüfen und Verwechslungen bei der Verwendung vermeiden helfen, sowie die Echtheit des Produkts sicherstellen. In Zukunft werden sich hier weitere Möglichkeiten bezüglich der Verhinderung von Produktfälschungen, der Organisation von Chargenrückrufen, dem Management von Beanstandungen und der Durchführung von Langzeitstudien eröffnen.

Regulatorische Situation

Selbstlernende Software stellt mit Sicherheit eine neue GAMP-Kategorie dar. Ihre abschliessende Validierung wird auf klassische Weise, d.h. mittels Risikoanalysen, Blackbox-Tests usw. nicht mehr möglich sein. Ein alternativer Lösungsansatz für die Validierung intelligenter Systeme könnte eine Vorgehensweise analog zur Mitar-



Abbildung 4: Erläuterung einer Block Chain

beiterschulung im GMP-Betrieb sein. Eine CPE Schulung könnte auf bereits vorhandenen Fähigkeiten aufbauen, neue Abläufe würden angelernt und wenn nötig geprüft. Rückmeldungen müssten protokolliert und klare Befugnisse und Grenzen für die CEPs definiert werden. Das intelligente System würde so als autonomes, nur beschränkt fassbares Element betrachtet, das anhand seiner Fähigkeiten für bestimmte Aufgaben trainiert werden kann und in klar definierten Grenzen Aufgaben übernehmen darf.

Die Dokumentation der Prozessschritte, die durch dezentrale, selbstlernende Systeme ausgeführt werden, muss ebenso exakt und manipulationssicher im elektronischen Herstellprotokoll erfolgen, wie jede andere. Im Mittelpunkt hierbei steht die Herausforderung einer sinnvollen Reduktion der enormen Datenmenge, die in einem Produktionsprozess aufgezeichnet wird. Im Vergleich zur herkömmlichen, elektronischen Dokumentation sind der Einfluss der dezentralen Organisation und die gegenseitige Beeinflussung der vernetzten Systeme eine weitere Herausforderung. Hier könnte die Blockchain-Technologie eine neue Möglichkeit der manipulationssicheren, dezentralen Aufzeichnung bieten. Ist eine solche Aufzeichnung über die gesamte Wertschöpfungskette möglich, kann dies die Chance einer durchgehenden Just-in-Time Produktion auch im pharmazeutischen Bereich sein. Analog zur Just-in-Time Produktion lassen sich anfallende Instandhaltungs- und Wartungsaktivitäten der CPEs aufgrund der höheren Flexibilität und der präziseren Rückmeldungen besser in die Produktionsabläufe einplanen.

Neben den Fragen, die die Industrie 4.0 allgemein betreffen, z. B. der vertragsrechtlichen Situation autonom agierender Systeme, Haftungs- und Datenschutzfragen, stellen sich im GMP-Bereich weitere Fragen bezüglich Anwendbarkeit der aktuellen Richtlinien und Empfehlungen. Hier sind Initiativen nötig, die die technologischen Neuerungen schon frühzeitig in Arbeitsgruppen aufgreifen, bewerten und Lösungsvorschläge erarbeiten.

Zu erwarten sind insbesondere Anpassungen in den Richtlinien zur Computersystem-Validierung mit der Einbindung von künstlicher Intelligenz und CPEs in Produktionsprozesse. Hier müssen bestehende Vorgaben angepasst und eventuell neue Vorgaben erstellt werden. Aus unserer Sicht wichtig ist die Definition normierter,

offener Standards und Protokolle, die Lock-in-Effekte vermeiden helfen und die Systeme für Betreiber und Auditoren transparent machen.

Ausblick – (R)Evolution 4.0?

Die Industrie 4.0 bietet Potential zur Prozessoptimierung und Risikominimierung in der pharmazeutischen Produktion. In weniger stark regulierten Bereichen wird die Umstellung auf vernetzte, durch CPE unterstützte Anlagen bis etwa 2025 erwartet. Jedoch wird sich die Smart Factory wahrscheinlich in ersten, kleinen Pilotprojekten bewähren müssen. Aus den gesammelten Erfahrungen sind standardisierte Kommunikationsschnittstellen zu entwickeln, welche die Etablierung autonomer und valider Produktionsprozesse erlauben. Die neuen Möglichkeiten müssen zuvor jedoch in den industriellen Standards und regulatorischen Richtlinien betrachtet werden. Von daher ist in Pharma 4.0 eher eine evolutive Anpassung als eine disruptive Veränderung der Rahmenbedingungen zu erwarten. Pharma 4.0 stellt auch eine Herausforderung für die Anlagenqualifizierung dar, insbesondere was die Definition der Systemgrenzen und die Funktionsqualifizierung im Bereich der Anlagenautomatisierung betrifft. Benötigt wird eine vereinheitlichte Vorgehensweise, die es erlaubt zu erkennen, ob ein System bereits Fähigkeiten verwendet die man als «intelligent» klassifizieren würde oder nicht.

Fazit, Zusammenfassung

Die neuen technologischen Möglichkeiten der Datenerfassung und -verarbeitung, die unter dem Stichwort Industrie 4.0 zusammengefasst werden, verändern die Logik der industriellen Produktion und werden zunehmend auch im Pharmabereich Einzug finden. Eine Schranke bieten in diesem Bereich regulatorische Standards und Richtlinien, die auf der Basis der Industrie 3.0 erstellt wurden und nun im Sinne weiterer Verbesserung der Produktionsprozesse überdacht werden müssen. Neben potentiellen Risiken einer schlechten Umsetzung bieten sich hier auch grosse Chancen bezüglich Prozessoptimierung und Qualitätssicherung.

Die M+W Gruppe arbeitet als internationaler Anlagenbauer für Semicon, Automotive, Batteries und Photovoltaik mit eigenen Spezialisten bereits intensiv an der Umsetzung der Industrie 4.0. Aufgrund der vorhandenen Erfahrung können entsprechende Konzepte rasch und erfolgreich im Pharmabereich eingeführt werden.

Die Autoren



Ute Wittmann
Head of Section Qualification and Validation

Studierte Pharmatechnik (Hochschule Sigmaringen, B.Sc.) und Wirtschaftsingenieurwesen (AKAD University Stuttgart, M.Eng.). Seit 2012 bei der M+W Central Europe GmbH angestellt. Erfahrungen mit Projekten unterschiedlichster Engineeringstufen in der pharmazeutischen und biopharmazeutischen Industrie. Leitet heute die Qualifizierungsgruppe der M+W Niederlassung in Allschwil.



Dr. Stefan Kappeler
Senior Project Manager Compliance & Validation

Studium der Biologie an der ETH Zürich. Promotion im Bereich Lebensmittelbiotechnologie. Diverse Tätigkeiten in der Pharma- und Lebensmittelindustrie, u.a. in F&E, Planung, Produktion und Qualität. Seit 2015 in der Schweizer Niederlassung der M+W Central Europe tätig als GMP Consultant.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Niederlassung Schweiz
Gewerbstrasse 12
4123 Allschwil BL

Tel. +41 61 486 98 10
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

M. Eng. Ute Wittmann
Tel. +41 61 486 98 29

Dr. Stefan Kappeler
Tel. +41 61 486 98 10

Referenzen

<http://www.industrie2025.ch/>
<http://www.plattform-i40.de>

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Future Bio-manufacturing Facilities: Perception and Reality

A Perspective on Trends and Visions

Dr. David Estapé, Technology Manager Life Sciences, M+W Central Europe GmbH, Stuttgart (D)

Biopharma production facilities are evolving: Smaller, simpler designs are faster to implement and update, leading to lower costs. While there is a certain amount of resistance to such modern concepts, there is clearly a demand for a new approach. Meanwhile large scale facilities are again in vogue.

A revolution in biopharmaceutical production facilities design is not to be expected. Instead, companies should look to a more continuous evolution through trial and error. The engineering pipeline is full of untested ideas and concepts that need to be proven and, more importantly, accepted by the industry and regulatory bodies. But clear business needs like cost reduction, new markets and global presence are the driving forces behind a reshape of biopharma production and, consequently, facility design.

Evolving Vision

Flexibility is the word that best describes the ultimate vision. An adaptable facility should be one that is available whenever needed; is deployed at the most convenient location; will secure market supply and adapt to product demand; will allow the setting-up of any production processes and continue to operate at the highest efficiency; and, of course, is compliant with Good Manufacturing Practice (GMP) principles. It should also respond to today's sustainability and environmental requirements.

Facilities have always been flexible – multi-purpose, for example – but have, until recently, followed a different approach: designed and built with long-term utilisation in mind. However, in the modern business world, «long-term» is reduced to just a few years, characterised by fast, continuous changes and uncertainties. Now, to adapt to this new environment, facilities must be more agile and responsive.

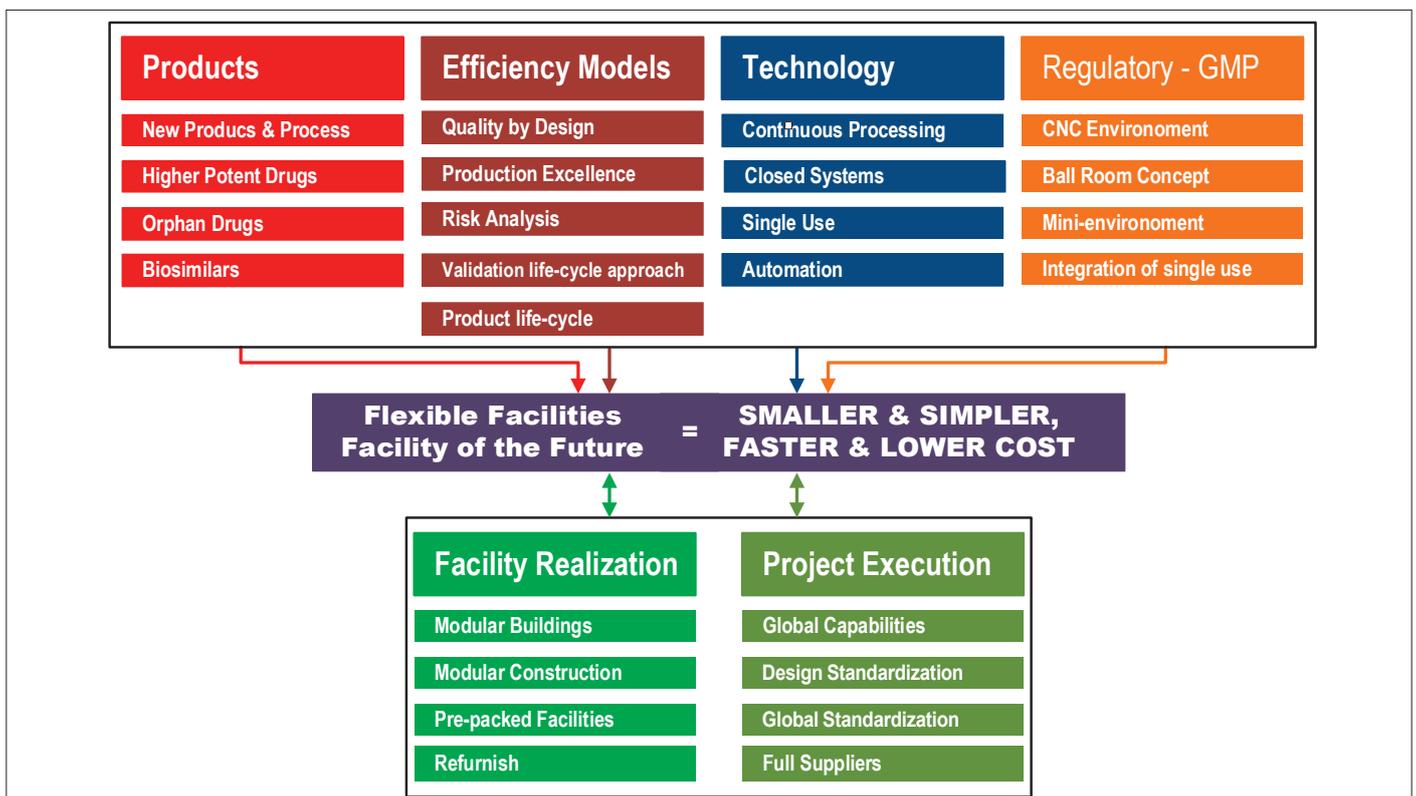


Figure 1: Factors that facilitate efficient, smaller, simpler, faster and at lower cost facilities.

The Author



Dr. David Estapé
Technology Manager Life Sciences

David Estapé has over 19 years international experience in facility design and GMP consulting within the biotech, vaccine and blood plasma pharmaceutical sectors. He has been involved in over 40 front-end projects for start-ups to lead pharmaceutical companies in different continents.

David Estapé is currently Technology Manager for Life Sciences in the M+W Group based in Stuttgart, Germany. His global function at a corporate level puts the attention on gathering overall manufacturing knowledge, in special on new technology trends and regulatory requirements, and looks into the strategic developments worldwide.

It is expected that production excellence principles, focused on the added value stream, can alter production organisation to minimise waste – also referred to as «muda» – within a manufacturing process, such as stocks of raw materials, buffer and media, intermediates or final product, or moving non-value steps out of the main production flow – for instance, cleaning-in-place (CIP) and sterilisation-in-place (SIP).

Batch Size

The size of a facility is directly related to its production capacity. If a facility is smaller, then its capacity or the amount of product demand should also fall. Industry estimates show that the number of new blockbusters has decreased in contrast to the recent success of new orphan drugs and antibody drug conjugates, and that many companies also have a developing interest in biosimilars. In all of these cases, a smaller capacity should satisfy production demand.

The contrary is also true. Greater product titres and downstream throughput require a smaller batch size, while maintaining a high production capacity.

In parallel, following production excellence principles, there may be a shift from volumetric production to production intensification. In other words, rather than producing the yearly quota in large bioreactors in just a few batches or building up large inventories of product, the industry may turn to reducing batch size and adjusting production to match just-in-time demand. Moreover, the introduction of continuous processing should also lead to a decrease in the number and size of production equipment (1).

Simpler Facilities

A smaller batch size brings smaller production equipment, which in turn translates into mobility. Large, fixed equipment that requires having the building designed around it should be replaced by small, mobile equipment that can be rolled into almost any large space. The implementation of single-use equipment can further minimise the number of utilities – CIP supply and return lines, or steam and condensate lines for SIP, for example. It is, then, unsurprising to hear that unused industrial buildings are increasingly being retro-fitted into biopharma production facilities.

Quite apart from removing non-value steps from the production floor, single-use equipment is non-fixed and mobile, so can be easily relocated. This allows for easy reconfiguration of processes, or even the replacement of the machinery. With lowering investment costs and the need for constant development, equipment should support the upgrade of production trains to the latest technology.

The implementation of closed systems represents one of the biggest visual changes to the production floor. If products are not exposed to the immediate room environment, there should be no concerns regarding contamination or cross-contamination within the atmosphere. With a robust risk assessment in place to validate this, it should be possible to move production outside the cleanrooms – for example, in controlled non-classified (CNC) spaces – and unify products in one single production hall, also known as the «ballroom».

Faster at a Lower Cost

If facilities are becoming smaller and simpler, it is expected that their deployment will be faster and at a lower cost. Without a large control area or major heating, ventilating and air-conditioning in-

The list of technology elements that contribute towards increased flexibility is long (see Figure 1, page 20). It encompasses product demand to new GMP approaches, through to continuous processing and the deployment of manufacturing excellence principles on the production floor – each element representing a potential change. However, independently, these adjustments may not be as powerful as when they are combined.

Efficient Processes

In the past, the pharmaceutical industry – being regulated and protected from strong competition – had accepted the necessity of basing production on processes that would remain unchanged throughout their entire lifecycle, regardless of their weaknesses; reproducibility was identified as the essential element to preserving product quality and safety.

Now, with increasing competition and price pressure, there is a need to introduce efficiency tools to enhance new approaches throughout the entire product lifecycle. These can begin with the submission of a new application following Quality by Design (QbD) principles – design space concepts, for example – that could later translate into a different product control strategy, approval of process changes, or the criteria applied for product release.

A risk-based approach should open the door to new methods or solutions, as long as it can demonstrate that the process will not bring additional risk to the product and, ultimately, the patient. For instance, it should be possible to challenge cleanroom classification or area segregation on the production floor.

stallation, and with minimum utilities, facilities will not require long design phases or large engineering teams. The primary focus can then move to the construction phase, in order to guarantee a fast and economic realisation on a global basis. For this reason, modularity is coming to the fore, and engineering construction companies are well-positioned to implement these facilities worldwide to a consistent standard and identical quality.

In light of this, it is unsurprising that pre-packaged modules – like KUBio from GE Healthcare or PODs from G-CON Manufacturing – are on the market. Here, the facility becomes a product in itself and is offered directly by the equipment supplier, providing a complete solution from one source. However, the challenge is to construct such a facility in less than 15-18 months, while requiring an investment of under \$ 30 million.



Figure 2: Rendering of a pre-packaged modular facility (KUBio by GE Healthcare)

Current View

Even if production is not the largest factor in determining the final product price, the efforts necessary to shape a new biopharma facility are huge. Ultimately, the facility should not be an obstacle to in-time product delivery to the evolving global market.

With such huge resources being expended, the results must prove successful. Manufacturing excellence is more applicable on the production floor, but it is not clear if QbD provides the expected benefits at a reasonable price (2, 3). As closed systems are not a new concept, their potential is well-described, promoted and, at present, being applied (4-8). However, this approach still generates strong controversy and discussion – particularly with regard to the ballroom concept – and alternatives are being put forward (9).

In the end, the imperative need to prove that a scientific approach and modern tools are equal to, if not better than, past practices will remain the biggest hurdle. But even with this overall resistance, biopharma production facilities are undeniably undergoing a transformation. As a result, the first KUBio will soon be reality for JHL Biotech in China (<http://kubio.campaignhosting.se/>)

Today

While extensive debates on biotech facility of the future took place, the industry has turned to ensure the manufacturing capacity for a robust market growth for biologics and at the same time rethinks their supply chain strategies (10). Today is expected that over US\$ 10 billion will be invested in new facilities between 2015 and 2020, mainly in Europe and Asia. An important number of investments have already been announced (see Table 1). Nonetheless they just represent a partial view of all on-going projects. More surprising is that the majority of the new capacity is concentrated in large-scale facilities favoring production in stainless steel equipment.

REFERENCES

1. Warikoo V et al, Integrated continuous production of recombinant therapeutic proteins, *Biotechnology and Bioengineering* 109(12): pp3, 018-3,029, 2012
2. Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Expanding a vision of empowerment and operational excellence, Supplement to *Pharmaceutical Engineering*: pp42-46, June 2014
3. Elliott P, Billingham S, Bi J and Zhang H, Quality by Design for biopharmaceuticals: A historical review and guide for implementation, *Pharm Bioprocess* 1(1): pp105-122, 2013
4. International Society for Pharmaceutical Engineering, *Biopharmaceutical Manufacturing Facilities Baseline® Guide*, First edition, Volume 6, 2004
5. International Society for Pharmaceutical Engineering, *Biopharmaceuticals Baseline® Guide*, Second edition, Volume 6, 2013
6. Chalk S et al, New challenges to the cleanroom paradigm for multi-product facilities, *BioPharm International*: pp38-47, 2013
7. Chalk S et al, Challenging the cleanroom paradigm for biopharmaceutical manufacturing of bulk drug substances, *BioPharm International* 24(7): pp44-60, 2011
8. Grifols Therapeutics Inc, Taking bioscience into the 21st century, Supplement to *Pharmaceutical Engineering*: pp20-26, June 2014
9. Wolton DA and Rayner A, Lessons learned in the ballroom, *Pharmaceutical Engineering* 34(4): pp32-36, July/August 2014
10. Andrew D. Skibo, Assessing and Planning for Biologics Supply Chain Risk, *Pharmaceutical Engineering*: pp13-17, August, 2015

Tables

Table 1. Recent major investment announced for biopharmaceutical production facilities.

Company	Country	Investment
Alexion	Ireland	€ 450 million
Astra Zeneca	Sweden	\$US 285 million
Biogen Idec	Switzerland	\$US 1.1 billion
BMS	Ireland	\$US 900 million
Boehringer Ingelheim	Austria	€ 500 million
CSL	Switzerland	\$US 500 million
Regeneron	Ireland	\$ 350 million
Samsung	South Korea	€ 640 million
Sanofi / Shanta Biologics	India	€ 62 million

Contact

M+W Central Europe GmbH – A company of the M+W Group
 Lotterbergstrasse 30
 70499 Stuttgart, Deutschland

david.estape@mwgroup.net
 www.ce.mwgroup.net

Dr. David Estapé
 Tel. +49 711 8804 2843

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Anwendernutzen aus kurzen Projektlaufzeiten

Kurze Projektlaufzeiten ermöglichen einen früheren Produktionsstart bei Neubauten und bei Modernisierungen von Pharmabetrieben

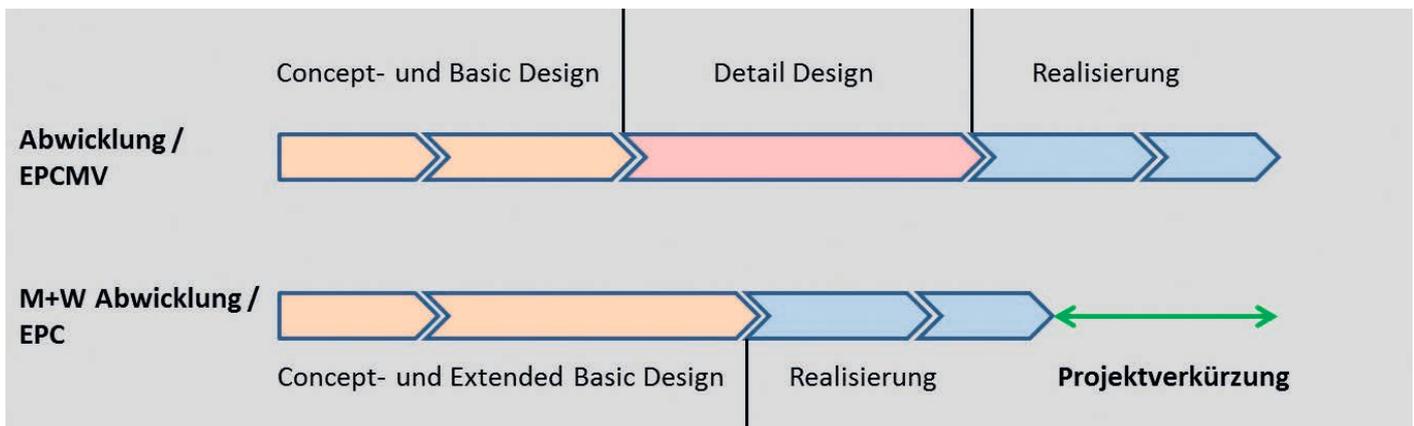
Pedro Batista, Senior Projektleiter, M+W Central Europe GmbH, Allschwil BL

Bauprojekte der Pharmaindustrie unterliegen aus gutem Grund zahlreichen nationalen und internationalen Vorgaben, aber auch lokalen Wünschen bezüglich Anpassung neuer oder modernisierter Gebäude an örtliche Gegebenheiten. Das führt in der Regel zu ausgedehnten Planungs- und Realisierungsphasen mit komplexem Abstimmungsbedarf. Andererseits fordern die Betreiber zunehmend verkürzte Projektabläufe, da ein schneller Produktionsstart oder kurzer Betriebsunterbruch die Wirtschaftlichkeit des Unternehmens wesentlich beeinflusst. Dieser Marktforderung folgend setzt M+W Central Europe GmbH eine alternative Abwicklungsmethode (vom Concept Design über ein Extended Basic Design direkt zur Realisierung) mit dem Ziel einer massiv verkürzten Projektlaufzeit zunehmend erfolgreich ein.

«Schneller als andere am Markt sein» gilt in vielen Industriebranchen als Grundlage eines jeden Geschäftserfolges; so auch in der Pharmaindustrie, die angesichts der hohen gesellschaftlichen Bedeutung des Gesundheitswesens zu immer kürzeren Innovationszyklen gezwungen ist. Speziell für mittelständische Unternehmen ist dieses «Time to Market» (die Zeitspanne zwischen Produktidee und Markteinführung) ein Mittel, sich gegen die Marktmacht der Großunternehmen zu behaupten. Allerdings reicht dafür eine motivierte und qualifizierte Entwicklungsmannschaft allein nicht aus! Das Unternehmen muss auch die Voraussetzungen für eine qualifizierte und kosteneffiziente Produktion des neuen Produktes schaffen! Das bedeutet die Erstellung einer entsprechenden Gebäudetechnik als Neu- oder Umbau, die Beschaffung eines geeigneten Maschinenparks, die Entwicklung sicherer Produktionsprozesse und nicht zuletzt die Durchführung aufwändiger Dokumentations- und Genehmigungsverfahren. Bei diesen Aufgaben kommen kleine und mittlere Unternehmen oft an ihre Grenzen, da ihnen sowohl die Kapazität als auch die Erfahrung für derartige Projekte fehlt.

Verkürzte Projektlaufzeit durch enge Partnerschaft

Die Lösung für das aufgezeigte Problem ist die partnerschaftliche Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Anlagenbauer, der eine



Projektverkürzung durch das M+W-Abwicklungsmodell

komplette Leistungskette von der Planung bis zum Bau bzw. Umbau von Gebäuden und Prozessanlagen und deren Qualifizierung anbietet. Ein Beispiel hierfür ist die M+W Central Europe GmbH, die in Kenntnis der «Time to Market»-Bedeutung unter Nutzung ihrer langjähriger Erfahrungen eine alternative Abwicklungsmethode für deutlich verkürzte Projektlaufzeiten bei Neu- und Umbauten erfolgreich einsetzt. Da die Bauzeit an den Gebäuden selbst meist nur sehr begrenzte Zeitreserven aufweist, ist eine Verkürzung der Projektlaufzeit nur durch Parallelschaltung von Planungsschritten unter Einbeziehung der Erfahrungen des ausführenden Unternehmens möglich. Das wird bei dem M+W-Planungskonzept durch direkten Übergang von einem erweiterten Basic Design in die Realisierung erreicht, unter Verzicht auf die Projektphasen Detail Design bzw. dessen Integration in die Ausführung (Bild), jedoch ohne Einbuße an Leistungsumfang und Qualität. Die so erzielte Projektverkürzung kann 25–30% der konventionellen Abwicklung betragen und kommt voll einem vorgezogenen Produktionsstart zu Gute.

Planung

Konzeptentwicklung (Concept Design, CD)

In einer ersten Planungsphase werden Grundlagen und Lösungen in einem «Concept Design» (CD) in enger Zusammenarbeit mit dem Kunden erarbeitet. Das betrifft in erster Linie das GMP-konforme Layout der Gebäude und Räume sowie deren technischer Ausrüstung als Voraussetzung für einen GMP-gerechten Betrieb als Pharmaproduktionsstätte unter Beachtung der regulatorischen Vorgaben. Das gilt sowohl für Neubauten als auch – bei Erweiterungen oder Umbauten – für eine optimale Verbindung der bestehenden Infrastruktur mit neu errichteten Gebäudeteilen. Hohe Bedeutung haben hierbei die Festlegungen, die bei Umbauten eine möglichst kurze Unterbrechung laufender Produktionsabläufe sicherstellen sollen. Weitere Themen des CD sind

- GMP gerechte Integration von Prozessequipment
- Ermittlung von Material- und Personalflüssen
- Erstellung versorgungstechnischer Konzepte (HLKS, Elektro, MSR, Reinmedien etc.)
- Festlegung umweltrelevanter Maßnahmen
- Erfüllung architektonischer Vorgaben, oft in Zusammenarbeit mit einem örtlichen Architekturbüro.
- Erstellung von Unterlagen für Baugenehmigungen
- Terminpläne für das Gesamtprojekt

Am Schluss des Concept Design stehen erste Kostenabschätzungen als Grundlage für die Weiterführung des Projektes sowie ein Angebot des Planungsunternehmens für das nachfolgende Basic- oder Extended Basic Design je nach Vertragsgestaltung.

Extended Basic Design

Ein sorgfältig durchgeführtes Concept Design schafft beste Voraussetzungen für eine zügige Weiterarbeit und Abkürzung der Projektlaufzeit durch die Verfügbarkeit aller projektrelevanten Daten. Eine besonders große Zeiteinsparung entsteht, wenn das jetzt anschließende «Extended Basic Design» vom gleichen Partnerunternehmen vorgenommen wird, da es hier um eine detaillierte Weiterplanung der im CD vorgeplanten Elemente geht. Das betrifft den Maschinenpark für die Produktion ebenso wie den Innenausbau einschließlich z.B. der Reinraumtechnik, aber auch Einzelheiten der Elektro- und Gebäudeleittechnik sowie die Ausgestaltung der Räume mit Böden, Wänden und Decken. Auch die architektonische Ausführung wird oft noch detaillierter ausgearbeitet. Am Ende steht eine funktionale Baubeschreibung aller Gewerke einschliesslich detaillierter Termine, Spezifikation der gesamten Prozesseinrichtungen sowie ein Angebot des Generalunternehmers auf Basis eines der üblichen (Festpreis) oder auch neueren Vertragsmodelle (Open book oder GmaxP).



ISO 7 – Analyselabor

Realisierung

Verschiedene Vertragsmodelle zur Wahl

Der Ablauf der Realisierungsphase ist von der Art des vereinbarten Vertragsmodells abhängig. M+W als Generalunternehmer bietet seinen Kunden hierfür drei Alternativen: Neben dem «normalen» Festpreismodell stehen das Open book- und das zunehmend gefragte GmaxP-Modell zur Wahl. Beim Open book-Verfahren legt der Auftragnehmer (Dienstleister) dem Auftraggeber sämtliche

Kosten offen, wodurch Kostensenkungspotenziale und Mehrkosten sichtbar gemacht und realisiert werden können; für den Fall eines Generalunternehmers betrifft das auch dessen Vereinbarungen mit Subunternehmen. Beim GmaxP-Modell wird der vom Generalunternehmer zu erbringende Leistungsumfang fest vereinbart. Die Kosten für die Ausführungsplanung, Qualifizierung, Einkauf, Project Management, Construction Management, Enddokumentation etc. wird als Festpreis und die Installationskosten (Subunternehmerkosten) als variabler Kostenblock (Open book) definiert. Damit ist der vom Auftraggeber zu bezahlende Preis kein Festpreis sondern ein garantierter Maximalpreis. Einsparungen, z. B. aus Leistungen, die günstiger als veranschlagt vergeben werden oder durch professionelle Abwicklung realisiert werden können, teilen sich Auftraggeber und Auftragnehmer nach einem vorher festgelegten Schlüssel. Voraussetzung für das erfolgreiche Gelingen von GmaxP-Projekten ist eine partnerschaftliche Zusammenarbeit aller Beteiligten.

Projektabschluss im GmaxP-Vertragsfall

Die von M+W Central Europe GmbH Schweiz mit seinem GmaxP-Vertragsmodell in der Praxis erreichten Kosteneinsparungen basierten alle auf eigener Planung und Abwicklung, weil nur so die Verantwortung für Erreichen oder Unterschreitung des garantierten Maximalpreises realistisch wahrgenommen werden kann. M+W übernahm dabei neben der Gesamtleitung und dem kompletten Projektmanagement auch die Ausführungsplanung sowie den Einkauf aller definierten Vergabepakete. Auch die Realisierung aller Gewerke einschließlich der Erstellung der As-Built-Abschlussdokumentation lag in den Händen des Generalunternehmers; das Gleiche galt für die volle Kostenkontrolle und Übernahme der Gewährleistung für alle Bauteile und installierten Systeme. Und schließlich lag auch das Kostenrisiko bei Überschreitung des vereinbarten Maximalpreises (GmaxP) bei M+W.

Projektverkürzung

Die oben dargestellte «Generalunternehmerschaft» macht den direkten Übergang vom Extended Basic Design in die Realisierung und damit die verkürzte Projektabschluss (siehe Grafik) möglich! Zusammen mit dem GmaxP-Vertrag bietet dieses Vorgehen dem Kunden einen vielschichtigen Nutzen mit verkürztem «Time to Market» und hoher Kostensicherheit als den wichtigsten Elementen; eine weiterführende Übersicht gibt die nachstehende Tabelle. Ein «Pharmaunternehmen» ist Entwickler, Produzent und Anbieter von Pharmaprodukten und hat seine Kernkompetenzen auf diesen Fachgebieten. Aber es kann – unter Beachtung wirtschaftlicher Regeln – nicht zugleich auch Baufachmann oder Spezialist für die Errichtung leistungsfähiger Produktionslinien, Klimateinrichtungen oder Reinräumen sein! Hier ist eine Arbeitsteilung mit einem großen Generalanbieter wie M+W, der über eben diese Kompetenzen und entsprechende Fachabteilungen verfügt, die einzig sinnvolle und wirtschaftliche Lösung, ganz besonders für mittelständische Unternehmen.

Der Autor



Pedro Batista, Senior Projektleiter

Diplom-Studium Maschinenbau, Fachrichtung Verfahrenstechnik an der Ingenieursschule beider Basel IBB in Muttenz (heute FHNW). Diverse Tätigkeiten als Projekt- und Betriebsingenieur sowie Projektleiter in der Pharma- und Chemieindustrie. Seit 2011 in der Schweizer Niederlassung der M+W Central Europe GmbH, Allschwil, als Projektleiter tätig und verantwortlich für diverse Neu- und Umbauprojekte bei Kunden aus der pharmazeutischen und Medical Devices Industrie. Besitzt ein breites Wissen im Projektmanagement von Produktions- und Infrastrukturanlagen sowie deren Qualifizierung und Validierung.

integrierte Qualifizierung beginnt bereits mit den Resultaten des Concept Designs durch ein GMP-Review der Planungsunterlagen und der Definition der Qualifizierungsumfänge. Für die Ergebnisse des Extended Basic Design wird ein Validierungsmasterplan (VMP) erstellt und werden Risikoanalysen vorgenommen. Weiterhin wird die Erstellung der DQ, IQ und OQ-Dokumente durchgeführt. In der Realisierung wird Unterstützung bei FAT und SAT geleistet; IQ, OQ und PQ und die Einweisung des Betriebs- und Wartungspersonals an den Anlagen vorgenommen und schliesslich die As-Built-Dokumentation fertiggestellt. Abschließend werden die betriebsbereiten und qualifizierten Anlagen an den Kunden übergeben.

Technisches Facility Management

Zur Rentabilität einer industriellen Investition gehört neben Planung und Errichtung auch der gesicherte Betrieb der Anlagen über längere Zeiträume hinsichtlich Funktionsfähigkeit, Verfügbarkeit, Instandhaltung etc. Diese als Technisches Facility Management bezeichnete Aufgabe wird in großen Unternehmen von eigenen Abteilungen wahrgenommen. Kleinere Unternehmen geben diesen Bereich gerne in die Verantwortung erfahrener Dienstleister; eine besonders effektive Lösung ergibt sich, wenn der für Planung und Errichtung der Anlagen verantwortliche Generalunternehmer auch diese Aufgabe übernimmt. Kein anderer kennt die technischen Einzelheiten, die Anforderungen und die zu beachtenden Vorgaben besser als dieser. Auch hierfür steht die M+W Central Europe GmbH als Partner mit geschultem Personal und viel Erfahrung zur Verfügung. Die dabei verfolgten Ziele (und damit zugleich der Anwendernutzen) sind u.a. die Gewährleistung der Anlagenverfügbarkeit (Störfall-Management), transparente und möglichst niedrige Betriebs- und Bewirtschaftungskosten sowie die Einhaltung umweltrelevanter Vorgaben oder von GMP- und FDA-Regularien einschließlich der geforderten Dokumentation.

Qualifizierung

Gemäß Definition in den EU-GMP-Regularien dient die Qualifizierung zum Nachweis, dass die zur Herstellung pharmazeutischer Produkte genutzten Anlagen und deren Umfeld für den vorgesehenen Zweck geeignet sind. Die im verkürzten Projektablauf

Kundennutzen aus verkürzter Projektlaufzeit und GmaxP-Vertrag
Gestärkte Marktposition (ROI) aus spürbar verkürzter "Time to Market"
Hohe Termin- und Planungssicherheit für den Produktions(wieder)anlauf
Frühe Kostensicherheit wegen garantiertem Maximalpreis
Stark reduzierter eigener Personalaufwand für das Projekt
Nur 1 Ansprechpartner für Planung und Ausführung
Keine Schnittstellen zwischen den Gewerken
Gewährleistungsbetreuung aus einer Hand (Generalunternehmer)
Ein einziger Qualifizierungspartner (Generalunternehmer)
Mitbestimmung bei den Vergaben (Open book Verfahren)
Maximale Kosten- und Markttransparenz durch Vergabe und Verrechnung auf Basis des Open book Verfahrens
Kaum Nachträge, da Planung und Ausführung aus einer Hand
Chance auf Unterschreitung der Gesamtkosten
.....

Nutzen für Pharmaunternehmen aus verkürzter Projektlaufzeit und GmaxP-Modell



Sicherheitslabor als Raum in Raum Lösung



Gasdichte Personalschleuse

Zusammenfassung

Schnellerer Markteintritt mit neuen Produkten und der daraus resultierende wirtschaftliche Vorteil, das ist der für Pharmaunternehmen entscheidende Nutzen aus einem verkürzten Projekt- ablauf bei Neu- oder Umbauten von Gebäuden und/oder Produktionseinrichtungen. Daneben steht die Kostensicherheit: Bei Nutzung des GmaxP-Vertragsmodells wird der garantierte Maximalpreis in keinem Fall überschritten und bei Unterschreitung steht der eingesparte Betrag den Partnern zur Verfügung. Dieses Vertragsmodell fördert das Vertrauensverhältnis und eine konstruktive Zusammenarbeit zwischen beiden Partnern und wirkt zugleich als «Motivationsschub» für eine optimierte und spürbar verkürzte Projektabwicklung.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Niederlassung Schweiz
Gewerbestrasse 12
4123 Allschwil BL

Tel. +41 61 48698 10
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

Pedro Batista
Tel. +41 61 48698 14

Focused pharma engineering

NNE Pharmaplan ist ein internationales, auf Pharma Engineering spezialisiertes Unternehmen. Wir unterstützen pharmazeutische Unternehmen mit flexiblen, GMP-konformen und zukunftssicheren Lösungen, ihre Produkte auf den Markt zu bringen. Rund 2.000 Fachkräfte bieten unseren Kunden weltweit globales Wissen und bewährte Methoden.

Besuchen Sie uns auf den folgenden Veranstaltungen:

- Swiss Biotech Day, 12. April, Basel,
- Swiss Cleanroom Community Event, 14. April, Pratteln
- Powtech, 19. - 21. April, Nürnberg.

NNE Pharmaplan
Altkircherstrasse 8, 4054 Basel, T.: +41 61 307 9670
contact.ch@nnepharmaplan.com
www.nnepharmaplan.com

nne pharmaplan®

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

GMP-konforme Arzneimittelherstellung in Krankenhäusern

Von der Layoutfindung bis zur Behördenabnahme

Dr.-Ing. Berthold Förster, M+W Central Europe GmbH, Nürnberg (D)

Die Arzneimittelherstellung in Krankenhäusern, besonders auch an Universitätskliniken, wird heutzutage zunehmend so eingestuft wie die in Pharmaindustriebetrieben. Dies wird auch durch das erst kürzlich im Oktober 2015 in Kraft getretene Supplement 11.2 zur Schweizerischen Pharmakopöe untermauert. Die Pharmakopöe Helvetica 11 wird von der Swissmedic, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut, in Anlehnung an EU PIC/S herausgegeben, welches die reguläre GMP-konforme Sterilproduktion in der Schweiz beaufsichtigt. Die Bewilligung der Herstellung von sterilen Produkten, somit beispielsweise auch von Zytostatika oder von autologen Augentropfen in Spitälern, wird aber je nach Produktionsvolumen von der Swissmedic (CH-Bewilligung) oder vom Kantonsapotheker (Kantonale Bewilligung) erteilt. Je nach Arzneimittel, sei es nicht-steril, terminal-sterilisiert oder aseptisch herzustellen, sind demnach unterschiedliche Behörden zuständig bzw. zum Teil differente Regularien einzuhalten.

Zu Beginn eines Neu- oder Umbau-Projektes ist zunächst im Detail zu definieren, welches Produkt mit welchem Verfahren in welchen Mengen hergestellt werden soll. Neben der Produktion von Ernährungslösungen (kurz TPE = totale parenterale Ernährung) oder Blutprodukten etc. ist sicherlich die aseptische Herstellung von patientenindividuellen Zytostatika oder Radiopharmaka die grösste Herausforderung, da hierbei neben dem Produktschutz auch der Personenschutz betrachtet werden muss. Bei der Zytostatikaherstellung kommen beispielsweise Sicherheitswerkbänke (GMP-Klasse A mit Raumumgebung B) oder Isolatoren (GMP-Klasse A mit Raumumgebung

D) zum Einsatz. Beide Varianten haben ihre *pros* und *contras*. Eine derartige Entscheidung ist in einem Projekt elementar wichtig und muss sehr frühzeitig getroffen werden, um mit der Layoutentwicklung beginnen zu können.

Layoutentwicklung

Um ein behördenkonformes Layout zu generieren, müssen zu Beginn alle GMP- und auch alle non-GMP-Faktoren betrachtet werden, wovon die Wichtigsten in den beiden nachfolgenden Abbildungen illustriert sind.

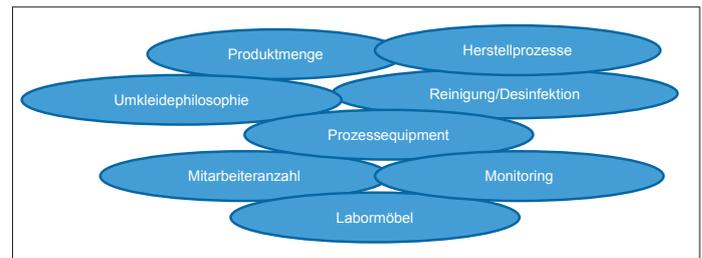


Abbildung 1: GMP-Faktoren für die Layoutentwicklung

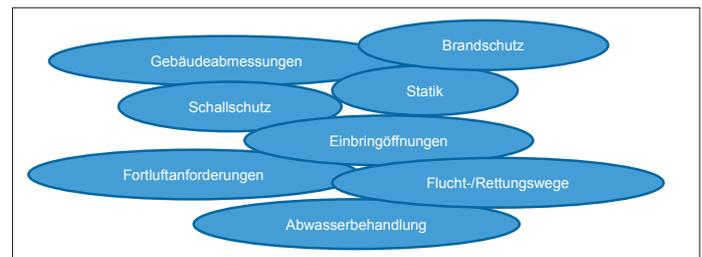


Abbildung 2: non-GMP-Faktoren für die Layoutentwicklung

Ziel ist es nun, unter Berücksichtigung aller oben genannten Faktoren eine optimale Raumaufteilung zu finden für:

- Herstellungsräume
- Schleusen (Personal und Material)
- Lagerräume
- Laborräume
- Sozialräume
- Büros (Dokumentation)
- Technikräume
- Verkehrsflächen

Somit können unter anderem die folgenden GMP-Layoutpläne entwickelt werden:

- Hygienezonenplan
- Druckzonenplan
- Materialflussplan
- Personalfussplan

Des Weiteren ist dann zu definieren, zu welchen Prozessschritten z. B. desinfiziert wird, wie Abfall entsorgt wird und wie generell das Ein- und Ausschleusen von Personal sowie Material erfolgen soll. Die Umkleideprozeduren sind ebenso festzulegen, da diese einen Einfluss auf die Anordnung der Möblierung und auf die Grösse der Personalschleusen haben.

Es ist anzuraten, mit den oben genannten Layoutdokumenten die zuständigen GMP-Regierungsbehörden zu kontaktieren, um die Konzepte vorzustellen und das Projekt im Allgemeinen zu erläutern. In der Regel wird die Behörde hier kein generelles «written Go» erteilen, jedoch bekommt man auch durch gezielte Fragestellungen einen guten Wegweiser für das Projekt und kann gelassener in die Planungsphase gehen.

Planungsphase

Nach dem «Layout Freeze» ist es nun möglich, alle erforderlichen Systeme konzeptionell zu planen, die Investitionskosten für die Baumannahme abzuschätzen und einen Grobterminplan zu erstellen.

Je nach Arzneimittel sind für dessen Herstellung neben dem Medium «klimatisierte Reinraumluft» auch noch weitere Medien wie etwa WFI (*water for injection*), Reinstampf oder medizinische Druckluft erforderlich, um an dieser Stelle nur Einige aufzuzählen. Diese Systeme sowie natürlich die technischen Gebäudesysteme und die Prozessanlagen wie etwa Abfülllinien, Autoklaven und Heissluftsterilisatoren sind sorgfältig zu planen. Die Anforderungen an ein System oder eine Anlage werden üblicherweise in einer URS (*user requirement specification*), auch Lastenheft genannt, fixiert.

Mit diesen Lastenheften sowie weiteren Planungsdokumenten und -zeichnungen können dann auch die ersten Anfragen an potentielle Systemlieferanten gestartet werden.

Je nach Projektansatz werden verschiedene Planungsstufen realisiert. Um ein Projekt schnell und sicher abzuwickeln, ist zu empfehlen, nach der erweiterten Entwurfs- und Genehmigungsphase einen Generalunternehmer zu beauftragen, welcher dann die Gesamtverantwortung übernimmt und für eine aus Sicht des Bauherrn schnittstellenarme Realisierung der Baumannahme sorgt (siehe auch Abb. 3).

Realisierungsphase

Nachdem die Investitionsentscheidung über die Baumannahme gefallen ist und alle behördlichen Genehmigungen eingeholt wurden, beginnt die Detailplanung bzw. Ausführungsplanung für alle Systeme/Gewerke. Nach der Sondierungsphase von Angeboten der Systemlieferanten werden die entsprechenden Anlagen und Equipments bestellt. Prioritär zu behandeln sind hierbei vor allem die Systeme, welche eine besonders lange Lieferzeit haben. Nun kann ein Detail-Terminplan für die gesamte Baumannahme erstellt werden, in welchem auch die Abhängigkeiten der einzelnen Gewerke untereinander berücksichtigt werden müssen. Für manche Anlagen wie z. B. Autoklaven oder Abfülllinien sind Werksabnahmen erforderlich. Erst nach erfolgreich durchgeführtem FAT (*factory acceptance test*) werden die Anlagen dann auf die Baustelle geliefert. Alle erforderlichen Versorgungsleitungen müssen unter Berücksichtigung der Montageanweisungen angeschlossen und die teilweise sehr komplexen Anlagen in Betrieb genommen werden.

Für die Realisierung einer herstellenden Spital-Apotheke mit einer Zytostatika- und Parenteraliaproduktion mittlerer Grösse kann beispielsweise eine Dauer von ca. 5 bis 6 Monaten bis zum Abschluss der OQ-Phase veranschlagt werden.

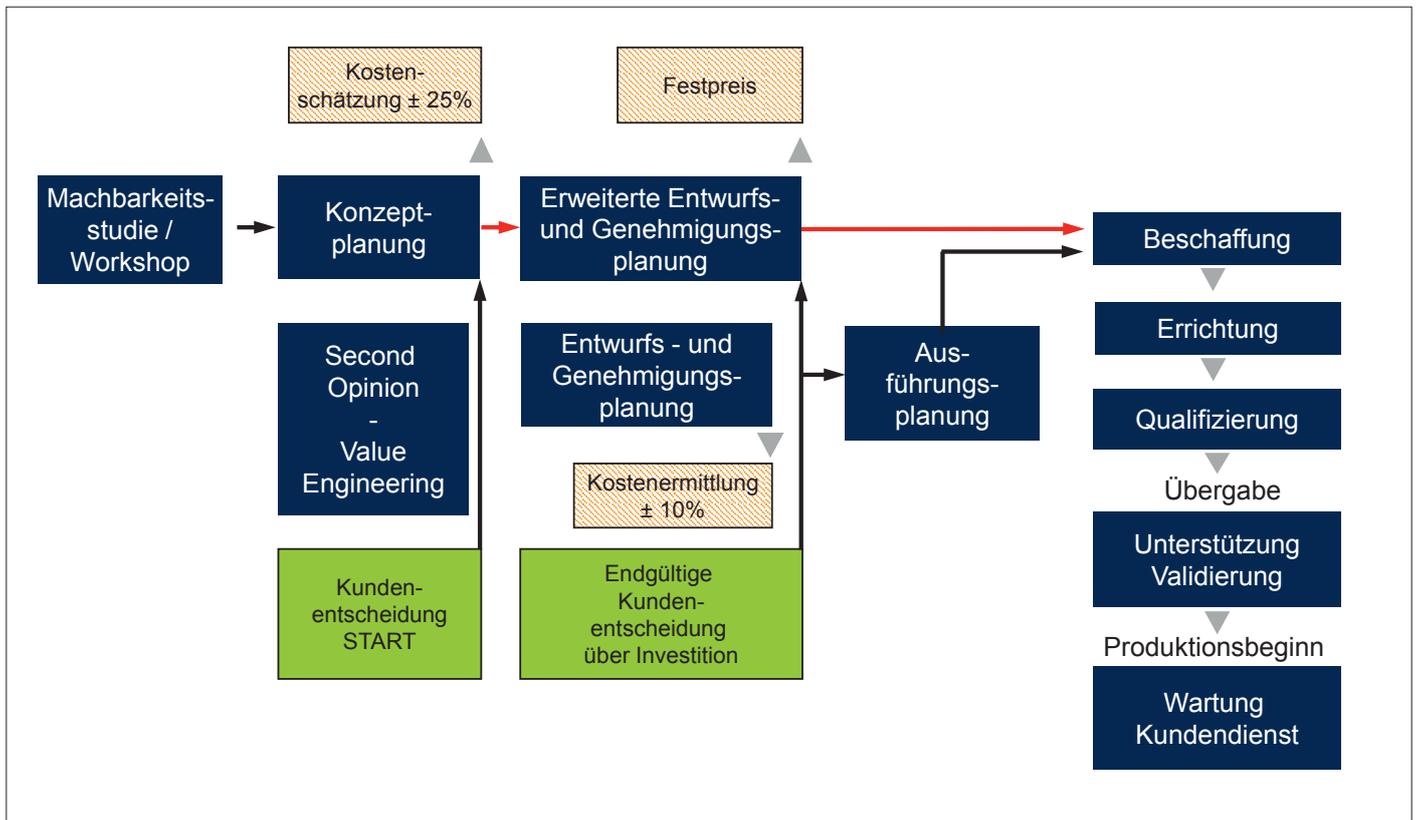


Abbildung 3: Projektszenario Fast Track (M+W Central Europe)

Qualifizierungs-/Validierungsphase

Da es in vielen Diskussionen nach wie vor zu Fehlinterpretationen kommt, sei an dieser Stelle nochmals Grundsätzliches angemerkt: Systeme und Anlagen müssen erst qualifiziert und dann können die Herstellungsprozesse validiert werden. Zu Beginn eines Projektes wird in der Regel der Validierungsmasterplan (kurz VMP) erstellt, der als übergeordnetes Dokument alle wichtigen Vorgaben für die Anlagenqualifizierung und die Prozessvalidierung sowie auch die Definition der Verantwortlichkeiten beinhalten sollte. Um den Qualifizierungsumfang festzulegen, wird eine Grobrisikoanalyse (auch *system level impact assessment*, kurz SLIA genannt) gemeinsam mit dem Betreiber durchgeführt. Vermittels diverser Rationalen wird ein System oder eine Anlage als kritisch und demnach als qualifizierungsrelevant eingestuft oder nicht. Unkritische Systeme unterliegen dann nicht dem Qualifizierungsprozess, jedoch sollte auch hier nach GEP (*good engineering practice*) gearbeitet werden. Nach erfolgter SLIA kann man dann relativ genau Kosten und Termine für die Qualifizierung benennen. Pro System oder Equipment wird in einem zweiten Schritt eine Risikoanalyse (kurz RA) durchgeführt, womit potentielle Fehler hinsichtlich ihrer Bedeutung und ihrer Auftretis- sowie Entdeckungswahrscheinlichkeit bewertet werden. Aus der RA können erforderliche Massnahmen abgeleitet werden, welche in den weiteren Qualifizierungsschritten Berücksichtigung finden und zur Minimierung des Fehlerrisikos beitragen.

An die DQ (*design qualification*), in der die Schlüsseldokumente der Planungsphase mit den aktuellen GMP-Anforderungen und Betreibervorgaben abgeglichen werden, schliesst sich dann die IQ (*installation qualification*) an, in welcher die Installation eines Systems oder einer Anlage auf der Baustelle in Bezug auf verschiedenste Kriterien geprüft wird. Die OQ (*operational qualification*) stellt die zeitlich längste Qualifizierungsphase dar und wird dominiert von vielen Messungen, die belegen müssen, dass alle Anlagenfunktionen stets erfüllt sind. Man kann bestätigen, dass die Qualifizierung von vielen Dokumenten geprägt wird, welche einem in der GMP-Welt vorgegeben Ablauf in puncto Erstellung, Prüfung und Genehmigung nehmen müssen (siehe auch Abb. 4).

An dieser Stelle sei angemerkt, dass nach Abschluss der DQ-Phase ein Change Control (kurz CC) zu etablieren ist, welches die systemweise Dokumentation etwaiger Änderungen beinhaltet. Das Abweichungsmanagement wird üblicherweise innerhalb der einzelnen Qualifizierungsschritte abgebildet.

Der Autor



Dr.-Ing. Berthold Förster

Studium der Verfahrenstechnik an der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Promotion im Bereich der Luftfiltration an der Gesamthochschule (GHS) Essen. Seit 1995 bei der Zander Klimatechnik, M+W Zander sowie LSMW in verschiedenen Funktionen und jetzt bei M+W Central Europe GmbH tätig als Abteilungsleiter für Qualifizierung/Validierung und Technisches Facility Management. Herr Dr. Förster hat seit 2008 mehr als 50 GMP-Projekte an Krankenhäusern in Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH) als GMP-Experte betreut.

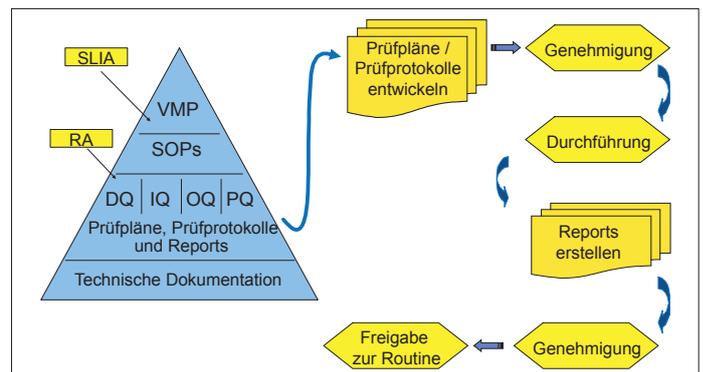


Abbildung 4: Validierungsphilosophie

Konzeptplanung	Erweiterte Entwurfsplanung/ Ausführungsplanung		Realisierung	Inbetriebnahme	Validierung
GMP-Review	Test-Definitionen für IQ/OQ	VMP/QMP (Endversion)	IQ-Durchführung	OQ-Durchführung	PQ / PV
Grob-Risiko-Analyse	VMP/QMP (Entwurf)	Behördenmanagement	Kalibrierung	SOP-Genehmigung	RV
Behördenmanagement	Detail-Risiko-Analyse	DQ-Durchführung	SOPs (Entwurf)	Schulung/Training	MV
URS-Erstellung	DQ-Protokolle (Entwurf)	IQ-Protokolle (Entwurf)	OQ-Protokolle (Entwurf)	IQ-/OQ-Bericht	
Definition Kritischer Systeme	Definition Qualifizierungsumfang	Genehmigung VMP und DQ-Protokolle	Genehmigung IQ-Protokolle	Genehmigung OQ-Protokolle	Genehmigung IQ-/OQ-Bericht

Abbildung 4: Qualifizierungs-/Validierungsmassnahmen im Projektverlauf

Durch die nachstehende Abbildung 5 wird illustriert, wie in einem typischen Projektablauf die einzelnen Qualifizierungs- und Validierungsaktivitäten den Engineering-Stufen (blau dargestellt) zugeordnet werden können.

Die PQ (*performance qualification*) bildet partiell gewissermassen eine Schnittmenge mit der Prozessvalidierung (kurz PV). So ist es beispielsweise üblich, die PQ-Messungen für den Reinraum (*in operation*) parallel zu den *media fills* über einen Zeitraum von 3 aufeinanderfolgenden Tagen durchzuführen. Das spart Zeit und Kosten. Unter *media fills* werden Nährmedienabfüllungen verstanden, welche vom jeweiligen Herstellungspersonal unter Routinebedingungen durchgeführt werden müssen. Der Herstellungsprozess wird simuliert und das eigentliche Produkt durch eine Nährlösung ersetzt, in welcher ein etwaiger Keimeintrag labortechnisch eindeutig nachgewiesen werden kann.

Per definitionem ist die Prozessvalidierung der dokumentierte Nachweis, dass ein spezifischer Prozess mit hoher Sicherheit kontinuierlich ein Produkt produziert, das seinen vorherbestimmten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht.

Als unabdingbare Voraussetzungen für die Validierungsphase sind an dieser Stelle zu nennen:

- Alle Anlagen und Systeme sind qualifiziert und werden im Bestimmungszustand betrieben.
- Die erforderlichen SOPs (*standard operating procedures*) sind autorisiert vorhanden.
- Die Herstell- und Prüfanweisungen liegen autorisiert vor.
- Reinigungs- und Desinfektionsverfahren sind etabliert.
- Personalschulungen wurden durchgeführt.
- Etc.

Werden z. B. Behälter oder andere Gerätschaften für verschiedenartige Produkte benutzt, so ist ebenso eine Reinigungsvalidierung (kurz RV) erforderlich. Auf die RV und auch auf die MV (Methodenvalidierung), welche den Nachweis erbringt, dass die eingesetzten Analysemethoden für den Verwendungszweck geeignet sind, wird in diesem Artikel jedoch nicht näher eingegangen.

Auch die aus Sicht des Autors diffizile *computer software validation* (kurz CSV) steht seit einigen Jahren vermehrt im Fokus der GMP-Behörden und soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben.

Behördenabnahme

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sind in der Schweiz je nach herzustellendem Arznei- oder Heilmittel verschiedene Überwachungsbehörden zuständig.

Sofern die Behörden während des Projektverlaufs bereits involviert waren, GMP-konforme Layouts vorliegen und diese auch realisiert wurden, sowie die weiter oben im Text beschriebenen Qualifizierungs- und Validierungsphasen erfolgreich durchgeführt wurden, kann man eigentlich relativ sorglos in die Abnahmeinspektion gehen. Die Durchführung der Inspektion findet in der Regel statt, wenn die Auswertungen (inkl. Berichte) der PQ-/PV-Ergebnisse vorliegen und demnach präsentiert werden können. Dies schliesst nicht aus, dass die Behörden eine Art Vor-Inspektion zu einem früheren Projektzeitpunkt vornehmen. Eine GMP-Inspektion beinhaltet üblicherweise eine Begehung der Herstellräume sowie der Labor-, Lager- und Kommissionierbereiche. Des Weiteren werden dann natürlich viele Dokumente eingesehen. Dadurch muss dem GMP-Inspektor unter anderem verdeutlicht werden, dass alle kritischen Prozessparameter aus Sicht des Produktes adressiert und beäugt wurden. Als Schlagworte sind an dieser Stelle zu nennen: Kreuzkontamination, Sterilität, Alarmierungskonzept, Routinemonitoring, Requalifizierung, Wartung und Vieles mehr. Es dürfen keine Abweichungen bzw. kritischen Mängel in Bezug auf die einschlägigen GMP-Richtlinien vorliegen. Wo keine spezielle GMP-Anforderung existiert, wird nach dem «Stand der Technik» inspiziert.

Mit der bestandenen Inspektion wird dann die offizielle Bewilligung zur Eigenherstellung in dem jeweiligen Krankenhaus erteilt.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Geschäftsbereich Pharma, Labor & Reinraum
Rollnerstrasse 97
90408 Nürnberg, Deutschland

Tel. +49 911 3087 1600
contact.nuernberg@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

Dr.-Ing. Berthold Förster
Tel. +49 911 3087 1272

PHARMAREINIGUNGSANLAGEN

HYGIENE-DESIGN NEUESTER STAND. HÖCHSTE PRODUKTSICHERHEIT.



Lösungen für Ihr Reinigungsproblem:
Kleinteile, Fässer, Behälter und Container

www.muellercleaning.com



«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Die Dokumentation von Qualifizierungsmessungen in der Reinraumtechnik beginnt bereits bei der Messdatenerfassung

Jörg Holzheu, Senior Projektleiter Service & Messtechnik, M+W Central Europe GmbH, Schlieren ZH

Der Artikel befasst sich mit der Softwaregestützten Dokumentation und Messdatenerfassung bei Qualifizierungsmessungen in Anlehnung an die Normen (ISO 14644, VDI 2083, EU GMP, etc.). Nachfolgend wird aufgezeigt, wie die Fehlerquote und die zeitintensive Erstellung der Prüfprotokolle durch Einsatz des intern entwickelten Messdatenerfassungssystems MERFASYS auf ein Minimum reduziert wird.

Zu den Aufgaben des Technischen Facility Managements (TFM) gehört auch die Qualifizierung und Re-Qualifizierung von Reinräumen bzw. der dort installierten Einrichtungen. Das ist bereits grundsätzlich eine zeitintensive Aufgabe, was angesichts der zunehmenden Dokumentationsverpflichtungen noch gesteigert wird. Abhilfe brachte hier bereits die Einführung von anwenderspezifischen Qualifizierungsvorlagen, in welche die ermittelten Daten eingetragen wurden, allerdings noch per Hand. Aus wirtschaftlichen Überlegungen heraus wurde daher in einem zweiten Schritt eine Software für ein spezielles, auf diesen Einsatz ausgerichtetes Messdaten Erfassungssystem entwickelt, wodurch sowohl der Zeitaufwand als auch das nicht geringe Fehlerpotential der manuellen Dateneingabe beseitigt werden sollte. Aus diesen Gründen entstand bei M+W Central Europe GmbH Schweiz die Software MERFASYS.

Leistungsumfang und Entwicklung

Aus langjähriger Erfahrung wurde ein Anforderungsprofil an die neue Software bzw. das Datenerfassungssystem (Bild 1) mit folgenden Kerninhalten erstellt:

- Digitale Kommunikation mit den Prüfgeräten (z.B. Partikelzähler) über entsprechende Schnittstellen für das Auslesen der Messdaten bzw. das Ansteuern der Prüfgeräte
- Eingabemaske in spezifischer Ausprägung für die Prüfverfahren gemäß den geltenden Vorgaben wie ISO 14644, VDI 2083, EU GMP, etc.
- Flexible, kundenspezifische Datenbank, welche alle relevante Qualifizierungsparameter beinhaltet
- Umgehende Auswertung der Messdaten mit Bewertung der Messergebnisse

- Automatische Erstellung vollständiger, kundenspezifisch aufgebauter Messprotokolle nach Abschluss der Messung, in Deutsch und Englisch.

In die Software wurde die jahrzehntelange einschlägige Erfahrung des Entwicklungsteams im Bereich Qualifizierung in der Reinraumtechnik sowie der Softwareentwicklung eingebracht.

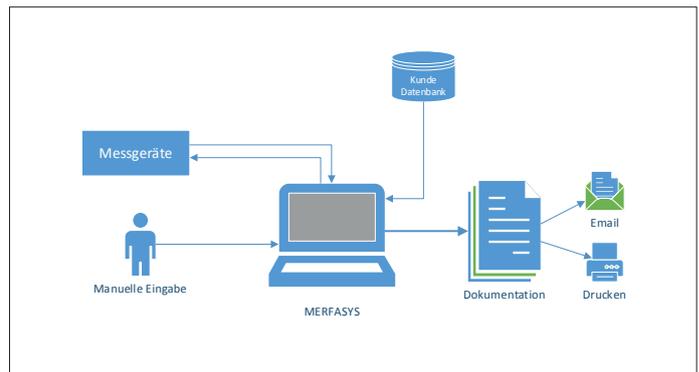


Bild 1: Messdaten-Erfassungssystem auf Basis MERFASYS

Leistungsprüfung und Kundendatenbank

Mit MERFASYS ist es möglich, Leistungsprüfungen in verschiedenen Betriebszuständen wie «as built», «at rest» und «in operation» vorzunehmen und die vom Messgerät ermittelten Daten manuell einzugeben oder, wie bereits erwähnt, über entsprechende Schnittstellen automatisch einzulesen. Die relevanten Qualifizierungsprüfungen sind (Auswahl):

- Leckage-Prüfung am eingebauten Filtersystem
- Sichtprüfung
- Druckverlust am Luftfilter
- Erholungszeit
- Klassifizierung der Luftreinheit
- Temperatur und relative Feuchte
- Luftvolumen und Luftgeschwindigkeit
- u.a.

Alle für die Qualifizierung bzw. Re-Qualifizierung relevanten Anlagendaten werden in einer Datenbank abgelegt. Dies sind z.B. Raumbezeichnungen, Anlagenbezeichnungen, Akzeptanzkriterien, Filterdaten, etc. Beim Starten von MERFASYS wird die benötigte Datenbank aufgerufen, wodurch die Daten unmittelbar bereitstehen.

15 Jahre Ihr Partner für High-Tech-Planung und -Realisierung in der Schweiz.

Referenzbeispiele von Unternehmen aus unterschiedlichen Branchen,
für die wir Projekte realisieren durften – von 2001 bis 2016 mit einem
Gesamt-Turnover von ca. 250 Mio. CHF.



M+W GROUP

Maropack AG

Design & Build
Neubau für pharmazeutische Produktionen



Zell

Roche

Generalplaner (EPCMV)
TR&D Bau 97, F+E Gebäude



Basel

Bachem AG

Design & Build
Diverse Lyophilisationen



Bad Bubendorf

GHZ Biotechpark

GU Infrastruktur / Innenausbau
Radiopharmazie Unispital Zürich



Schlieren

Novartis

Generalplaner (EPCMV)
Biotech-Produktion BASILIXIMAB H342



Basel

Schott

Design & Build
Diverse Anlagen Medical Devices



St. Gallen

GHZ Biotechpark

Generalplaner (EPCMV)
Tierlabor Uni Zürich



Schlieren

Roche

Qualifizierung Grossprojekt
MAB Monoklonale Antikörper



Basel

Armasuisse / Armeepotheke

GU Infrastruktur / Innenausbau
Grossapotheke / sterile Produktion



Ittigen

Spirig Pharma AG

Engineering, Site-Master-Plan
Feststoffproduktion



Egerkingen

Nestlé Research Center

GU Infrastruktur / Innenausbau
Laborneubau inkl. BSL-3 Labor



Lausanne

Ypsomed AG

Design & Build
Diverse Anlagen Medical Devices



Solothurn

CSL Behring

Qualifizierungen
Pharmaproduktion



Bern

Laboratorium Dr. G. Bichsel

Design & Build
Aseptische Pharmaproduktion



Unterseen

Quotient SA

GU Infrastruktur / Innenausbau
Blutanalyse



Eysins

„M+W Central Europe GmbH Schweiz 
dankt allen Kunden für ihr Vertrauen.“

Einbindung der Prüfgeräte und Fehlerbehandlung

Alle Messgeräte sind in einer Datei mit Seriennummer, Equipment Nummer, Hersteller, Typ, Modell, etc. erfasst. Beim Starten von MERFASYS werden diese eingelesen und dem Benutzer in der Rubrik «Messgeräteverwaltung» zur Verfügung gestellt. Bei Messgeräten mit Schnittstelle und digitaler Übermittlung wird die Seriennummer etc. direkt eingelesen und auf dem Messprotokoll dokumentiert. Die Messdaten, welche über die Schnittstellen erfasst werden, werden auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Sollte ein Fehler auftreten, wird dies akustisch und visuell per OSD (On Screen Display) signalisiert. Dies können zum Beispiel fehlerhafte Daten, zu geringe Durchflussmenge, Fehleinstellungen der Messgeräte etc. sein. Bei manueller Eingabe werden die Messdaten auf Falscheingabe oder Unvollständigkeit überprüft. Die weiterhin implementierte Benutzerverwaltung ermöglicht auch die automatische Erkennung des «Operators» und prüft, ob dieser für die Anwendung autorisiert ist. Ist das der Fall, so wird er im Messprotokoll als «Durchführende Person» ausgewiesen.

Dokumentation

Die umfangreiche Dokumentation der Messergebnisse (Bild 2) liegt direkt nach Abschluss der Messung vor. Zeitgleich wird dem Messtechniker am PC die Auswertung mit Bewertung der Messergebnisse ausgegeben. Aus Sicherheitsgründen ist die Erstellung der Dokumentation allerdings erst möglich, wenn die Fehlerbehandlung abgeschlossen ist. Die übersichtlichen, leicht nachvollziehbaren Messprotokolle werden gemäß den geltenden Vorgaben (ISO 14644, VDI 2083, EU-GMP Guideline) erstellt.

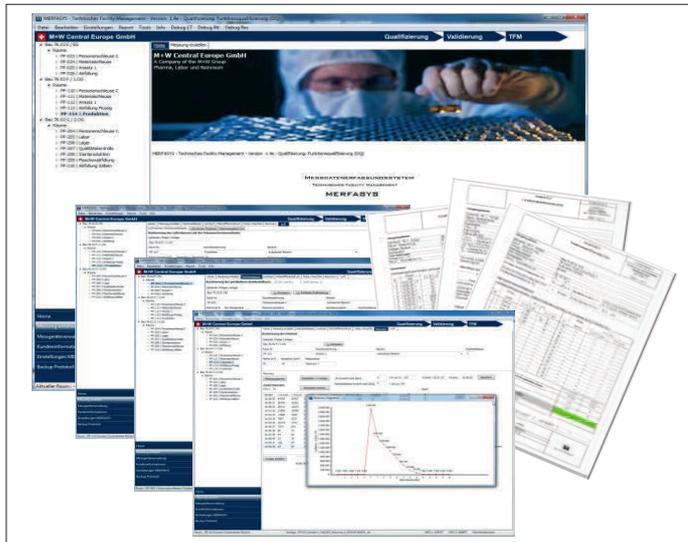


Bild 2: Dokumentation einer Reinraum-Qualifizierung mittels MERFASYS

Wie läuft eine Qualifizierungsmessung mit MERFASYS ab.

Beispiel einer partikulären Reinheitsklassenbestimmung

Der Messtechniker verbindet seine Prüfgeräte, in diesem Beispiel seine Partikelzähler, mit dem Laptop und startet MERFASYS. Nach Auswahl der entsprechenden Kundendatenbank wählt er den Raum bzw. den Bereich aus, den er klassifizieren muss. Alle relevanten Daten wie z.B. Anzahl der erforderlichen Messpunkte, das benötigte Probenvolumen, die Messdauer, etc. werden ihm nun am Bildschirm dargestellt. Nach Auswahl der entsprechenden Messposition startet er per Knopfdruck die Partikelzähler. Ist das erforderliche Einzelprobenvolumen erreicht, beendet er die Messung wieder per Knopfdruck. Sind alle Probennahme-Orte überprüft, schließt er die Leistungsprüfung ab. Mit diesem Schritt liegt das fertige Prüfprotokoll vor.

Der Autor



Jörg Holzheu
Senior Projektleiter Service & Messtechnik

Jörg Holzheu ist seit 2010 in der Niederlassung Schweiz der M+W Central Europe GmbH in Schlieren als Projektleiter in der Abteilung Technisches Facility Management tätig. Aufgrund seiner langjährigen Berufserfahrung in der Reinraumqualifizierung, der Anlagenelektronik und der Entwicklung von anwenderspezifischen Softwarelösungen umfasst sein Aufgabengebiet heute die Qualifizierung, Wartung & Inbetriebnahme von Reinraumtechnischen Anlagen und Einrichtungen. Darüber hinaus ist er verantwortlicher Softwareentwickler von MERFASYS.

Weiterentwicklung

Durch den klaren Vorteil der internen Entwicklung von MERFASYS sind wir in Lage, auf Anpassungen und Neuerungen von Normen und Richtlinien zeitnah zu reagieren und diese umzusetzen.

Fazit

Die Qualifizierung und Nach-Qualifizierung von Reinräumen bzw. der dort installierten Einrichtungen ist eine wichtige und zugleich aufwändige und verantwortungsvolle Aufgabe. Unter wirtschaftlichen Aspekten und zur Steigerung der Sicherheit wurde ein Messdaten Erfassungssystem bzw. die dafür erforderliche Software entwickelt. Durch Einsatz digitaler Kommunikation zwischen den Messgeräten und dem ausführenden Messtechniker werden nicht nur Einsparungen erreicht und Eingabefehler vermieden, sondern auch eine ausführliche, auf den üblichen Standards beruhende Dokumentation generiert. Das bedeutet eine spürbare Optimierung im Aufgabenbereich des Technischen Facility Managements.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Niederlassung Schweiz
Wagistrasse 6
8952 Schlieren ZH
Tel. +41 43 31185 85
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net
Jörg Holzheu
Tel. +41 43 31185 93

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Sicherheit und Umweltbewusstsein als Management-Verpflichtung

Wie M+W Central Europe GmbH die eigene EHS-Kultur pflegt und ihren Partnern nutzbar macht

Thomas Nagai, Leiter Technisches Facility Management & EHS Management, M+W Central Europe GmbH, Schlieren ZH

Die Abkürzung EHS steht für die englischen Begriffe «Environment, Health and Safety» und bezeichnet eine unternehmerische Managementaufgabe bzw. ein Managementsystem, welches diese drei Felder im Unternehmen ganzheitlich gestaltet und an die Mitarbeiter kommuniziert. Ein bezüglich eines EHS-Managementsystems zertifiziertes Unternehmen ist verpflichtet, die Themen Umweltschutz, Gesundheit und Sicherheit in allen Unternehmensbereichen und Wertschöpfungsketten von der Verwaltung und Entwicklung bis zur Produktion zu beachten und umzusetzen. Damit wird EHS zu einem Werkzeug moderner Unternehmensführung und nicht selten ein treibender Faktor für den angestrebten Unternehmenserfolg. Die M+W Central Europe GmbH ist hierfür ein eindrucksvolles Beispiel.

EHS als Management-Aufgabe

EHS ist heute zu einer zentralen Komponente jeder nachhaltigen Unternehmensentwicklung geworden. Zugeordnete Ziele sind beispielsweise die Annäherung an «Null Arbeitsunfälle» im Unternehmen, aber ebenso die signifikante Verminderung von Schadstoffemissionen oder ein besonders sparsamer Umgang mit Ressourcen aller Art. Die große Beachtung dieser Themen in der heutigen Gesellschaft hat die Unternehmen reagieren lassen mittels Bildung von EHS-Abteilungen, welche etwa der früheren Arbeitsschutzabteilung entsprechen, jedoch mit erweitertem Kompetenzbereich. Eine weitere Folge ist die Benennung von EHS-Managern sowie die Einführung von EHS-Managementsystemen, nach denen die Unternehmen ihre Leistungen in diesen Bereichen steuern und optimieren können. Aufgabe eines EHS-Managers ist es, ein wirkungsvolles

EHS-System in Abstimmung mit den übrigen Unternehmenszielen zu implementieren und dessen lückenlose Umsetzung sicherzustellen. Angesichts ihrer Bedeutung ist die EHS-Thematik sehr häufig auf einer hohen Unternehmensebene angesiedelt. Zum Erfolgswachstum bzw. für Verbesserungsmaßnahmen dienen Kennzahlen wie Unfallrate, krankheitsbedingte Fehltagelast, Intensität von Mitarbeiterschulungen, Energieeffizienz bei Produktion und von Gebäuden, Umgang mit Ressourcen, Schadstoffemissionen in Luft und Wasser, aber auch Akzeptanz des Unternehmens in der Öffentlichkeit.

EHS hat eine normative Basis mit vielseitigem Inhalt

Normative Grundlage eines EHS-Managementsystems in einem Unternehmen ist sehr häufig der weltweit gebrauchte Standard BS OHSAS 1801 der British Standard Occupational Health and Safety Assessment Series, in dessen Mittelpunkt der Schutz von Menschen sowie Arbeitssicherheit und Gesundheitsvorsorge stehen. Der Standard dient zur Bewertung und Zertifizierung von Arbeitsschutz-Managementsystemen. Mit einem solchen Zertifikat wird belegt, dass ein Unternehmen seine Arbeitsabläufe den Vorgaben für den Arbeits- und Gesundheitsschutz entsprechend eingerichtet hat und ständig überwacht. Der daraus resultierende Nutzen zeigt sich u.a. in niedrigen Unfallzahlen, geringem Krankenstand, erhöhter Rechtssicherheit durch Einhaltung aller Vorschriften und besonders in einem gesteigerten Sicherheitsdenken der Mitarbeiter.

Die OHSAS 18001 ist (noch) keine internationale Norm, strukturell jedoch kompatibel mit der Umwelt-Managementsystem-Norm ISO 14001, wodurch sie sich relativ einfach in ein derartiges, im Unternehmen bereits bestehendes Managementsystem integrieren lässt. Die bestehenden Umweltschutz-Prozesse werden dann lediglich um die Anforderungen aus der OHSAS 18001 ergänzt.

Wie andere Managementsysteme beruht auch OHSAS 18001 auf dem Prinzip der ständigen Verbesserung nach dem bekannten Zyklus: (1) PLAN – Planung der relevanten Tätigkeiten, (2) DO – Durchführung der Tätigkeiten, (3) CHECK – Überprüfung, ob die geplanten Ziele erreicht wurden und (4) ACT – Handeln, wenn die Ziele nicht erreicht wurden. Auf Neu- oder Umbau-Projekte der Pharmaindustrie übertragen bedeutet dies, dass deren finanziellen,



Abb. 1: Zertifikat nach BS OHSAS 18001:2007



Abb. 2: EHS bei M+W – Kreislauf und Firmenphilosophie



Abb. 3: EHS-Besprechung auf der Baustelle

technischen, sicherheitstechnischen und umweltrelevanten Sachverhalte und Risiken mit allen Projektbeteiligten einschließlich des Auftraggebers während der gesamten Projektlaufzeit regelmässig überprüft werden. Dabei müssen sich alle Partner und deren Leistungen als konform zu den EHS-Prinzipien von M+W erweisen! Schwachstellen werden auf diese Weise erkannt und Abhilfe wird über den kontinuierlichen Verbesserungsprozess in das Projekt eingebracht.

M+W hat auf Basis derartiger Erfahrungen einen «Rezeptkatalog» erstellt mit Massnahmen, die zu einer EHS-konformen Projektabwicklung führen. Höchste Priorität haben dabei naturgemäß Massnahmen zur Vermeidung von Todesfällen; andere befassen sich mit der Planung für Noteinsätze, der ständigen Überprüfung getroffener Entscheidungen oder dem Bemühen um gut ausgebildete und motivierte Mitarbeiter. Intensiv wird auch die Notwendigkeit angesprochen, aus Erfahrungen anderer zu lernen und deren Lösungen zu übernehmen. Eine Auswahl der «Rezepte» zeigt nachfolgende Tabelle.

"Rezepte" von M+W für ein wirksames EHS (Auswahl)
(1) Deutlich spürbare Führungskultur für alle Sicherheitsbelange
(3) Klar definierte Erwartungen und Ziele
(5) Gut ausgebildete und motivierte EHS-Zuständige im Führungsteam
(7) Klare Maßzahlen für Leistungsfähigkeit mit Früh- und Spätindikatoren
(8) Kaufmännische Planung und Bewertung aller EHS-Aktivitäten
(13) Einbindung von Kunden und Partnern in das EHS-Team
(15) Sichere und effektive Arbeitsmethoden
(18) Zügige Implementierung und Nutzung auch fremder Lösungen
(20) Wirksame Gefahrenabwehr und deren Planung

Aus dem Rezeptbuch von M+W für eine erfolgreiche EHS-Umsetzung

Regelungen in der Schweiz

In der Schweiz liegt die Arbeitssicherheit und damit die EHS-Thematik in Händen der EKAS (Eidgenössische Koordinationskommission für Arbeitssicherheit), welche als zentrale Informations- und Koordinationsstelle für Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz agiert. Die Richtlinie EKAS 6508 stimmt weitgehend mit dem oben genannten Standard OHSAS 1800 überein, wie es eine umfangreiche Korrelationsmatrix belegt. Erfüllt daher ein Unternehmen bezüglich seiner Arbeits- und Gesundheitsschutzmassnahmen den Standard OHSAS 18001, kann davon ausgegangen werden, dass auch die Anforderungen der EKAS-Richtlinie 6508 eingehalten werden.

Die gesetzlichen Pfeiler der Arbeitssicherheit verpflichten den Arbeitgeber zu Massnahmen, die auf Basis von Erfahrung, Stand der Technik und der aktuellen Verhältnisse angemessen sind. Zusätzlich hat er die Verpflichtung, seine Mitarbeiter zu versichern (Abb. 4 und 5). Ein gesondertes EHS-Zertifikat gibt es in der Schweiz nicht; hier wird analog zu Deutschland verfahren. Ergänzend wird dieses Thema durch den sog. Sicherheitsbeauftragten (SiBe) übernommen und verantwortet, der dafür speziell ausgebildet und von der EKAS bestätigt wird.

Die gesetzlichen Pfeiler der Arbeitssicherheit

Obligationenrecht (OR, Art. 328.2)	Unfallversicherungsgesetz (UVG, Art. 82.1)	Arbeitsgesetz (ArG, Art. 6.1)
Der Arbeitgeber muss alle Massnahmen treffen, die		
• nach der Erfahrung notwendig		
• nach dem Stand der Technik anwendbar		
• und den gegebenen Verhältnissen angemessen sind.		
Mitwirkung der Arbeitnehmenden		

Abb. 4: Gesetzgebung zur Arbeitssicherheit

Berufsunfall (BU + BK)	UVG Art. 7	
Nichtberufsunfall (NBU)	UVG Art. 8	

Wöchentliche Arbeitszeit bei einem Arbeitgeber	Arbeit	Arbeitsweg	Freizeit
Ab 8 Std. / W	BU-Versicherung	NBU-Versicherung	
Weniger 8 Std./W	BU-Versicherung		Private Unfallversicherung

Abb. 5: Verpflichtende Versicherung der Mitarbeiter durch den Arbeitgeber

«Site-Level»-EHS und Technisches Facility Management

Bei der M+W Central Europe GmbH wurden bereits vor Jahren EHS-Managementsysteme eingeführt und seither kontinuierlich verbessert. In vielen Ländern zeigen diese Systeme auch landest-

Der Autor



Thomas Nagai
Leiter Technisches Facility Management & EHS Management

Thomas Nagai ist seit 1990 in der Anlagentechnik im Bereich der pharmazeutischen Industrie und deren Zulieferer tätig. Neben der Gruppenleitung für die Bereiche Qualifizierung, Inbetriebnahmen und Wartungen zeichnet er auch für die Arbeitssicherheit bei M+W Central Europe GmbH Schweiz verantwortlich. Sein erworbenes Wissen aus Aus- und Weiterbildungen in den Bereichen Qualifizierung, Brandschutz, Anlagentechnik konnte er in zahlreichen Projekten während seiner langjährigen Berufspraxis anwenden, erweitern und an sein Team weiter vermitteln. Dabei verfügt Thomas Nagai über hohen Erfahrungsschatz im Bereich «Trouble Shooting», von dem sowohl die Kunden von M+W als auch seine Mitarbeiter und Kollegen ständig profitieren.

(TFM) an. Dabei übernimmt ein Team von M+W die Wartung der technischen Gebäudeausrüstung, z.B. der Lüftungsanlagen, führt Rekalibrierungen und Requalifizierungen der Produktionsumgebungen und Reinräume durch und trägt damit zu einem großen Teil mit dazu bei, dass ein reibungsloser Betrieb der Produktionsanlagen und – umgebungen im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben gewährleistet ist. Das Unternehmen selbst kann sich auf sein Kerngeschäft konzentrieren, was besonders bei kleinen und mittleren Betrieben mit begrenzten Ressourcen sehr hilfreich sein kann.



Abb. 6: «EHS-konformes Gebäude» Firmenzentrale in Stuttgart (D)



Abb. 7: Technikzentrale mit energetisch hoch-effizienter Lüftungsanlage

pische Ausprägungen, welche bei Projektabwicklungen berücksichtigt werden, was die öffentliche Akzeptanz des Projektes und des Unternehmens positiv beeinflusst. M+W nimmt seine EHS-Verantwortung ernst und lebt sie aktiv, wie das eigene Produktions- und Verwaltungsgebäude in Stuttgart (Abb. 6) mit seinen attraktiven Werten für Energieeffizienz, Ressourcenschonung (Regenwasser), Recycling und Abfallreduzierung zeigt!

Es ist nur folgerichtig, dass M+W diese im eigenen Haus gelebte Verantwortung und die dabei gesammelten Erfahrungen in Form eines «Site-Level-EHS» in die Planung und Ausführung seiner Projekte einbringt. Auf diese Weise erhält der Kunde eine Gesamtleistung angeboten und umgesetzt, welche sich «wie von selbst» an den zentralen EHS-Elementen orientiert. Das zeigt sich in der Gebäudetechnik mit sparsamen Energieeinsatz und Nutzung alternativer Energiequellen bei z. B. Klima und Heizung, bei der Begrenzung von Lärm- und Schadstoffemissionen, im sparsamen Umgang mit Ressourcen wie Flächen oder Wasser, in Sicherheitsmaßnahmen für den Umgang mit Chemikalien oder bei Vorkehrungen gegen auslaufende Flüssigkeiten und vor allem in den Details umweltgerechter Produktionsanlagen. Ein solches EHS-konformes Denken und Handeln beinhaltet schließlich auch die Berücksichtigung lokaler, behördlicher Vorgaben oder privater Initiativen. Im Ergebnis wird dem Kunden bzw. seinem Unternehmen auf diese Weise der Weg zu einer positiven öffentlichen Akzeptanz und zu einem eigenen EHS-Zertifikat vorbereitet.

Für neue oder modernisierte Unternehmen ist es wichtig, das während der Bauphase erprobte EHS-Konzept möglichst nahtlos in die anschließende Betriebsphase zu übernehmen. Denn gerade dann sind Sicherheitsmaßnahmen im Interesse eines erfolgreichen Produktionsstarts besonders wichtig. Dafür bietet sich das von M+W als Dienstleistung angebotene Technische Facility Management

Zusammenfassung

Sicherheit und Gesundheit von Menschen und schonender Umgang mit der Natur zusammen mit der genauen Erfüllung technischer und sicherheitstechnischer Vorgaben gehören zu den geschäftlichen Leitlinien der M+W Europe GmbH. Diese Kombination aus ethischen und technologischen Elementen wird immer mehr zu einem Erfolgsfaktor und Wettbewerbsmerkmal für Anlagenbauer und Generalanbieter, auch und gerade in der Pharmaindustrie mit ihren hohen Anforderungen. Der Einsatz und die ständige Verbesserung von «EHS»-Systemen ist dafür ein unverzichtbares Werkzeug, wie die Erfahrung der M+W Central Europe GmbH belegt.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Niederlassung Schweiz
Wagistrasse 6
8952 Schlieren ZH
Tel. +41 43 31185 85
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net
Thomas Nagai
Tel. +41 43 31185 97

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Spurensuche lohnt sich

Aktuelle Entwicklung und Forschung im Bereich Reinraummaterialien und Produkte

Dr. Michael Otto, Laborleiter M+W Products GmbH, Stuttgart (D)

Oft wird bei der Planung und Realisierung von Reinräumen für Pharmaanwendungen nur die partikuläre Kontamination betrachtet, im Fokus stehen ungewünschte Verunreinigungen in Form von Bakterien, Viren, Pilzen, Sporen etc. Zusätzlich wird enormer Aufwand für eine klare Trennung von Luftströmen betrieben, um eine Querkontamination innerhalb von pharmazeutischen Produktionen zu verhindern. Genauso wichtig sind aber auch gasförmige Verunreinigungen, sog. AMC (Airborne Molecular Contaminations), die Fertigungsprozesse beeinträchtigen und die Qualität pharmazeutischer Produkte gefährden können. Neben der Absaugung solcher gasförmigen Kontaminationen empfehlen sich vorbeugende Maßnahmen, um ihr Entstehen bzw. ihre Freisetzung von vornherein zu verhindern. Dazu gehören die gezielte Auswahl ausgasungsarmer, unterschiedlicher Materialien für den Reinraumbau, bzw. Verbrauchsgüter.

Die unterschiedlichen Klassen der AMC-Verunreinigungen sind in Teil 8 – Klassifizierung der Luftreinheit anhand der Chemikalienkonzentration (ACC) der einschlägigen DIN EN ISO Norm 14644 für Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche sowie in der VDI Richtlinie VDI 2083 Blatt 8.1 definiert. Generell werden dabei acht unterschiedliche Gruppen unterschieden, wobei chemische Verbindungen zu mehr als einer Gruppe gehören können. So ist z.B. Essigsäure sowohl eine Säure (ac) als auch eine ätzende Substanz (cr) und eine organische Verbindung (or).

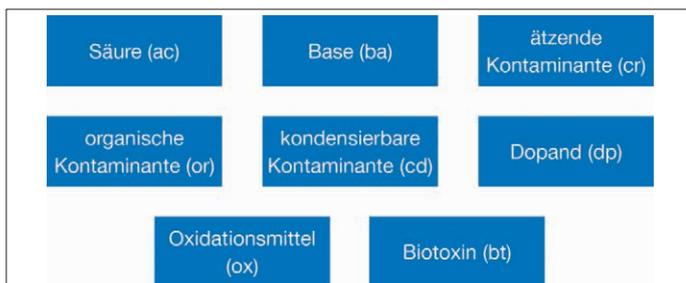


Abbildung 1: AMC-Klassen entsprechend EN ISO 14644-8:2013

Was gar nicht erst entsteht, muss man nicht aufwendig eliminieren

Die gasförmigen Verbindungen können nicht durch einen Partikel-filter aus dem Luftstrom entfernt werden. Das stellt ein Problem dar, weil sie Fertigungsprozesse negativ beeinflussen, die Ausrüstung und Anlagen schädigen und pharmazeutische Produkte zerstören oder verunreinigen können. Ebenso wie für Partikel können für die unterschiedlichen chemischen Verbindungen und Verbindungsklassen sog. ISO-ACC-Klassen definiert werden, die einer gewissen Konzentration der Verunreinigung in der Luft entsprechen. In der ISO 14644-8 werden darüber hinaus die relevanten Probe-nahme- und Messverfahren beschrieben.

Woher kommen nun diese gasförmigen chemischen Verunreinigungen?

Generell können die Quellen innerhalb wie auch außerhalb von Reinräumen gefunden werden. Kontaminationen, die aus der Umgebungsluft über das Lüftungssystem in den Reinraum gebracht werden, können durch geeignete Luftwäscher und spezielle AMC-Filter im Lüftungssystem entfernt oder zumindest stark reduziert werden.

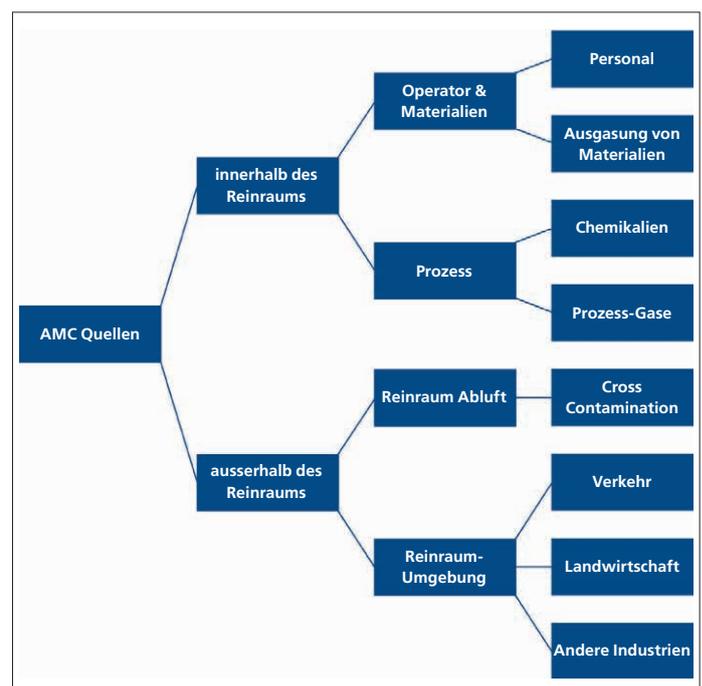


Abbildung 2: Mögliche Quellen von AMC-Kontamination in Reinräumen

Der Autor



Dr. Michael Otto, Laborleiter

Der promovierte Dipl.-Chemiker studierte und forschte in Deutschland, den USA und Frankreich. Nach Karrierestationen bei einem Fraunhofer Institut und in der Halbleiterindustrie, kam er 2014 als Führungskraft zu M+W Stuttgart. Seine beruflichen Schwerpunkte sind Qualitätsmanagement, F&E sowie Material-, Luft- und Wasseranalytik im Ultrapurenbereich. Er ist aktiv in mehreren Fachgremien und -verbänden. Seine Laufbahn wird begleitet von zahlreichen Veröffentlichungen.

Wenn Verunreinigungen im Reinraum selbst freigesetzt werden, können sie durch geeignete Absaugungen insbesondere beim Umgang mit Chemikalien grösstenteils abgesaugt oder abgeleitet werden.

Aber auch verwendete Baumaterialien, Bodenbeschichtungen, Lacke und Verbrauchsmaterialien wie z.B. Plastiktüten oder Handschuhe können Verunreinigungen in Form von AMCs in den Raum abgeben. Es gibt zwei Ansätze, solche Kontaminationen effektiv zu reduzieren: Einerseits kann man spezielle AMC-Filter z.B. in die Filterdecken einbauen, um damit die zirkulierende Luft kontinuierlich zu reinigen. Andererseits kann man bereits bei der Auswahl von Materialien deren Ausgasungsverhalten untersuchen, um die geeignetsten Materialien zu finden. Der Vorteil liegt auf der Hand: Was man schon beim Bau des Reinraums und der Auswahl der Materialien eliminieren kann, muss man später nicht durch zusätzlichen Aufwand reduzieren.

Mit modernsten Verfahren den richtigen Materialien auf der Spur

Etablierte Verfahren zur Untersuchung und Qualifizierung von Kunststoffen, Beschichtungen, Lacken und sonstigen Materialien für den Einsatz in Reinräumen werden in der VDI-Richtlinie für Reinraumtechnik – Reinheitstauglichkeit von Werkstoffen (VDI 2083 Blatt 17) aufgezeigt. Das analytische Labor der M+W Products GmbH prüft seit Jahren nach diesen Verfahren und bewertet Materialien aller Art. Zusätzlich werden interne und externe Kunden bei der Auswahl optimaler Materialien und bei Kontaminationsproblemen unterstützt. Das Labor ist ausgerüstet mit modernsten Verfahren zur Analyse von Verunreinigungen im Ultra-Spuren-Bereich.

Im Standardverfahren zur Bestimmung des Ausgasungsverhaltens von Materialien wird eine Materialprobe in eine Ausgasungskammer gegeben. Bei einer festgelegten Temperatur wird dann chemisch reines Trägergas durch die Kammer geleitet. Im abströmenden Gas werden schließlich mittels eines Adsorptionsröhrchens und anschließender TD-GCMS Analyse die einzelnen gasförmigen

organischen Verunreinigungen (VOCs) identifiziert und quantitativ bestimmt. Mit diesem Verfahren kann z.B. die Menge an ausgasenden Weichmachern wie Dioctylphthalat (DOP) in Kunststoffen oder die Menge an Siloxanen aus Isolationsmaterialien bestimmt werden.

Fazit: Die sorgfältige Auswahl aller Ausstattungs- und Verbrauchsmaterialien, die im Reinraum zum Einsatz kommen sollen, lohnt sich. Durch die Vorab-Analyse lassen sich Qualitätsprobleme bei der Fertigung vermeiden und letztlich Kosten sparen.



Abbildung 3: Mikro-Emissionskammer für Ausgangsuntersuchungen (Hersteller: Firma Markes)

Kontakt

M+W Products GmbH
 A Company of the M+W Group
 Lotterbergstr. 30
 70499 Stuttgart
 Germany

Dr. Michael Otto
 Telefon: +49 711 8804 1102
 E-Mail: michael.otto@mwgroup.net
 www.mwgroup.net

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

PIFF – pfiffige Formel für mehr Leistung bei weniger Energieverbrauch

Die Vorteile dezentraler Lüftungstechnik versus Zentralsystem in pharmazeutischen Reinräumen

Helmut Bauer, Geschäftsbereichsleiter, M+W Products GmbH, Stuttgart (D)

In pharmazeutischen Reinräumen werden reine Bereiche mit unterschiedlichen Qualitäten und Luftströmungsformen eingesetzt. Die Auswahl der geeigneten Lüftungstechnik ist entscheidend für einen optimalen Betrieb dieser Anlagen. Insbesondere für die Reinheitsklassen B, C und D hat die M+W Products GmbH eine neuartige Lösung entwickelt, die im Vergleich zu herkömmlichen Zentralsystemen deutliche Kosten-, Effizienz- und Einsatzvorteile bietet.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln unterscheidet die GMP vier unterschiedliche Reinheitsklassen: Klasse A, B, C und D.

Klasse A: lokale Zonen für Prozesse mit hohem Kontaminationsrisiko wie z.B. Abfüllbereiche. Hier kommt die turbulenzarme Verdünnungsströmung (Laminarflow) zum Einsatz.

Klasse B: für die aseptische Zubereitung und Abfüllung. Dieser Bereich umschließt oftmals die Klasse-A-Zone. Hier empfiehlt sich die Luftströmung mit turbulenter Verdünnungsströmung.

Klasse C und D: weniger kritische Bereiche für die Herstellung von sterilen Produkten, für die ebenfalls die Luftströmung mit turbulenter Verdünnungsströmung geeignet ist.

Die Herausforderung: Gängige Zentralsysteme sind aufwendig und teuer

Während für die A-Bereiche überwiegend Laminarflow-Boxen, Sicherheitswerkbänke und Isolatoren verwendet werden, kommen in den Bereichen B, C und D oftmals zentrale Lüftungsgeräte zum Einsatz. Über teilweise lange Kanalsysteme werden die Deckenauslässe mit integriertem Schwebstofffilter mit Luft versorgt. Die Raumrückluft wird ebenfalls über lange Kanäle zum Lüftungsgerät zurückgeführt.

Die Planung und Ausführung solcher Kanalsysteme (Zu- und Abluft) gestaltet sich in der Praxis sehr schwierig. Neben der Entfernung müssen auch viele bauseitige Hindernisse und andere Gewerke berücksichtigt werden. Letztlich haben diese Kanalsysteme außer dem enormen Platzbedarf und Installationsaufwand auch den Nachteil eines hohen Druckverlustes. Der hohe Druckverlust wird durch die Kanallänge, Kanalbögen und weitere Komponenten wie z.B. Volumenstromregler und Schalldämpfer verursacht. Folge ist ein hoher Leistungsbedarf und damit hohe Betriebskosten des zentralen Lüftungsgerätes.

Die Lösung: dezentrale und modulare Lüftungstechnik

Die M+W Products GmbH hat deshalb ein neuartiges Lüftungssystem entwickelt, das mittels turbulenter Verdünnungsströmung die Luftversorgung für die Klassen B, C und D ohne diese Nachteile sicherstellt. Kompakte und dezentrale Lüftungsgeräte in modularer Bauweise machen ein Luftkanalsystem überflüssig. Somit werden bis zu 50 % weniger Energie verbraucht als bei einem vergleichbaren zentralen Lüftungsgerät. Zudem gewinnt der Nutzer deutlich an Flexibilität und reduziert den Planungs- und Installationsaufwand, ohne dabei Kompromisse in der Anlagensicherheit eingehen zu müssen.

Das patentgeschützte PIFF (Plenum Integrated Filter Fan Unit) wird einfach in die Decke eingebaut. Es versorgt den darunter liegenden Raum mit reiner Zuluft über einen speziell geformten Luftauslass mit Strömungselementen, die eine gleichmäßige turbulente Luftversorgung im Raum sicherstellen. Die Rückluft wird im Rückluftsegment der deckenbündigen Kassette ins Gerät zurückgeführt. Im Gerät integriert sind ein optionaler G4 Vorfilter, ein Wärmetauscher, ein hocheffizienter Ventilator mit modernster EC Technologie sowie ein H14 Schwebstofffilter. Dabei besteht die Möglichkeit zum Anschluss und zur Beimi-



Abbildung 1: Das patentgeschützte PIFF (Plenum Integrated Filter Fan Unit)

Der Autor

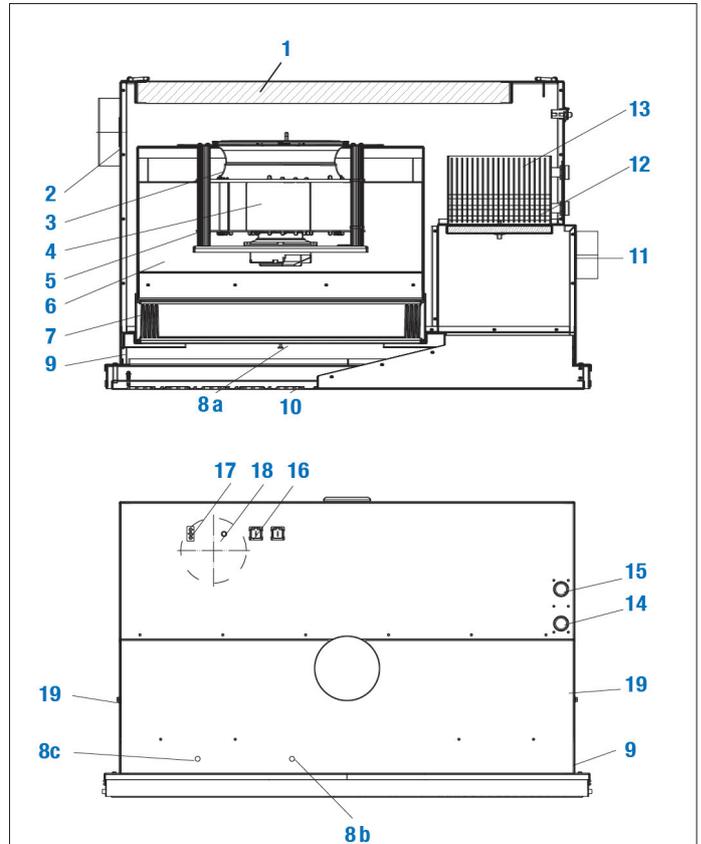


Helmut Bauer, Geschäftsbereichsleiter

Helmut Bauer, geb. 21.05.1957 in Freiburg i.Br., studierte Maschinenbau an der TH in Karlsruhe. 1989 kam er, zunächst als Entwicklungsleiter für Produkte und Anlagenkonzepte, zur M+W Gruppe, wo er das M+W eigene Technologiezentrum aufbaute. Seit 2008 ist der Inhaber mehrere Patente als Bereichsleiter bei der M+W Products GmbH in Stuttgart verantwortlich für den Geschäftsbereich Cleanroom Products.

- Vorfilter (optional): G4
- Schwebstofffilter: H14

Abmessungen: 1.100 x 1.100 x 720 mm bzw. 1.100 x 1.100 x 590 mm (Compact-Ausführung)



Legende

- | | | | |
|-------|----------------------------|----|-----------------------------------|
| 1 | Gehäuse | 12 | Vorfilter (optional) |
| 2 | Aussenluftstutzen, DN160 | 13 | Luftkühler |
| 3 | Ventilator Einströmdüse | 14 | Kühlwasser RL 3/4" IG |
| 4 | Ventilatormotor | 15 | Kühlwasser VL 3/4" IG |
| 5 | Ventilator-Motor-Einheit | 16 | RJ45 Buchse Netzwerk (nur bei EC) |
| 6 | Gehäuse, inneres | 17 | Spannungsversorgung |
| 7 | Schwebstofffilter | 18 | Erdungsanschluss |
| 8a/8b | Aerosol Messstutzen | 19 | Transportsicherung (2 Stk) |
| 8b/8c | Differenzdruck HEPA Filter | | |
| 9 | Deckeneinbaurahmen | | |
| 9a | Auflagewinkel | | |
| 10 | Deckenausblaskassette | | |
| 11 | Abluftstutzen, DN 160 | | |

Abb. 1 PIFF-Modul mit Ausblaskassette 10 und Deckeneinbaurahmen 9 und Vorfilter 12; konstruktiver Aufbau

Abbildung 2: Technische Details des PIFF Geräts



Abbildung 3: Die PIFF Module sind in die Decke des Reinraums integriert

sung von Frischluft für die Frischluftversorgung, Überdruckhaltung und Feuchteregelung im Reinraum.

Über einen Abluftstutzen kann Raumabluft abgeführt werden. Das Monitoring und die Drehzahlsteuerung des Ventilators erfolgen einfach über Bussysteme, mit denen sich die Ventilatoren individuell ansteuern und überwachen lassen.

Flexibel im Einsatz, günstig im Betrieb, überzeugend im Nutzen

Die Vorteile des PIFFs gegenüber konventionellen zentralen Lüftungsgeräten sind zahlreich:

- Ein modulares, autarkes Konzept, damit geringer Aufwand für Planung und Installation der Geräte
- Die Luftmenge pro Gerät ist über die Ventilator Drehzahl individuell einstellbar
- Kein Kanalsystem erforderlich (Ausnahme: Frischluft/Abluft)
- Geringer Platzbedarf
- Keine Luftvermischung aus verschiedenen Produktionsräumen (also keine Querkontamination)
- Einfaches Nachrüsten in bestehenden Räumen (z.B. Erhöhung der Umluftmenge zur Steigerung der Reinheitsklasse)
- Nachrüstungen sind auch bei Anlagen mit zentralem Lüftungsgerät möglich
- Begrenzte Beeinträchtigung der Reinheit bei Ausfall eines Gerätes durch Redundanzen
- Energieeinsparung bis zu 50 %
- Erleichterte Überwachungsmessungen (Filterlecktest, Differenzdruck) durch geeignete Messstutzen an den Geräten
- Aktive Volumenstromregelung möglich (Kompensation der Filterverschmutzung)

Betriebsparameter des PIFF Geräts:

- Volumenstrom: 1.000-1.500 m³/h
- Kühlleistung: ca. 2,6 kW
- Max. Zu-/Abluft: ca. 500 m³/h

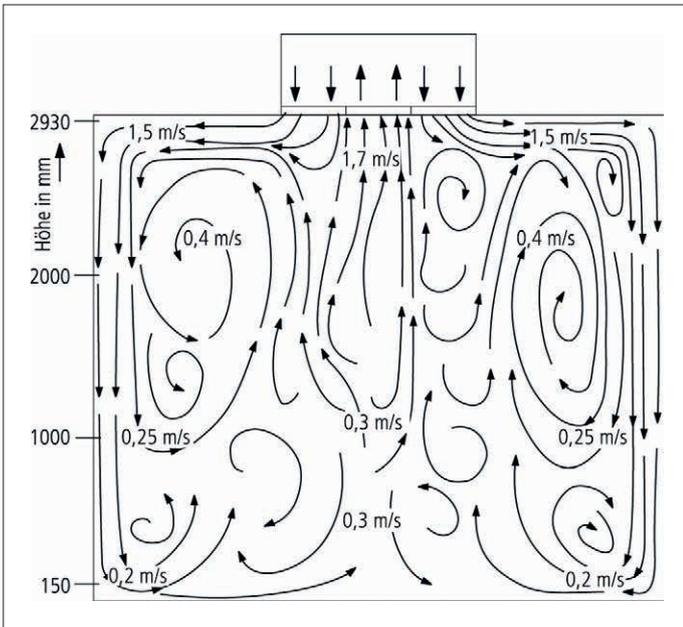


Abbildung 4: Strömungssituation im turbulenten Raum mit einem PIFF

Kontakt

M+W Products GmbH
 A Company of the M+W Group
 Lotterbergstr. 30
 70499 Stuttgart
 Germany

Helmut Bauer
 Telefon: +49 711 8804 1637
 E-Mail: helmut.bauer@mwgroup.net
www.mwgroup.net

Albian
Clean Equipments

EXPERTS IN CONTAINMENT EQUIPMENTS

BIOSAFETY
HPAPIS



**AUTOMATISCHE
DEKONTAMINIERUNGSDUSCHEN**



**GASDICHTE
SICHERHEITSTÜREN**

- REINRAUMDECKEN UND -WÄNDE
- TRANSPORTFÄHIGE LABOREINHEITEN IN MODULBAUWEISE
- GASDICHTE SICHERHEITSTÜREN
- DURCHREICHEN
- REINRAUMLEUCHTEN
- WASSERSTOFFPEROXID - DEKONTAMINATIONSANLAGEN
- AUTOMATISCHE DEKONTAMINIERUNGSDUSCHEN
- REINRAUM MOBILIAR
- MABGESCHNEIDERTE LAMINAR FLOW KABINEN

www.grupo-albian.com • info@grupo-albian.com

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Schneller befreit von H_2O_2

Spezialisierte und hocheffiziente Filterprodukte zum katalytischen Abbau von Wasserstoffperoxid (H_2O_2)

Frank Hödle, Product Manager AMC Filtration, M+W Products GmbH, Stuttgart (D)

Wasserstoffperoxid wird in den letzten Jahren im Pharmaziebereich in zunehmendem Maße als starkes Oxidationsmittel zur Desinfektion und Entkeimung ganzer Reinraumbereiche eingesetzt. Der Wirkstoff wird zunächst in hoher Konzentration verdampft bzw. fein versprüht. So weit, so gut – im Anschluss jedoch muss die H_2O_2 Konzentration wieder auf einen für Menschen unkritischen Wert gesenkt werden. Theoretisch könnte man es sich dazu selbst überlassen, denn es würde sich mit der Zeit von alleine in seine ungefährlichen Bestandteile – Wasser und Sauerstoff – zerlegen. Da der natürliche Zerfallsprozess jedoch viele Stunden dauert, ist diese Vorgehensweise in der Praxis nicht akzeptabel. Die sogenannten Freispülzeiten müssen möglichst kurz gehalten sein, um die teuren Fabrikationsanlagen schnell wieder zur Produktion nutzen zu können. Als Antwort auf die Wünsche vieler Kunden hat M+W Products daher ein ganzheitliches Konzept für den schnellen, effizienten und kostengünstigen Abbau von Wasserstoffperoxid entwickelt.

Zur Desinfektion bzw. Entkeimung von Reinräumen werden die betroffenen Bereiche hermetisch abgeriegelt. Dann kommt H_2O_2 in sehr hohen Konzentrationen von ~ 300 ppm zum Einsatz (ppm = parts per million). Nach der erforderlichen Einwirkzeit gilt es, die Konzentration im Reinraum wieder schnellstmöglich zu reduzieren, so dass der Arbeitsplatz für Menschen unbedenklich ist. Zielkonzentration ist ein MAK Wert von $0,71 \text{ mg/m}^3 \approx 0,65 \text{ ppm}$ (MAK = Maximale Arbeitsplatz-Konzentration). Je schneller das Wasserstoffperoxid abgebaut wird, desto wirtschaftlicher ist das Verfahren für die Fertigung.

Hier greift die neue Filterlösung von M+W, die zur einfachen Integration in bestehende Reinraumsysteme entwickelt wurde und bereits mehrfach erfolgreich umgesetzt wird. Das Funktionsprin-

zip besteht im Wesentlichen darin, das H_2O_2 nach Beendigung des Desinfektionsvorganges mit speziellen Filtern im Umluftbetrieb zu zerstören (siehe Abbildung 1). Hierfür werden die patentierten PIFF Geräte (Plenum Integrated Filter Fan Units) genutzt, ebenfalls eine Entwicklung von M+W (vgl. dazu Anmerkung 1), die als dezentrale, modulare Umluftgeräte flexibel eingesetzt werden können.

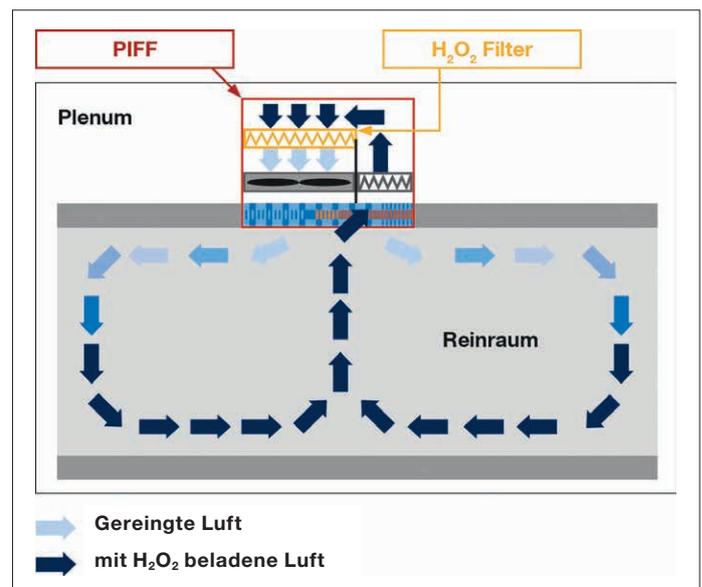


Abbildung 1: Wirkungsschema des H_2O_2 -Abbaus mittels der neuen PIFF Geräte.

Die olympische Devise für den H_2O_2 -Abbau: schneller, besser, günstiger

Nach verstrichener Einwirkdauer wird das vor der Besprühung ausgeschaltete Lüftungssystem wieder eingeschaltet, der Reinraum wird mit turbulenter Mischströmung versorgt. Die PIFF Geräte saugen dabei die mit H_2O_2 beladene Luft an und leiten sie über die ins Gerät integrierten Filter, in denen das Wasserstoffperoxid abgebaut wird, dann wird die gereinigte Luft wieder ausgeblasen.

Ziel für M+W war, eine Filterlösung zu entwickeln, mit der extrem hohe H_2O_2 Konzentrationen im Reinraum innerhalb kürzester Zeit wieder deutlich unter den MAK-Wert gebracht werden können. In der Praxis bedeutet dies, dass ein Filter einen sehr hohen Abscheidungsgrad aufweisen muss, um die einströmende Konzentration mög-

Der Autor



Frank Hödle
Product Manager AMC Filtration

Frank Hödle, geb. 10.04.1973 in Freiburg i.Br., hat sein Studium der Fachrichtung «Product Engineering» an der FH in Furtwangen absolviert. 2000 bis 2006 war er im Business Development des Bereichs Automated Test Equipment (Halbleitertest) bei Agilent Technologies tätig. Bei M+W war er ab 2007 im Geschäftsbereich AMC Filter zunächst für den Vertrieb verantwortlich, ab 2010 außerdem für das Produktmanagement und die Produktentwicklung. Seit 2015 ist er zusätzlich Teamleiter der AMC Gruppe bei M+W Products.

lichst effektiv zu verringern. Bei 100 ppm am Eingang führen z.B. 99 % Abscheidegrad zu einer Ausgangskonzentration von 1 ppm. Um diese Leistungsfähigkeit auch über einen längeren Zeitraum konstant aufrecht zu erhalten, wurden zahlreiche verschiedene Filtermedien im hauseigenen Technologiezentrum untersucht. M+W konnte hierbei auf seine langjährigen Erfahrungen in der Entwicklung von AMC Filtern (Airborne Molecular Contamination) zurückgreifen, die sich in der Halbleiterbranche seit vielen Jahren bewährt haben. Zur Messung wurden geeignete Teststände und -verfahren entwickelt (siehe Abbildung 2).

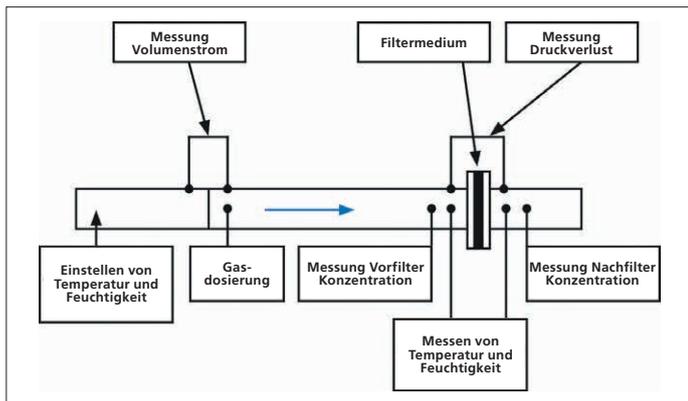


Abbildung 2: Schema Teststand zur Messung der Filtermedien.

Bei den jeweils mehrtägigen Testreihen verschiedenster potentieller Filtermedien wurden beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Kapazität und der Abscheideleistung festgestellt, die für die Lebensdauer im realen Einsatz maßgeblich ist (siehe Abbildung 3).

Letzten Endes kam das Material mit den besten Filtereigenschaften zum Einsatz, das einen dauerhaften Abscheidegrad von über 99 % aufwies. Das Filtermedium ist somit für Hunderte von Desinfektionszyklen ohne erkennbaren Leistungsverlust einsetzbar. Neben

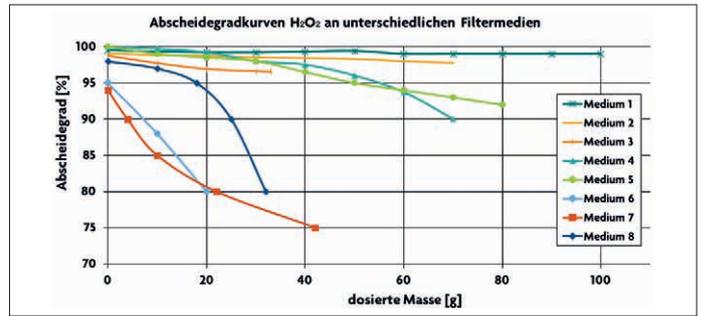


Abbildung 3: Vergleich des H₂O₂ Abscheidegrads unterschiedlicher Filtermedien.

der reinen technischen Funktion des «Zerstörens» von Wasserstoffperoxid waren natürlich beim Bau des Endproduktes weitere Punkte zu beachten, wie z.B. ein möglichst niedriger Druckverlust (für geringere Energiekosten), Materialbeständigkeit gegenüber dem H₂O₂ und ein insgesamt gutes Preis-Leistungs-Verhältnis. Je nach Einbausituation und Anforderungen stehen unterschiedliche Filterdesigns zum Einsatz in/auf verschiedenen Geräten, z.B. Umluftgeräten, FFUs (Fan Filter Units) und PIFFs zur Auswahl.



Abbildungen 4 und 5: mögliche Bauformen für H₂O₂ Filter

Fazit: Mit der neu entwickelten M+W Filterlösung konnten die Freispülzeiten nach dem Einsatz von H₂O₂ zur Zufriedenheit der Kunden drastisch reduziert, Produktionsstillstände deutlich verringert und somit Kosten eingespart werden. Die Filterprodukte erweisen sich im Einsatz als robust, zuverlässig und wartungsfreundlich.

Anmerkungen

(1) Vgl. Bauer, Helmut: PIFF – pffigge Formel für mehr Leistung bei weniger Energieverbrauch. Die Vorteile dezentraler Lüftungstechnik versus Zentralsystem in pharmazeutischen Reinräumen, in: SWISS PHARMA 38 (2016) Nr. 2, S. 40

Kontakt

M+W Products GmbH
A Company of the M+W Group
Lotterbergstr. 30
70499 Stuttgart
Germany

Frank Hödle
Department CP-FP
Telefon: +49 711 8804 2161
E-Mail: frank.hoedle@mwgroup.net
www.mwgroup.net

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Modular Facility Design

A Cost-Effective Option in the Post-Blockbuster Drug Era

Mike Salinas, Former Director of Manufacturing Technology, M+W U.S., Inc., Blue Bell (Pennsylvania), USA

The pharmaceutical industry has undergone a sea of change in recent years as manufacturers have adapted to the end of the era of large-volume production of mass-market blockbuster drugs. With firms now focusing in on subpopulations of patients, there is a need for lean, adaptable facilities that can switch quickly between multiple products in multiple formats. Modular facilities can meet this need. While not a panacea, for the right project characteristics, «Modularity in Design» can deliver significant and quantifiable long-term value.

Modular facilities were initially introduced to an industry that still made most of its money by producing huge numbers of tablets and capsules for large patient populations, the prime example of which was the market for statins to lower cholesterol. As these blockbuster drugs began to lose patent protection around 2008, the massive, single-product manufacturing lines built to service the years of peak demand began to look like anachronisms. A series of industry-wide changes have made Modularity in Design (Figure 1) appear more attractive to drug manufacturers today than in the past.

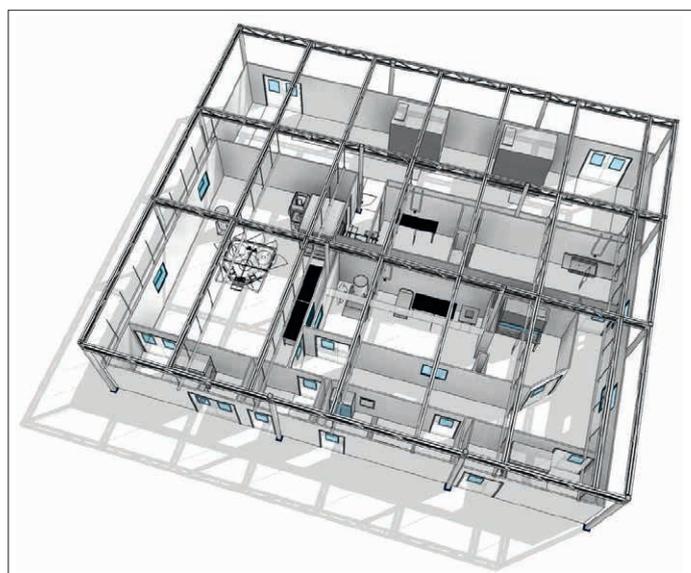


Figure 1: 3-D-model of a modular facility

Today, generic copies of former billion-dollar blockbuster drugs for major indications are adequately treating various diseases and other medical indications. At the same time, a growing understanding of the genetic causes of cancer and other diseases has shifted the focus on developing lower dose yet highly potent biopharmaceutical compounds for targeted treatments. The shift has split large populations of patients into smaller subgroups. Pharmaceutical mergers and acquisition activity continues, resulting in excess capacity, plant consolidations and closures. The resultant unmet need has triggered fewer large projects, and total project investment size has contracted in some markets. Offshore CAPEX investments and global contracting is on the rise. Finally, a growing emphasis on speed in clinical development and speed to market has amplified the value of production facilities that can be delivered, scaled up, and redeployed quickly if necessary.

The upshot of these trends is manufacturers now need facilities that are flexible and can perform small-scale runs of multiple highly potent drugs in various formats including (but not limited to) solid, liquid, semi-solid, and parenteral dosage forms. They need facilities that can be assembled easily with manufacturing equipment arrangements that still offer distinct functional unit operations, yet are flexible enough to be repurposed for other dosage forms with minimal facility or business impact. Faced with this new set of requirements, manufacturers are starting to show more interest in modular facilities and using modularity in design approaches. With multi-product, multi-purpose, smaller batch sized facilities representing the new normal, this demand has also encouraged equipment manufacturers to revisit their product offerings.

Equipment manufacturers responded by introducing a wide range of technological improvements such as complete pre-assembled irradiated single-use kits that no longer require piecing together individual single-use components (filters, tubing, etc.), single-use bags, single-use mixers, and single-use product sampling kits. The demand for ready-to-use or ready-to-sterilize components, containers and delivery systems has increased. Reliance on robotics and improved levels of automation provide better sterility assurance. Manufacturing higher potency drugs, such as oncological biopharmaceuticals, requires increased levels of product containment and operator safety, and the industry now readily accepts isolation technology and restricted access barrier systems (RABS) over conventional barrier equipment enclosures, when warranted, to address those needs. Autonomous cleanrooms and modular downstream processing equipment are just some of the other readily available flexible technologies. The task now is figuring out which of these evolving technologies and facility design alternatives are most applicable, and then assembling the business case for modularity through a vigorous analysis.

Making the Business Case for Modular Facilities

There are many modular solutions offered in the marketplace. When one considers the spectrum of modularity, deciding on what makes the most business sense can be unnerving. At one end of the spectrum you have simple skidded process systems, and at the other end there are entire modular production facilities. In between these extremes, there are pre-engineered, modular cleanroom wall systems, <house-in-house> modular

cleanrooms and a variety of modular processing technology considerations (Figure 2).

The smaller batch sizes, elimination of washing, depyrogenation, and sterilization operations through adoption of ready-to-use containers (vials, cartridges, and syringes) and components (plungers and stoppers) coupled with flexible aseptic filling lines that can process multiple product, multi-container formats can significantly reduce capital investment, increase equipment utilization, reduce

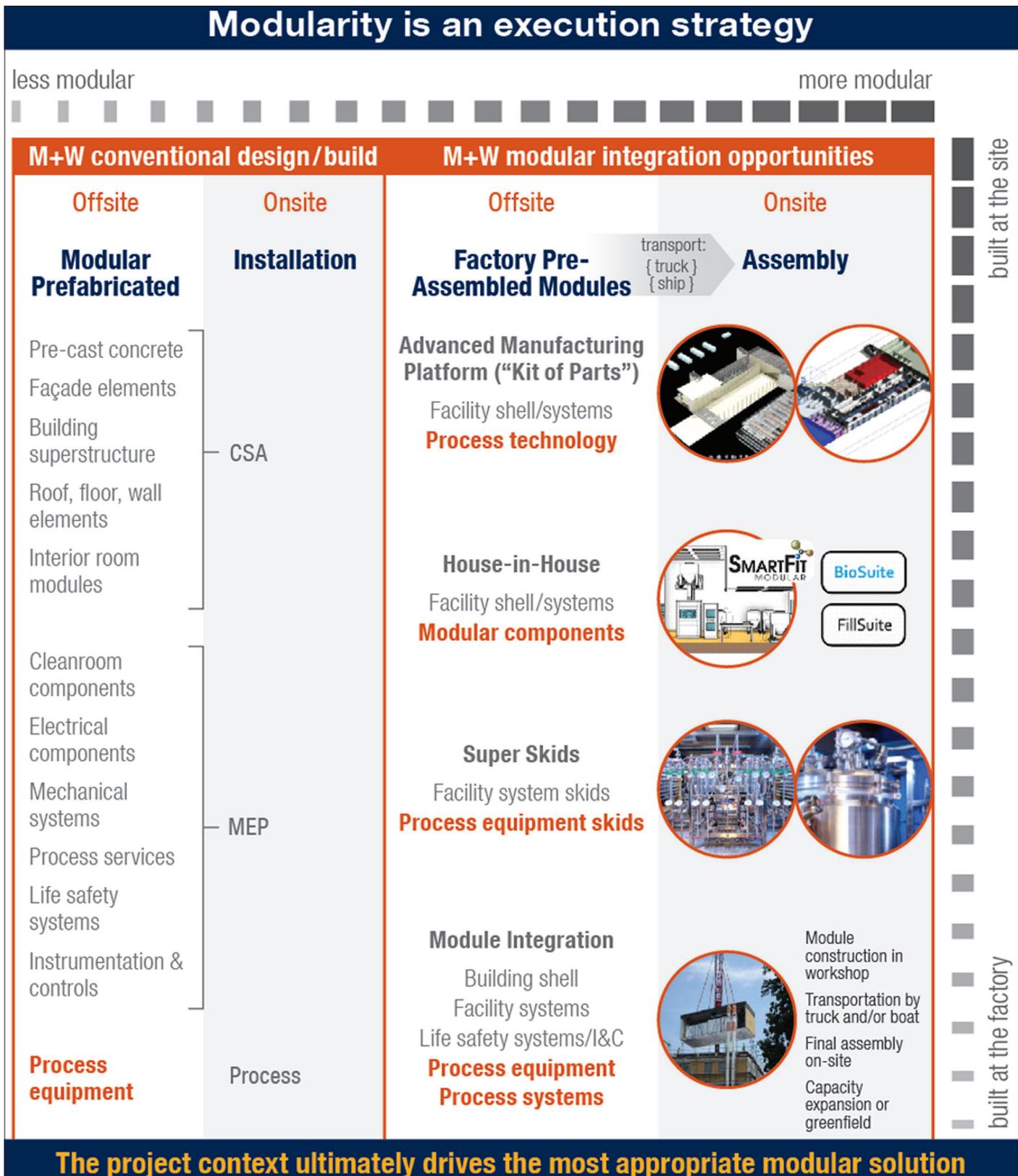
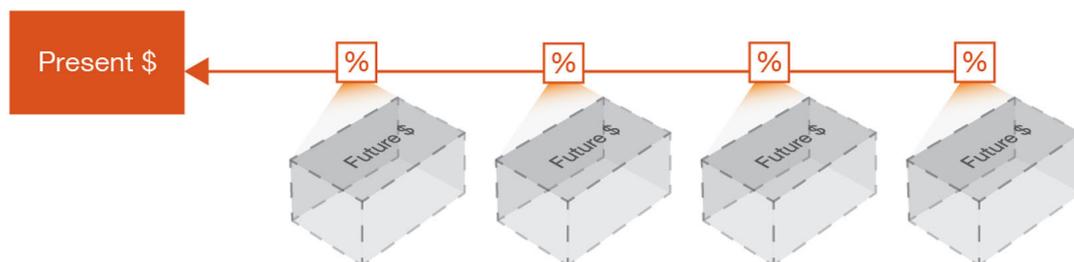
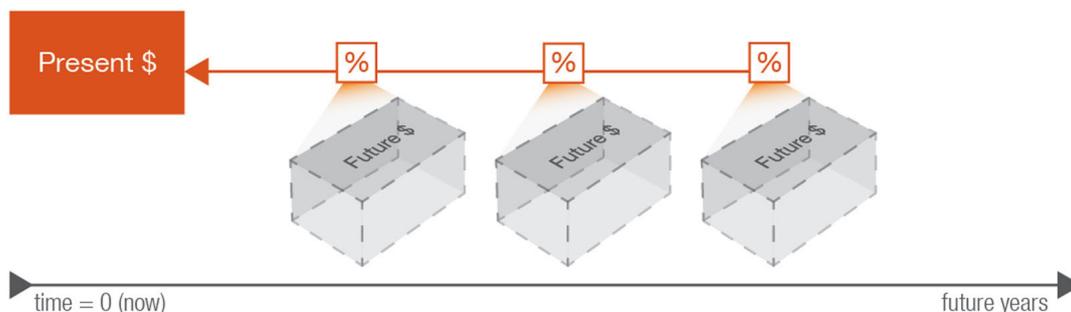


Figure 2: The Spectrum of Modularity

Project A: Stick-Built Design and Conventional Build Execution**Project B: Modular Design and Build Execution**

Decide on relative value between Project A and Project B

Figure 3: Comparative Net Present Value (NPV) Approach

space, and support facility requirements. A modular facility that fully leverages barrier technology-enabled relaxation of area classifications also reduces heating, ventilation, and air conditioning (HVAC) requirements. These and other technological advancements have the potential of shrinking the overall building footprint by 30% – 40%, which significantly drives down facility operating expenses.

Modularity and standardization also deliver value over the longer term. Modular, standardized facilities can reduce design and en-

gineering costs since there are fewer field-related construction challenges. Setting up a fully-integrated modular facility can take considerably less time to realize than a more traditionally designed and constructed facility. Other less obvious efficiency gains from modularity include the higher predictability of a successful outcome in commissioning and qualification that comes from buying a complete pre-engineered system – which lowers management costs and increases quality – plus the ability to «bolt on» incremental capacity in certain circumstances at a later date. If the time saving results in a product coming to market sooner, the long-term financial benefits of modularity could be significant.

The usual view, however, is that modularity is something that costs more, especially in regards to the higher upfront facility and equipment cost. In a straightforward comparison of the cost per square foot of stick-built walls vs. modular cleanroom wall systems, for example, the modular wall system components on an isolated unit base price usually cost more. However, this economic evaluation is short-sighted.

Given some of the hard costs for modularity are more expensive, you should not be considering isolated unit prices as the basis of your decision. There are many other considerations that factor into the equation. For example: how do modularity in design and the associated construction affect the sequencing of activities? How does modularity affect quality? Rework? What impact will it have on project direct and indirect costs? Associated contingencies? Risks?

The distinctive needs of each manufacturer and a multitude of other factors make it seem as if there simply are no shortcuts in determining the value of modularity. However, there is a well-defined process for making the evaluations – a comparative net present value (NPV) analysis. This discounted cash flow technique takes a holistic view of the costs and benefits to estimate the relative worth of investment propositions. As such, NPV considers all of the upfront costs and future cash flows to determine which alternative represents the best value for a project.

The Author

Mike Salinas
Former Director of Manufacturing Technology, M+W U.S., Inc.

Mike Salinas is the former Director of Manufacturing Technology for M+W U.S., Inc., a company of the M+W Group. Mike has over 25 years of experience in consulting, engineering design, and construction projects at a variety of technology-driven manufacturing companies, including Wyeth (now Pfizer), Johnson & Johnson, Amylin (now AstraZeneca), a world-leading consumer care products manufacturer, and a variety of others.

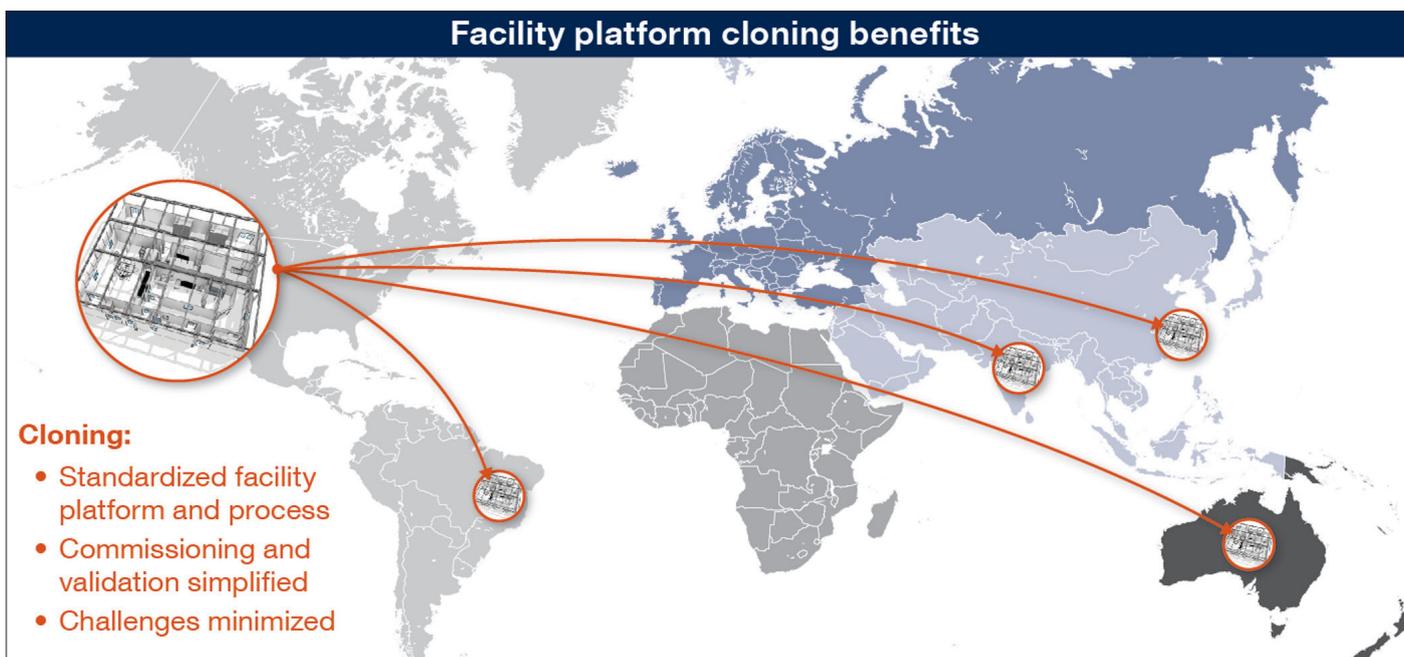


Figure 4: Global Cloning Potential

NPV is a holistic assessment used to determine whether a prospective investment will be profitable. This technique measures the discounted cash inflow to the present value cash outflow on a project. In other words, it provides the present value of the anticipated future cash flows less the initial cost outlay. If the discounted cash inflow over the project timeline is greater than or equal to the initial investment, say at time $T = 0$, then the investment will probably be profitable. When running a NPV analysis against two or more alternative design approaches, this technique can provide greater transparency on relative costs and benefits (Figure 3). For example, a comparative NPV analysis can be run against a conventional stick-built approach versus a modular facility design, or a design that incorporates varying degrees of modularity in design and execution. Start by estimating the future cash flows expended in the conventional design-bid-build approach, and then compare them against the modular project by discounting both cash flows into lump-sum present value amounts. This approach can help predict the profitability of differing investment strategies. It is a useful tool that can assist project teams in determining if modularity actually provides the best overall value prior to presenting their capital-deployment cases to management.

As stated earlier, modularity is not a silver bullet. The project content ultimately drives the most appropriate modular solution, if applicable. Addressing both the near- and longer-term savings and comparatively weighing alternative approaches against the other is recommended to make a sound business case.

How «Modularity In Design» Is Enabling New Production Networks

Large batch processing has long been the predominant model in pharmaceutical and biopharmaceutical manufacturing. The smaller batch size requirements of personalized medicines and other trends, like continuous manufacturing as a disruptive technology, are well served – and even made possible – by modular design. Today, a growing number of companies are moving away from having one or two big production plants that manufacture their global supply of a particular product to running a network of smaller sites, each serving their local market. Such an approach simplifies logis-

tics and is essential in certain circumstances, especially in countries that mandate «for country, in country» production.

Modularity in Design can facilitate the creation of such networks. Once a facility has been designed for use in one location, it can be «cloned» and deployed around the world. While there are still certain levels of design activities specific to the country, including site adaptation, cloning greatly reduces design activities. Acting on lessons learned circumvents the risk of unforeseen delays and allows project delivery to become more efficient with each cloned facility platform (Figure 4).

Multi-product, multi-purpose facilities that incorporate lean design attributes and enable faster facility deployments are the new normal. Designers, equipment manufacturers, and the market in general have responded by introducing a range of technologies that can support the new demands while significantly reducing the overall footprint of a facility. Combined properly with the right cleanroom/facility infrastructure and execution strategy, modular construction is made all the more appealing.

The array of options available to pharmaceutical manufacturers is greater than ever before and redefining what is possible for the construction of modular facilities with an eye on the efficient use of capital. The challenge now is to calculate which approach, conventional or modular, offers the best value for a particular project in light of the business drivers.

Contact

M+W Central Europe GmbH
Niederlassung Schweiz
Gewerbestrasse 12
4123 Allschwil BL

Tel. +41 61 48698-10
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

Karsten Münzner
Büroleiter
Tel. +41 61 486 98 24

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

GMP heute – Moderne und kosteneffiziente Optimierung von Qualitäts-Managementsystemen

Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, gmp-experts GmbH; Neustadt an der Weinstrasse,
Dr. Sabine Rudolph, Apothekerin, gmp-experts GmbH; Neustadt an der Weinstrasse

Ein korrekt etabliertes, implementiertes und aufrechterhaltenes Qualitätsmanagementsystem ist ein wirkungsvolles Instrument zur Erzielung grundlegender Verbesserungen in der Unternehmensorganisation und -leistung. Im Zuge der Optimierung von Qualitätsmanagementsystemen, beispielsweise in Folge von Behördeninspektionen, ist es unumgänglich, einen ganzheitlichen Ansatz unter Berücksichtigung aller Schnittstellen, Systemübergänge sowie angrenzender Prozesse zu wählen. Die Bereinigung, Vereinheitlichung und Vereinfachung der unternehmensinternen Abläufe, Prozesse und Systeme, der Aufbau eines ganzheitlichen Wissensmanagements sowie der systematische Einsatz von Risikoanalysen führen hierbei nicht nur zu einer Verbesserung des GMP-Status des Unternehmens, sondern bieten auch Potential für Effizienzsteigerungen und Kostensenkungen. Der nachfolgende Artikel beschreibt die Chancen eines ganzheitlichen GMP-Upgrades und erläutert an einem realen Fallbeispiel anschaulich, wie eine erfolgreiche Umsetzung in die Praxis erfolgen kann.

GMP heute – eine (provokante) Standortbestimmung

Unternehmen im GMP-Umfeld werden tagtäglich mit der Anforderung konfrontiert, wettbewerbsfähige, global vertriebene Produkte unter Einhaltung aller gesetzlichen Regelwerke und Qualitätsanforderungen zu entwickeln, zu produzieren und zu vermarkten. Zeitgleich müssen hierbei die anfallenden Kosten niedrig gehalten werden. Um dieser Anforderung gerecht zu werden, ist eine wirkungsvolle und exakte Positionierung bzw. Ausrichtung des Qualitätsmanagementsystems zwingend notwendig. Auch die Identifizierung und zielgerichtete Beeinflussung der Kostentreiber ist unumgänglich.

Gerade in diesem ganzheitlichen Ansatz zwischen GMP-Erfüllung und Kosteneffizienz klafft in vielen Fällen eine grosse Diskrepanz. Diese kann zusammengefasst und beispielhaft mit folgenden Attributen umschrieben werden:

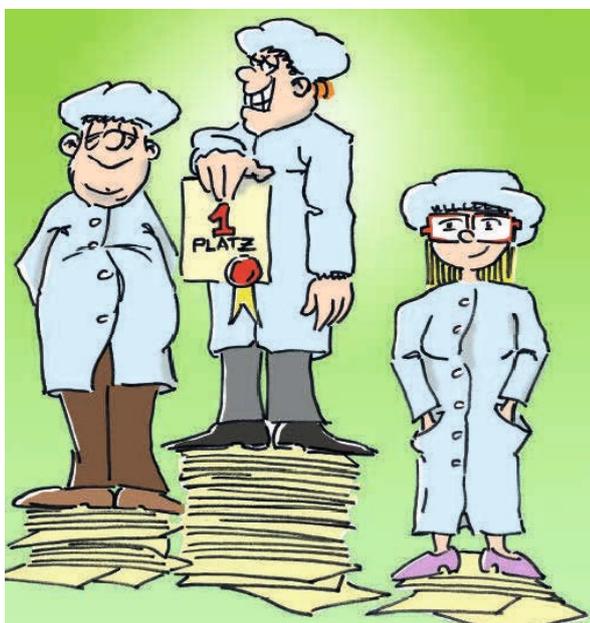
- GMP-Systeme benötigen aufgrund regulatorischer Präzisierungen eine immer differenziertere Aufstellung und dementsprechend detailliertere, intern regelnde Vorgabedokumente. Hierbei fällt häufig auf, dass gerade im Vorfeld von Behördeninspektionen von Systembetreibern kurzfristig und aus Unsicherheit «SOPs zur SOP» werden. Ebenfalls zu beobachten ist, dass unverständliche SOPs bzw. Qualitätssicherungsvorgaben, die nicht zu 100% auf den individuellen Anwendungsfall in der eigenen Abteilung passen, neu erstellt werden und dies dann teilweise im Widerspruch zur «Ur-SOP» des Systems steht. In Summe: Die Qualitätssicherungssysteme mit ihrer «SOP-Landschaft» wuchern oftmals aus und werden nicht mehr sinnvoll gestützt. Der Überblick geht den Anwendern in Folge mehr und mehr verloren, was dazu führt, dass die GMP-Unsicherheit im Betrieb wächst. Dies wiederum bietet ein erhöhtes Potential für Fehler, die von Behörden dann identifiziert werden können.
- Behörden und deren Vertretern werden zunehmend interpretierende Erwartungshaltungen «in den Mund» gelegt («...wenn der Inspektor kommt, dann will er...»). Aus dieser Situation werden z.B. immer wieder technische Detaillösungen gewählt, die einen Inspektor dann mit Sicherheit zufrieden stellen sollen. Ein in vielen Unternehmen anzutreffendes Beispiel sind pauschalisierte, deutlich überhöhte Luftwechselraten im Reinraum, die fern jeglicher Risikountersuchung aufgestellt wurden. Frei nach dem Motto: «Je mehr, umso besser und der Inspektor ist besonders zufrieden!».
- Aus Unsicherheiten in der Qualitätsmanagementorganisation (Aufbauorganisation) werden vielfach GMP-Sicherheitsfaktoren aufgebaut (wie beispielsweise Prüfdokumente der Prüfdokumente oder 6-, 8-, 10-Augenprinzip z.B. beim Batch Record Review). Es fehlt der Grundsatz: «Mach es einmal, aber dafür richtig («First Time Right»)!».

Diese Beispiele lassen sich aus der Inspektionspraxis von gmp-experts beliebig weiterführen und mit folgendem Beispiel als Spitze einer «GMP-Irrfahrt» beschreiben:

Im Rahmen einer Inspektion bei einem mittelständischen, pharmazeutischen Betrieb (ca. 500 Mitarbeitende) wurde festgestellt,

dass die Abteilungen Produktion, Konfektionierung und Qualitätskontrolle u.a. in den Qualitätssicherungssystemen «Kalibrierung» und «Qualifizierung» sowie weiteren Systemen, jeweils eigene, in der Ausführung und Dokumentation vollständig unterschiedliche SOPs erstellt haben und anwenden (Abteilungs-SOPs). Die Widersprüchlichkeiten zwischen diesen SOPs in der Schnittstelle zu anderen Qualitätssicherungssystemen, z.B. zu Anforderungen bezüglich Abweichungsbearbeitung, Einsatz von Risikoanalysen und Einbindung in den PQR, mussten daher durch die Qualitätssicherung aufgegriffen und geregelt werden. Dies geschah durch die Erstellung von sogenannten CSOPs (Consolidation-SOPs). Diese Art der SOPs regelte dann, wie mit den auftretenden Diskrepanzen umzugehen ist. Der im Rahmen des Inspektionsberichts empfohlenen CAPA-Massnahme, dass die in allen Qualitätssicherungsbereichen grundsätzlich gleichen Systeme doch idealerweise vereinheitlicht werden sollten, wurde durch die Fachabteilungen widersprochen. Der Leiter der Qualitätsmanagementorganisation räumte im 4-Augengespräch mit dem externen Berater recht frustriert ein, dass diese Intention der Vereinheitlichung vollständig richtig sei, aber keine der Abteilungen sich auf die Vorgaben einer anderen Abteilung einlassen wolle (GMP-Patt-Situation). Damit blieb die für die Qualitätsmanagementorganisation schwierige Situation bestehen und die Qualitätssicherungssysteme konnten nur mit erheblichem Mehraufwand und der Gefahr des Entstehens von GMP-Defiziten betrieben werden.

Fazit dieser Beobachtung: Vielfach sind die immer komplexer werdenden und schwierig zu handhabenden Qualitätssicherungssysteme den Verantwortlichen der Qualitätsmanagementorganisation und den Abteilungsleitern bekannt. Mut zu «entflechten und auszumisten» und damit der Versuch, sowohl die GMP-Effizienz als auch die GMP-Sicherheit zu steigern, wird jedoch nicht aufgebracht. Die Gründe für diese «Ohnmacht» sind vielfältig. Gleichermassen würden bei beherztem Einstieg aber signifikante Vorteile erreicht werden.



Siegerehrung im SOP-Fleiss-Wettbewerb © G.Herrmann

«Kosten- und Effizienzfresser» im GMP-Alltag

Als einer der Haupt-Kostentreiber ist der zunehmende regulatorische Druck, dem Unternehmen im stark regulierten GMP-Umfeld ausgesetzt sind, anzusehen. Hierbei ist häufig feststellbar, dass die stetige Erhöhung der regulatorischen Anforderungen und weitere Konkretisierung der Vorgaben seitens des Gesetzgebers nicht un-

bedingt mit einer proportionalen Verbesserung der Qualität und der Erhöhung der Produktsicherheit einhergehen. Vielfach ist auch eine deutliche Unklarheit und Unsicherheit hinsichtlich der Umsetzung dieser neuen Vorgaben in die Praxis zu beobachten.

Die Existenz unterschiedlicher Qualitätssicherungssysteme auf internationaler Ebene, die unterschiedliche Auslegung der Regularien durch die nationalen und lokalen Überwachungsbehörden sowie der Interpretationsspielraum der oftmals sehr allgemein und offen formulierten Regularien und die damit verbundene Unerfahrenheit und Unsicherheit hinsichtlich deren Umsetzung innerhalb des Unternehmens führen häufig zu übertriebenen und damit kostenintensiven unternehmensinternen Qualitätsanforderungen. Diese können sich, insbesondere wenn es sich um global agierende Unternehmen mit unternehmensinternen unterschiedlichen Qualitätssicherungssystemen handelt, unter Umständen sogar widersprechen bzw. zu einer extremen Ressourcenbindung führen. Eine entsprechende Bereinigung, Vereinheitlichung und Vereinfachung der Qualitätssicherungssysteme sowie ein diesbezüglicher regelmässiger Review werden in vielen Fällen jedoch nicht ins Auge gefasst. Häufig steht auch der reine Formalismus, d.h. das Papier, sowie die Sicherstellung der Compliance in Behördeninspektionen im Vordergrund und nicht die Verbesserung der Prozesse und der Qualität selbst. Auch beim Thema Risikomanagement ist zu beobachten, dass vielfach aus Unwissenheit, Unsicherheit und Angst vor entsprechenden Beobachtungen in Behördeninspektionen Risikomanagement-Tools zu zaghaft bzw. nicht effizient eingesetzt werden. Der Blick wird nicht auf das gelenkt, was wirklich kritisch ist, sodass der Grad der Bemühungen, der Förmlichkeit und der Dokumentation den Grad des Risikos deutlich übersteigen. Zudem treiben nicht bedarfsgerechte Schulungssysteme zum Aufbau von unternehmensinternem Know-how sowie komplexe Abläufe im Rahmen der Prüfung und Marktfreigabe von Produktionschargen und die damit verbundene aufwendige, ressourcenbindende Dokumentation die Kosten in die Höhe.

Im Bereich der Betriebskosten können Investitions-, Energie- und Unterhaltskosten zu weiteren Faktoren werden, die die finanziellen Aufwendungen weiter erhöhen. Dies ist insbesondere der Fall, wenn im Rahmen der Planung von Raum- und Anlagendesigns sowie der Gestaltung von Prozessen überzogene Entscheidungen getroffen werden. Als Beispiel sei hier die unnötige Hochklassifizierung von Räumlichkeiten genannt, z.B. die Klassifizierung einer Verpackung fester Formen in Klasse D. Ein ebenfalls nicht zu vernachlässigender Faktor im Bereich der Betriebskosten stellen Qualifizierungs- und Validierungskosten dar. Eine unzureichende Zusammenarbeit zwischen Engineering- und Qualifizierungsteams, eine zu komplexe Vorgehensweise bei der Durchführung von Qualifizierungen und Validierungen sowie ein ineffizienter Einsatz von Risikoanalysen und der damit verbundenen Prüfung unnötiger Details sind hier zu erwähnen.

Chancen eines ganzheitlichen GMP-Upgrades

Chancen den GMP-Status des Unternehmens zu verbessern und zeitgleich die oben beschriebenen Kostentreiber bzw. effizienzreduzierenden Faktoren langfristig zu minimieren, liegen in einem ganzheitlichen GMP-Upgrade des Unternehmens. Grundlegende Voraussetzungen hierfür sind:

- **die Unterstützung der Unternehmensleitung:** Ein solches Projekt kann nur durch entsprechende Unterstützung der Unternehmensleitung ermöglicht werden. Die Unternehmensleitung muss hierbei nicht nur hinter dem Projekt stehen, sondern ihm auch die entsprechende Priorität zumessen und die erforderlichen Mittel und Ressourcen zur Verfügung stellen. Hierbei ist es ebenso wichtig, alle Beteiligten durch frühzeitige, intensive Kommunikation in das Projekt einzubinden und

die Vorteile für alle aufzuzeigen. Auf diese Weise wird Widerständen vorgebeugt bzw. entgegengewirkt und die Motivation geschaffen, das Projekt gemeinsam anzugehen. Nur wenn sich sowohl die Unternehmensleitung als auch die Mitarbeiter klar zu dem Projekt bekennen, ist die Voraussetzung für dessen späteren Erfolg gegeben.

- **eine vollständige Betrachtung aller unternehmensinternen Abläufe, Prozesse und Systeme:**

Im Zuge eines ganzheitlichen GMP-Upgrades des Unternehmens ist eine Betrachtung aller unternehmensinternen Abläufe, Prozesse und Systeme unerlässlich. Hierbei sollte insbesondere Schnittstellen, Systemübergängen und angrenzenden Prozessen eine besondere Beachtung zukommen. Im Rahmen der Überprüfung der unternehmensinternen Abläufe, Prozesse und Systeme sollte deren Qualitätsrelevanz, Sinnhaftigkeit sowie die erreichte Verbesserung der Qualität kritisch hinterfragt werden. Des Weiteren ist es erforderlich einen entsprechenden Abgleich mit den tatsächlichen, realen GMP-Anforderungen vorzunehmen. Durch eine anschließende Bereinigung, Vereinheitlichung und gegebenenfalls auch Vereinfachung der unternehmensinternen Abläufe, Prozesse und Systeme lassen sich Kosten-, Personal- und Zeitaufwand deutlich reduzieren.

- **ein effizientes, risikobasiertes Projektmanagement:**

Im Bereich der Projektplanung und des Projektmanagements ist zur Senkung der Investitions- und Projektkosten der Einsatz von Risikomanagement-Tools unumgänglich. Auch ist es wichtig, sich hier stets nur auf Sachinformationen aus gesicherten Quellen (z.B. PDA, ISPE, Normenwelt ISO, etc.) zu stützen. Das Einbringen von Erkenntnissen und Erfahrungen aus der Auswertung bestehender Prozesse (Schwachstellenanalyse) bzw. bereits abgeschlossener Projekte («Lessons Learned») kann ebenfalls zu einer wesentlichen Verbesserung und Effizienzsteigerung des jeweiligen Projektes beitragen. Im Bereich des Projektmanagements kommt dem Know-how-Transfer ebenfalls eine wichtige Bedeutung zu.

Bei der Umsetzung eines solchen GMP-Upgrade-Projektes kann es sehr hilfreich sein, externe Experten einzubinden. Diese liefern nicht nur wichtiges Know-how, sondern können auch zum Aufbau von Wissen und Kompetenzen im Unternehmen beitragen. Weitere Vorteile, die der Einsatz externer Experten mit sich bringt, liegen unter anderem darin, dass Externe oft «frischen Wind» in die Organisation bringen und fern von Betriebsblindheit einen Blick von aussen auf die Organisation werfen. Bei Einbindung externer Experten ist es allerdings unabdingbar, dass diesen durch Entgegenbringen

von Vertrauen und entsprechender Akzeptanz tiefere Einblicke in die z.T. sehr komplexen, internen Unternehmensstrukturen und -abläufe sowie die Unternehmenskultur gewährt werden. Um sicherzustellen, dass das von ihnen eingebrachte Wissen nach Abschluss ihres Einsatzes nicht verloren geht, ist die Weitergabe an unternehmensinterne Wissensträger ebenfalls von essentieller Bedeutung.

Eine weitere nach wie vor attraktive Möglichkeit der Kostensenkung stellt für Unternehmen die Auslagerung von ganzen Geschäftsprozessen oder bestimmten Teilaufgaben an einen externen Dienstleister dar. Durch Einkauf von speziellem Know-how und spezieller Expertise entfällt eine aufwendige Selbstbeschaffung. Das Unternehmen kann sich dadurch wieder auf seine Kernkompetenzen besinnen. Zudem können mit der Auslagerung eine mögliche Qualitätssteigerung sowie eine Reduktion der unternehmensinternen Produktionsrisiken einhergehen. Doch die Auslagerung von ganzen Geschäftsprozessen oder bestimmten Teilaufgaben bietet nicht nur Vorteile. Sie kann zu einer ungewollten Abhängigkeit von Lieferanten bzw. Beratern sowie einer ungewollten Einschränkung der Flexibilität und Eigenkontrolle führen. Auch besteht die Gefahr des Verlustes an firmeninternem Know-how. Aus diesem Grunde sollte jedes Unternehmen über eigene Wissensträger verfügen, die sich mit der Koordination und Betreuung der externen Dienstleister beschäftigen.

Erfahrungsbericht gmp-experts

Zur Unterstützung der vorgängig beschriebenen Thesen soll an einem (sicherlich extremen) Beispiel aufgezeigt werden, wie in einem pharmazeutischen Unternehmen im Raum ein GMP-Upgrade-Projekt erfolgreich durchgeführt wurde.

Fallstudie: GMP-Upgrade auf Grund von Beanstandungen nach einer behördlichen Inspektion:

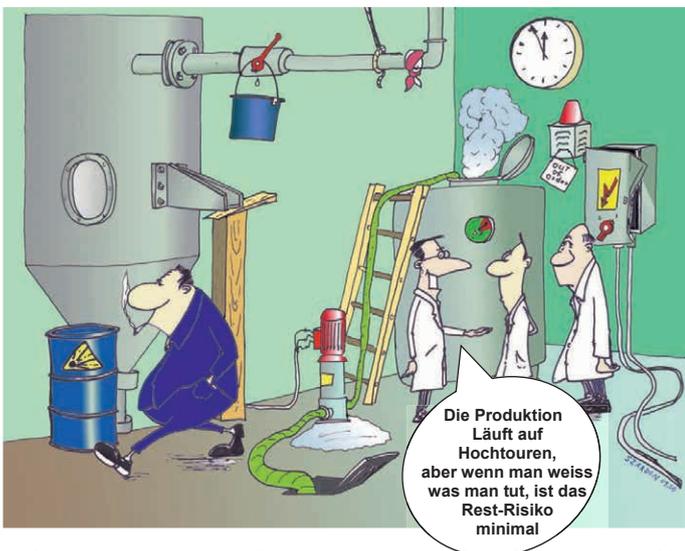
Ein Unternehmen im deutschsprachigen Raum kam aufgrund eines durchgeführten Rückrufes in die schwierige Situation, dass die zuständige Behörde nach einer ad hoc-GMP-Inspektion und Feststellung gravierender GMP-Defizite eine Verweigerung der Verlängerung des GMP-Zertifikates androhte und diese an eine signifikante Verbesserung des GMP-Status knüpfte.

Dies ist sicherlich die unangenehmste Form eines Projektstarts für ein internes GMP-Upgrade. Der negative Inspektionsbericht mit Drohung des Entzugs des GMP-Zertifikates, die laufenden internen Ermittlungen der Ursachen, der zeitliche Druck sowie die zu erwartende Nachinspektion zur Überprüfung der Erfüllung von zugesagten CAPA-Massnahmen führten zu einer oftmals als insgesamt psychisch sehr angespannten und damit zusätzlich verkomplizierten Situation bei allen Beteiligten.

Direkt nach dem Erhalt des Inspektionsberichtes wurde durch die Geschäftsführung ein GMP-Upgrade-Projekt initiiert. Dabei wurden über s.g. Recruiting-Agenturen zunächst ca. 30 externe «Freelancer» eingestellt, die nach kurzer Projektzeit sogar auf ca. 50 aufgestockt wurden. Diese sollten die diversen Beobachtungen und Inspektionsmängel aufarbeiten, während die «Stammebelegschaft» sich überwiegend um das Tagesgeschäft kümmern sollte. Die gewählte Strategie erwies sich allerdings nach ca. 3 Monaten als unzweckmässig, um das Ziel der Verbesserung des GMP-Status und der Akzeptanz durch die inspizierte Partei zu erreichen. Ursache hierfür war vor allem das Fehlen eines ganzheitlichen Ansatzes im Projekt, was sich unter anderem folgendermassen zeigte:

- **Abarbeitung der Einzelbeobachtungen ohne Ursachenermittlung:**

Einzelbeobachtungen waren zwar im Auditbericht explizit aufgeführt worden, hatten jedoch meist noch tieferliegende Ur-



Risikomanagement vs. Risikobewusstsein

© H. Kunkler

Die Autoren



Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, CEO gmp-experts GmbH

Der Autor ist seit mehr als 25 Jahren in verschiedenen Führungsfunktionen in der Pharmaindustrie tätig. Mit der Qualifikation als Maschinenbauingenieur, geprüfter Sachverständiger für Reinraumtechnik und GMP-Management und Lead-Auditor gründete er gemeinsam mit seinem Partner Dr. Hans-Peter Volkland in 2008 die Firma gmp-experts GmbH. Sein Haupt Einsatzgebiet ist neben der Vermittlung von GMP-Wissen in internen und externen Seminaren die Wahrnehmung von «ad interim-Mandaten» im Projektmanagement und in Führungsverwendungen z.B. als COO, Produktionsleiter, Leiter Technik. Schwerpunkt der Aufgaben in den letzten Jahren waren s.g. «Remediations-Projekte» und Transfer-Konzeptplanungen von Steril- und «high-potent»-Fertigungen in der Schweiz, Deutschland und u.a. im asiatischen und russischen Bereich.



Dr. Sabine Rudolph, Apothekerin

Die Co-Autorin ist nach diversen Industrie-verwendungen u.a. als QP gem. §14 AMG seit 2014 als Apothekerin bei der gmp-experts GmbH tätig. Ihre Hauptaufgaben sind neben der Seminarorganisation die Vermittlung von GMP-Wissen in internen und externen Seminaren sowie der Aufbau und die Prüfung von Qualitätsmanagementsystemen.

chen, welche jedoch im Verlauf der Behördeninspektion nicht aufgedeckt worden waren.

Beispiele für die dann eintretende punktuelle Korrektur von Inspektionsmängeln durch externe Berater:

- o Ad hoc-Schreiben neuer bzw. Erweiterung bestehender SOPs bzw. Qualitätssicherungsvorgaben;
- o Erstellen von überdetaillierten Prüfplänen zur Behandlung der Einzelbeobachtungen der Inspektion;
- o Kompensation von fehlender Grundlagenarbeit durch überzogenes Training von operativem Personal nur in Bezug auf jenen individuellen Punkt der Beobachtung z.B. verstärktes Lesetraining von SOPs für alle Mitarbeiter aus allen Funktionsbereichen nach dem Giesskannenprinzip;
- o Einzelkorrektur technischer Beobachtungen, wie z.B. die Kalibrierung der Messstelle, welche im Audit beanstandet worden war, ohne Hinterfragung des Qualitätssicherungssystems «Kalibrierung» und entsprechende Anpassung.

• **Ermittlung und Zuweisung von Ursachen zu einer Beobachtung ohne ausreichende Ursachenanalyse:**

Beispiele für tatsächliche Ursachen für diverse Inspektionsmängel:

- o Falsche Vorgaben in SOPs oder Managementsystemen;
- o Unwissenheit / Unsicherheit / fehlendes Know-how bei den im Audit präsentierenden Mitarbeitenden;
- o Geringe Präsenz von Führungskräften vor Ort im Tagesbetrieb mit der Konsequenz einer fehlenden bzw. nicht ausreichenden Steuerung/Überwachung von GMP-Abläufen in den Fachabteilungen;
- o Wechselnde Eigentumsverhältnisse des Unternehmens innerhalb weniger Jahre;
- o Finanzielle Spardiktate der Firma mit der Folge von Investitions- und Wartungsstau, fehlender Ersatzinvestitionen bzw. infrastruktureller Einsparungen an falscher Stelle.

• **Versuch der GMP-Korrektur mittels Investitions-Aktionismus:**

Überwiegend spontane Auslösung von Investitionen in Anlagen und Ausrüstung bzw. bauliche Korrektur der GMP-Infrastruktur ohne Feststellung der zwingenden Notwendigkeit zur Verbesserung des allgemeinen GMP-Systems.

• **Personeller «GMP-Upgrade-Overkill» ohne ausreichende Koordination:**

Im gezeigten Fall wurde durch den Einsatz von bis zu 50 externen Kräften ein GMP-Upgrade gestartet, ohne dass eine geplante und koordinierte Vorgehensweise mit dem ganzheitlichen Ansatz vorhanden war.

Was war zu tun? «Die Faktoren zu einem erfolgreichen GMP-Upgrade»

Im aufgezeigten Beispiel konnte innerhalb eines Zeitraumes von ca. 3 Monaten keine erkennbare Verbesserung des GMP-Status erzielt werden. Vielmehr war bei den Führungskräften der Firma, die neben den Herausforderungen des Produktionsalltages mit der weitgehend fachlich unkoordinierten Vorgehensweise der exter-

nen Kräfte zeitlich und inhaltlich überfordert waren, eine signifikante Frustration festzustellen.

Nach Entscheid der Geschäftsführung auf der Basis eines durch gmp-experts durchgeführten «Status quo-Audits» wurde eine radikale Neuausrichtung des Projektes gestartet. Mit Zustimmung der zuständigen Behörde wurde ein vollständig neuer Projektplan («QIP - Quality Improvement Plan») unter Leitung eines sehr erfahrenen Projektleiters (extern) und dem Leiter der Qualitätssicherung auf- und umgesetzt.

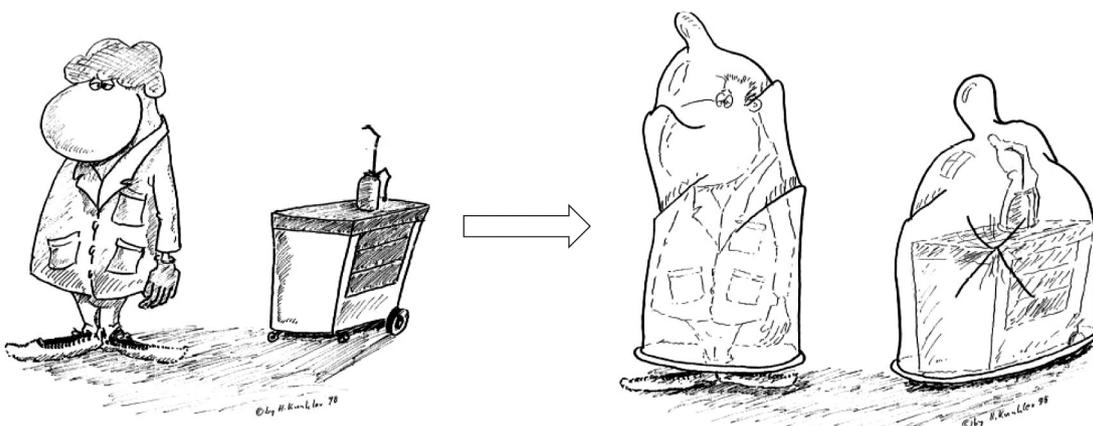
Wesentliche Grundidee des neu begonnenen GMP-Upgrade-Projektes war die «Heilung und Sanierung von Innen». Dabei wurde in Übereinstimmung mit der Geschäftsführung des Unternehmens der Ansatz gewählt, dass ein «Aufsetzen» weiterer Qualitätssicherungsregelwerke von externen Fachkräften nicht zielführend ist. Vielmehr wurde die Anzahl der externen Fachberater auf 5 Personen reduziert und diese als erfahrene (Teil-)Projekteiter für die Bereiche Qualitätssicherung, Produktion, Logistik, Qualitätskontrolle und Technik eingesetzt. Diese Funktion als GMP-Coach war verbunden mit einer engen Zusammenarbeit mit den Bereichsleitern und dem dezidierten Analysieren der aktuellen GMP-Situationen. Diese wurden dann von innen heraus korrigiert, wobei die Coaches stets darauf achteten, nach gründlicher Prüfung auf Eignung, möglichst viel bewährte «Grundsubstanz» aus der bestehenden Aufbau- und Ablauforganisation zu übernehmen. Weitere externe Kräfte wurden nur dann hinzugezogen, wenn definierte Arbeitspakete (z.B. die Überarbeitung von Masterdokumenten der Herstellung, Qualitätskontrolle oder Technik) erstellt werden mussten.

In einem ganzheitlichen Ansatz wurden folgende wesentlichen Rahmenbedingungen im GMP-Upgrade definiert und mit enger Beteiligung und Überwachung durch die Geschäftsführung umgesetzt:

- Es wurden systematisch alle Beobachtungen auf ihre Ursachen und alle korrespondierenden GMP-Systeme auf ihre Eignung und Stringenz hin überprüft.
- Erkannte Defizite im GMP Know-how wurden konsequent in internen Schulungen und Workshops über **alle** Führungsebenen aufgebaut.
- Kernprojekthinhalte zur Sicherung der Qualität in der laufenden Produktion wurden definiert, der Behörde vorgestellt und durch diese freigegeben.
- Ein zentraler Projektplan (QIP) zum Review aller Qualitätssicherungssysteme im «Top-Down- Ansatz» (hier bedeutend «vom Groben ins Detail») wurde erstellt. Ein regelmässiger Review und

Querabstimmung zu anderen korrespondierenden Systemen wurde aufgebaut und eng in Zusammenarbeit zwischen der Projektleitung, den Teilprojektleitern und der Qualitätssicherung geführt. Dieser Plan wurde in enger und kooperativer Zusammenarbeit mit der zuständigen Behörde abgestimmt. Monatlich wurde der Stand des GMP-Upgrade-Projektes in einem Fortschrittsbericht gemeldet.

- Qualitätssicherungsvorgaben wurden systematisch auf ihre Sinnhaftigkeit hinterfragt (Eliminierung des «Das war schon immer so») und aktuelle Vorgaben aus dem GMP-Leitfaden in die eigenen Qualitätssicherungssysteme integriert.
- Es wurde ein systematischer Einsatz von Risikoanalysen gemäss ICH Q9 zur Ermittlung von wirklichen GMP-Akzeptanzkriterien eingeführt und eine Ausbildung interner Moderatoren in der Durchführung von Risikoanalysen initiiert.
- Externe operative Ressourcen wurden auf einen punktuellen Einsatz (z.B. zum Erstellen von SOPs auf der Basis klarer Vorgaben der internen Führungskräfte) reduziert.
- Durch die Nutzung des Know-hows des operativen Personals, welches oftmals sowohl Bewusstsein für Ursachen als auch gute Lösungsansätze für Qualitätssicherungssysteme und technische Optimierungen aufzeigen konnte, konnte eine nachhaltige Motivation für das GMP-Upgrade erreicht werden.
- Nach Identifizierung von qualifizierten, operativen Mitarbeitern wurden diese entsprechend geschult und konnten erfolgreich als sehr motivierte Linienvorgesetzte/Schichtführer eingesetzt werden, was das Qualitätsbewusstsein beim operativen Personal deutlich verbesserte.
- Durch die systematische Analyse und Verbesserung von Material- und Personalfüssen vor dem Hintergrund der aktuellen Anforderungen des GMP-Leitfadens konnte sowohl die Produktqualität als auch die Produktionseffizienz gesteigert werden.
- Durch die Einführung der Methodik des «FTR - First Time Right» und der Identifizierung von «Zeitfressern» konnten Doppel- und Dreifacharbeiten aus Gründen von Unsicherheit minimiert werden.
- Veränderungen der Besprechungs- und Führungskultur führten durch erhöhte Vor-Ort-Präsenz der Führungskräfte und verbesserte Kommunikation im Alltag zum Aufdecken von Risiken und Verbesserungspotentialen.



- Kostentreiber bei Energie und externen Laborkosten, bedingt durch überzogene Anforderungen, wurden identifiziert und GMP-konform reduziert.
- Die Erfolgsfaktoren können wie folgt kurz zusammengefasst werden:
 - o Aktive Beteiligung der Geschäftsleitung,
 - o Generierung von Motivation und Willen zur Umsetzung auf allen Ebenen,
 - o Stärkung und Förderung des «Common sense» ohne Abstriche in der GMP-Compliance.
- Die Quote für vernichtete Produkte/Verluste konnte um ca. 20% verringert werden.
- Die Anzahl der offiziellen SOPs konnte um 25% reduziert werden.
- Die Energiekosten konnten um ca. 15% gesenkt werden.
- Kosten für externe Labore konnten um 20% gesenkt werden.

Ergebnis des gewählten Projektansatzes zum durchgeführten GMP-Upgrade:

Das Projekt konnte innerhalb von etwa 24 Monaten erfolgreich abgeschlossen werden. Die zuständige Behörde hatte sich nach ca. 6 und 12 Monaten vor Ort über den Projektverlauf informiert und die aktuelle Einhaltung von GMP-Vorgaben auf die Routineproduktion überprüft:

- Die Wiederholungsinspektion zum definierten Projektende wurde mit wenigen «minor»-Beanstandungen erfolgreich bestanden. Das GMP-Zertifikat wurde ohne weitere Auflagen erteilt.
- Die Durchlaufzeiten für hergestellte Chargen konnten um ca. 30% gesenkt werden.
- Die Auslastung der Prozessanlagen (OEE) konnte um 25% erhöht werden.

Fazit und Ausblick: Aus dem GMP-Upgrade Projekt unter der Leitung von externen Fachleuten verbunden mit der Massgabe eines ganzheitlichen Ansatzes sowie der Strategie der «Heilung von Innen» wurde durch das Unternehmen eine GMP-Struktur geschaffen, die zeitgemäss, effizient und nachhaltig ist. Regelmässige Mock-Audits, eingebettet in das interne Selbstinspektionssystem des Unternehmens, sollen zukünftig sicherstellen, dass eine «GMP-Erosion» vermieden wird und die Inspektionsbereitschaft kontinuierlich hochgehalten wird.

Kontakt

gmp-experts Dipl.-Ing Rudloff / Dr. Volkland GmbH
Am alten Sportplatz 8
D-67434 Neustadt an der Weinstrasse
Telefon: +49 (0)6321 3995566
Telefax: +49 (0)6321 3995577
E-Mail: info@gmp-experts.de
www.gmp-experts.de



M+W GROUP

M+W Products



Reinstes Know-how für Ihren Erfolg!

Wie man Pharmaprodukte von höchster Qualität sicher, effizient und umweltfreundlich herstellt? Mit Lösungen für ultrareine Luft und kontrollierte Bedingungen, in denen die größte Reinraum-Erfahrung steckt: www.products.mwgroup.net

Reinraumprodukte & kontrollierte Umgebungen

Orthopädie – Traumatologie – Chirurgie – Arthroskopie – Sportmedizin

Interviews und ausgewählte Beiträge, die seit der Gründung der Zeitschrift im Jahre 1979 bis und mit dem Jahr 2010 in SWISS MED erschienen sind.

SWISS MED 1/11 (208 Seiten)

CHF 80.– + MWSt. (Schweiz) + Versandkosten

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH

Telefax ++41 44 918 29 70,

E-Mail felixwuest@bluewin.ch

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Das GMP-1x1 der Druckluft im Pharma-Umfeld

Moderner Betrieb und GMP-konforme Überwachung von Druckluftsystemen in der Pharmaindustrie; Schwerpunkt Druckluft.

Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, gmp-experts, Neustadt an der Weinstrasse; B.Sc. Sebastian Schwarz, gmp-experts, Neustadt an der Weinstrasse, Florian Gleissner, Fa. CS-iTEC, Buggingen

Komprimierte Gase im direkten Einsatz im Materialfluss von Arzneimitteln und in der Prozessführung erfordern ein hohes Mass an Beachtung und konsequente Einbindung in das GMP-System der Reinraumtechnik. Ist die Versorgung mit komprimiertem Stickstoff aus einer Lagerhaltung (gasförmig in Druckbehältern oder als flüssiger Stickstoff mit anschließender Verdampfung) noch qualitativ abgesichert durch ein CoA (Certificate of Analysis) des Stickstoffherstellers, wird es für die «in situ» hergestellte komprimierte Druckluft schon schwieriger: Die Komprimierung erfolgt mit der Ressource Umgebungsluft, welche in der angesaugten Qualität lokal sehr unterschiedlich bzw. stark von Umwelteinflüssen beeinträchtigt werden kann. Erst eine Aufreinigung in der weiteren Verteilung kann eine geeignete Qualität erzeugen. Zur Beherrschung dieser Rahmenbedingungen bedarf es einer sorgfältig auf den Anwendungsfall bezogenen Spezifikation, einer validen Aufbereitungs- und Verteilungstechnik und vor allem einer nutzungsgerechten Überwachung der Spezifikationen durch Monitoring mit anschließender Freigabe für den Einsatz am oder im Produkt. Der vorliegende Bericht soll die Zusammenhänge zwischen Risiken und Spezifikationen, Chancen und Verantwortung in der Validierung und hierbei insbesondere den Einsatz einer modernen und kalibrierten Messtechnik im Musterzug aufzeigen.

Ausgangssituation: Druckluft im Pharma-Umfeld

Druckluft ist ein «teurer Stoff», nicht nur wenn man sich die Kosten betrachtet, die durch Einsatz von Energie anfallen, um ein Druckluftnetz betriebssicher zu betreiben. Wertvoll auch deshalb, als dass Druckluft oftmals viel näher an (oder in) das Produkt kommt, als gedacht. Insbesondere Prozesse wie Ausblasen von Primärpackmitteln, Produkttransport aus dem Behälter bis an die Füllnadel unter aseptischen Bedingungen bis hin zum Trocknen von Behältern bzw. Belüften nach dem Hochvakuum in Lyophilisatoren oder Fermentern seien hier prominent aufgeführt. Druckluft hat einen extrem engen Einfluss auf das Produkt und bedarf somit einer sehr hohen Aufmerksamkeit im GMP-System.

In der GMP - Praxis vielfach zu wenig beachtet:

In Auswertung zahlreicher Berichte über Behördeninspektionen wurde oftmals bemängelt, dass weder eine klare Spezifikationsvorgabe, noch ein nachhaltiges Qualifizierungs- bzw. GMP-Management rund um den Betrieb von komprimierten Gasen durchgeführt wurde. Insbesondere die Erstellung einer Spezifikation wurde nicht oder nur unzureichend durchgeführt.

Grund hierfür ist sicherlich, dass im Gegensatz zu den flüssigen Medien wie Aqua purificata oder Wasser für Injektionszwecke keine eindeutige Spezifikation durch die Ph.Eur vorliegt. Die in der Ph.Eur. zu findende Spezifikation der «Air Medicinalis» ist für die Spezifizierung der Druckluft ungeeignet, da sie mit Ihren Akzeptanzkriterien die Atemluft beschreibt, die einem Patienten zugeführt wird.

Der Verweis auf die ISO 8573 ist dann auch nur bedingt hilfreich, weil hier eine Klassifizierung von Grenzwerten für Partikelzahl, Drucktaupunkt und Öl-Gehalt zwar definiert, jedoch nicht empfohlen wird, in welcher pharmazeutischen Anwendung welche Klasse bzw. Spezifikation notwendig ist. Auch sagt die ISO 8573 nichts aus über mögliche Spezifikationen für luftgetragene Keime analog zum Annex 1/EG-GMP-Leitfaden.

Dieser Umstand wurde in den vergangenen Monaten im Zuge von Behördeninspektionen als Trend deutlich berücksichtigt. Die komprimierten Gase Druckluft und Stickstoff sind somit sehr in den Fokus der Überwachung geraten. Vielmehr noch: Im Aide mémoire «Überwachung von Sterilherstellern», herausgegeben in 2015 durch die ZLG («Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz» in Deutschland), gedacht als Inspektionsleitfaden und klarstellende, für die Öffentlichkeit frei zugängliche Interpretation der Anforderungen aus dem Annex 1, wird jetzt definiert:

«Bei der Spezifikation von Druckluft, die in Kontakt mit dem Produkt oder produktberührenden Oberflächen kommt, ist Folgendes zu beachten: In die Risikobewertung sind neben der Art der hergestellten Produkte auch das Anlagendesign und die Qualität der Ausgangsluft einzubeziehen.

- Im Zusammenhang mit der Bewertung von Kohlenwasserstoffen ist zu beachten, dass es sich um eine Mischung aus Ölaerosolen, Öldampf und sonstigen Kohlenwasserstoffen handelt. Eine Definition von 'Öl' als Mischung aus Kohlenwasserstoffen mit ≥ 6 C-Atomen (ISO 8573-1:2010) ist dementsprechend sinnvoll. Messverfahren und erfasste Ölbestandteile sind somit klarzustellen. Das Kohlenwasserstoff-Monitoring ist auch bei ölfreien Kompressoren erforderlich, da entsprechende Kontaminanten auch über die Ausgangsluft eingetragen werden.
- Limits für Keimzahl/Partikel werden erwartet.
- Als sinnvolle Basis für die Festlegung der Spezifikation und die Durchführung der Messungen dienen die Technischen Normen der Reihe ISO 8573.
- Ein online-Monitoring von Wasser und Kohlenwasserstoffen kann insbesondere bei Anlagen erforderlich sein, die durch den Einsatz von Kältetrocknern oder Kompressoren mit Ölkühlung ein höheres Risiko in Bezug auf die nicht durchgängige Einhaltung der Spezifikationsanforderungen aufweisen.»

Zwar sind mit dieser Klarstellung noch keine Grenzwerte gem. ISO 8573 definiert, aber die Richtung ist klar. Um die Spezifikation jetzt zu definieren, empfiehlt es sich, auf der Basis des Einheitsblattes des VDMA (Verband deutscher Maschinen und Anlagenbauer) eine Klassifizierung in Abhängigkeit des Anwendungsfalls (Kritikalität für das Produkt) vorzunehmen, z.B. für Anwendung im Sterilbereich: «Direkter Kontakt der Druckluft mit dem Material einer sterilen Verpackung (Prozessluft)», diese wird im Einheitsblatt VDMA 15390 mit den folgenden Akzeptanzkriterien definiert:

- Maximale Teilchengröße und -dichte von festen Verunreinigungen:
 - o Klasse 1, entspricht $0,1 \mu\text{m}$ und $0,1\text{mg}/\text{m}^3$
- Drucktaupunkt bei Umgebungstemperaturen $> +10^\circ\text{C}$
 - o Klasse 4, entspricht $+3^\circ\text{C}$
- Drucktaupunkt bei Umgebungstemperaturen $< +10^\circ\text{C}$
 - o Klasse 2/3, entspricht $-40^\circ\text{C}/-20^\circ\text{C}$
- Maximaler Ölgehalt
 - o Klasse 1, entspricht $0,01 \text{mg}/\text{m}^3$
- Sterilität:
 - o Ja

Kontaminationsrisiken in der Druckluft

Als Hauptargument für eine Unbedenklichkeit im Einsatz von Druckluft im GM-Umfeld wird in Inspektionssituationen durch den jeweiligen Auditierten immer wieder aufgezeigt, dass der Einsatz von s.g. «ölfreien Kompressoren» ausreichend ist, um für eine qualifizierte und kontaminationsfreie Druckluft zu sorgen. Leider ist dies ein Trugschluss, denn das Kontaminationsrisiko ist vielfach erheblich grösser als gedacht bzw. bekannt. Vereinfacht kann es in zwei Bereiche aufgeteilt werden:

- Aktive Kontamination in der Druckluft-Aufbereitung;
- Passive Kontamination von Druckluft durch angeschlossene Verbrauchersysteme.

Bei der aktiven Kontamination ist die primäre Ursache einer Kontamination im Einsatz von Kompressoren mit Ölkühlung zu suchen. Diese haben nach klarem GMP-Ansatz und nach heutigem Stand der Technik in einem pharmazeutischen Produktionsbetrieb mit potenziellem Produktkontakt nichts mehr zu suchen. Aber darüber hinaus ist eine der weiteren Kontaminanten in der angesaugten Umgebungsluft selber zu suchen. Je nach Lage der Öffnungen der Luftansaugung können aus der Umgebung ein nicht unerhebliches Mass an Partikeln sowie Öl-Kontaminanten in Form von Aerosolen angesaugt und verdichtet werden. Auch die (zumeist geringfügige) Kontamination in Form von Partikeln und Ölgehalt aus den bewegten Teilen eines Kompressors, vor allem nach langer Betriebszeit, sind zu berücksichtigen. Daneben kommt viel Feuchtigkeit aus der Luft und damit auch ein potentieller Eintritt von luftgetragenen Keimen in das System im Betrieb und somit in das Leitungsnetz.

Bei der passiven Kontamination besteht die Gefährdung für die Druckluftqualität darin, dass durch ungünstige Gleichzeitigkeitsfaktoren bzw. zu geringe Leitungsdimensionen «Grossverbraucher» eine Umkehrung des Überdruckes im Druckluft-Leitungssystem hin zu einem Unterdrucksystem verursachen. So können bei der sterilen Belüftung mittels Druckluft an z.B. Behältern, die nach der Sterilisation mit Dampf in die Vakuumphase nach Zusammenfall der Dampfphase fallen, oder beim Brechen des Hochvakuums von Lyophilisatoren mit der Öffnung des Ventils zur Druckluftleitung hin, die Druckverhältnisse im Leitungssystem umgekehrt werden. Hierbei ist dann das Hauptrisiko, dass es in «worst case»-Situationen passieren kann, dass im Druckluftnetz ein so grosser, temporärer Unterdruck entstehen kann, dass über die Druckluftleitung aus anderen Betriebsbereichen eine Rückkontamination ins System erfolgen kann. Dies sollte bei der Auslegung von Druckluftnetzen kategorisch risikobasiert geprüft und geplant werden, bzw. vor dem Anschliessen neuer Verbraucher im betriebsinternen Change Control-Verfahren berücksichtigt werden. Zur Vermeidung von solchen Effekten wäre der Einsatz von s.g. «Block & Bleed-Schaltungen» und/oder der Einbau von Rückschlagventilen in der Druckluftleitung zu erwägen. Auf jeden Fall sollte dieser Umstand im Rahmen der IQ/OQ-Qualifizierung des GMP-pflichtigen Netzes mit geprüft werden.

Ob aktive oder passive Kontamination: In den oftmals sehr weit verzweigten Druckluftnetzen innerhalb einer pharmazeutischen Betriebsstätte gilt der Grundsatz: «Was im Netz einmal drin ist, bleibt auch dort drin!» Eine Reinigung ist in der Masse der Fälle nicht möglich, bzw. wird auch oftmals im Zuge der Leitungsplanung auch so nie vorgesehen. Um das Mass einer Kontamination innerhalb der Druckluftleitung überhaupt sichtbar/kontrollierbar zu machen, empfiehlt es sich von daher, dass im Druckluftnetz an geeigneter Stelle nach dem Windkessel ein s.g. «Inspektionsrohr» installiert wird, also ein Teilstück von ca. 50 – 100 cm, welches mittels TriClamp-Verbindungen im Zuge der geplanten Instandhaltung herausgenommen und inspiziert werden kann. Der Grad der Kontamination kann im Extremfall dann dazu führen, dass ein Druckluftnetz teilweise oder ganz saniert bzw. ersetzt werden muss.

Qualifizierung von Druckluftanlagen – und Verteilung: IQ/OQ gem. Annex 15 versus Guter Ingenieurspraxis ?

Eine der am meisten gestellten Fragen bei der Betrachtung von Druckluftsystemen ist die der Notwendigkeit einer vollen Qualifizierung aller Komponenten der Druckluftherzeugung und -verteilung. Die erste Schwierigkeit hierbei ist, dass im Gegensatz zu einer Prozessanlage (z.B. Abfülllinie für aseptische Prozesse) eine GMP-konforme Planung unter Berücksichtigung eines «Hygienic Designs» bei einem Druckluft-Kompressor nahezu unmöglich ist. Auch wenn gelegentlich Druckluftkompressoren mit dem Verweis auf Ölfreiheit durch den Hersteller als «GMP-compliant» angeboten werden, so bezieht sich dieses in der Regel nur auf die Abwesenheit einer Ölkühlung und Reduktion der geschmierten/partikelabgebenden Teile.

Somit ist es durchaus anerkannte GMP-Praxis, dass der Kompressor inkl. Installation unter den Regeln der «Guten Ingenieurspraxis» (GEP) auf seine technische Eignung hin überprüft wird, alle technisch relevanten Dokumente bereitgestellt werden und die erfolgreiche Inbetriebnahme auch dokumentiert wird. Eine klassische Qualifizierung IQ/OQ erscheint vor diesem Hintergrund als eher unzuweckmässig. Dies sollte im ValidierungsMasterPlan (VMP) des GMP-Unternehmens unter dem Aspekt «GMP versus GEP» aufgeführt bzw. definiert sein.

Dieser Ansatz wurde in 2014 von ISPE aufgegriffen und wie folgt im ISPE «Good Practice Guide Process Gases» kommentiert:

«Gas production normally follows Good Engineering Practices (GEP's). For further information see the ISPE Good Engineering Practice. Gas is not a medicinal product and does not need to be produced following Good Manufacturing Practices (GMP's)».

GMP-kritisch ist jedoch die qualitative Aufbereitung der Druckluft, die zur Erlangung der gewählten Spezifikation und zum Einsatz im Produkt relevanten Prozessbereich eingesetzt wird. Hier ist die Eignung aller zur Aufbereitung und Verteilung notwendigen Komponenten im Zuge der Phasen DQ/IQ/OQ inkl. einer ausreichenden PQ zwingender Bestandteil der Qualifizierung/Validierung und unterliegt so z.B. auch dem Abweichungs- bzw. Change-Management.

In Analogie des GMP/GEP-Ansatzes kann dann die Verteilung und Aufbereitung der Druckluft, eingesetzt ausschliesslich zu technischen Aufgaben (Kraft-Wege-Arbeit) ausserhalb des Reinraumes, wiederum als ein GEP-System betrachtet werden und unterliegt somit nicht den Regeln einer formalen Qualifizierung.

Besonderes Augenmerk muss im Zuge der Qualifizierung den angeschlossenen Prozessanlagen/Verbrauchern gewidmet werden. Auch hier muss sichergestellt sein, dass z.B. die interne Verrohrung der Anlage und Prozessführung keinen negativen Rückeinfluss auf das Druckluftsystem besitzt. Stichworte: Rückkontamination/Gleichzeitigkeitsfaktoren. Systemgrenze zur Qualifizierung im Druckluftsystem sollte hierbei die Übergabestelle zur Prozessanlage sein, wobei z.B. der Drucküberwachungssensor einer Prozessanlage auch in der Qualifizierung dieser mit geprüft wird und ggf. einer regelmässigen Kalibrierung unterzogen werden sollte. Elementare GMP-Forderung: Einsatz von geeigneten Risikoanalysen gem. internem Risikomanagementsystem.

Die Qualitätsprüfung/der Probenzug

Mit der Einstufung der Druckluft als kritisches Medium im pharmazeutischen Einsatz ist eine regelmässige Überprüfung der Druckluftqualität gem. interner Spezifikation ein unabdingbarer Bestandteil im Validierungssystem: Wie bei pharmazeutischen Wassersystemen sollte nach Inbetriebnahme auch hier ein Musterzugsplan im Zuge

der «Performance Qualification – PQ» für den laufenden Betrieb erstellt werden. Die Anzahl der Monitoringstellen bzw. die Häufigkeit der Probenahme sollte auf der Basis einer Risikoanalyse ermittelt und festgelegt werden. Diese kann sich u.a. an dem Einsatzfall der Druckluft, der Komplexität des Verteilungssystems (z.B. Länge, Verzweigung) bzw. Anbindung an mögliche Kontaminationsrisiken orientieren.

Auf jeden Fall sollte der Musterzug so erfolgen, dass er in sich sicher und ohne Gefahr einer ungewollten Fremdkontamination ist. Das gewählte Messverfahren sollte so gewählt werden, dass die definierten Spezifikationen auch tatsächlich GMP-konform ermittelt werden können. Gerade der letzte Punkt ist nicht unbedingt einfach, da für die einzelnen Parameter Partikel, Feuchte und Ölgehalt, sowie zusätzlich eine sichere Probe für Luft getragene Keime, eine Vielzahl verschiedener vor allem aber geeignete Messtechnologien und Beprobungsverfahren zum Einsatz kommen müssen.

Um diese Attribute zu gewährleisten, wurde durch Fa. gmp-experts GmbH in Kooperation mit Fa. CS-iTEC GmbH ein modernes und ein bis dato in seiner Kombination aus Kompaktheit, Bedienerfreundlichkeit und vor allem Messgenauigkeit ganzheitliches Messgerät entwickelt: der **AirCheck⁴**.

GMP-konformer Probenzug an Druckluftsystemen: Der AirCheck⁴ – Eine kurze Vorstellung

Der AirCheck⁴ ist ein neuartiges Messgerät zur Überwachung der physikalischen Parameter von komprimierten Gassystemen. Er wurde so konzipiert, um mit einem handlichen Messkoffer untergebracht an einer Messstelle die Messung aller relevanten Messgrössen in der Druckluftüberwachung unter validen Bedingungen zu ermöglichen. Mit einem Gewicht von ca. 12 kg und einer Abmessung von 50 x 40 x 20 cm ist dieses «all in one» – Gerät leicht transportierbar. Seine einfache und benutzergeführte Bedienung über Touch Pad, (Abbildung 1), ermöglicht es einer Person, an einem Tag mehrere Messungen durchzuführen.

Folgende, von der Firma CS-iTEC GmbH bereits erfolgreich vertriebenen Präzisionsensoren wurden im AirCheck⁴ verbaut:



Abbildung 1: Frontseite des AirCheck⁴, Foto: gmp-experts GmbH

→ Ein Laser-Partikelzähler zur Detektion von Partikel der Grössen 0,5 und 5,0µm;

→ Ein Photoionisationsdetektor zur Restölgehalt-Bestimmung mit einem Messbereich von 0,001 bis 10,0 mg/m³;

→ Eine Drucktaupunktmessung mit einem Einsatzbereich bei Taupunkten zwischen -80 und +20°C.

Bei der Entwicklung des Messkoffers wurde strikt darauf geachtet, dass der Messaufbau der Sensorik im Inneren den Forderungen der ISO 8573 entspricht. Speziell die Forderung nach einer isokinetischen Probenahme aus ISO 8573 Part 4 «Test methods for solid particle content» stellt bei der Planung eines derart mobilen Messkoffers eine Herausforderung dar: Es muss darauf geachtet werden, dass die Probenahmestelle in einem Abstand von mindestens zehn Rohrdurchmessern von der letzten Verjüngung/Biegung stattfindet. Zusätzlich muss sichergestellt werden, dass der untersuchte Zweigstrom sowohl turbulent ist, als auch isokinetisch. Somit kann die Probenahme nicht direkt im Messkoffer erfolgen. Als Lösung hierfür wurde eine neuartige und speziell für den AirCheck⁴ ent-

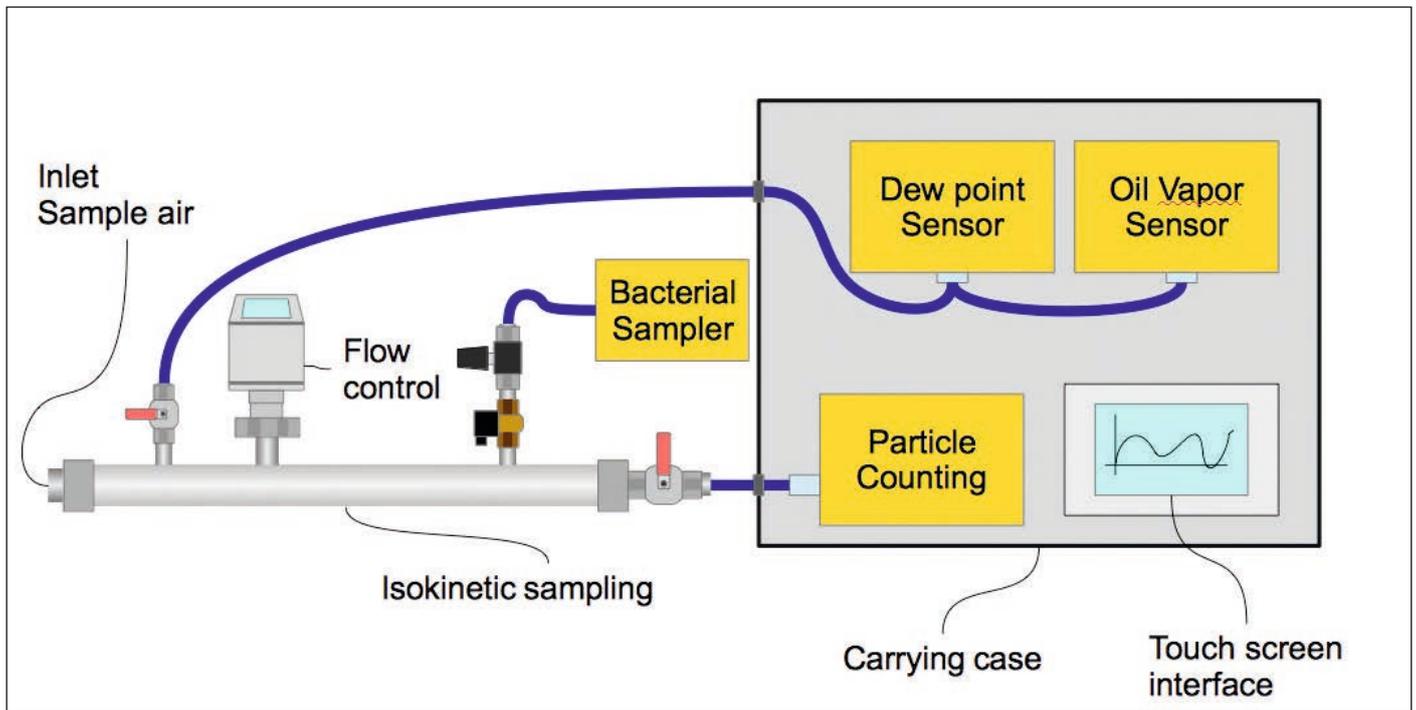


Abbildung 2: Grundaufbau des AirCheck⁴, Foto: gmp-experts GmbH

wickelte Probenahmevorrichtung konzipiert. Sie ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt. Über ein Kunststoffrohr ist der geforderte Abstand sichergestellt. Mittels einer Durchflussüberwachung vor und nach der Entnahme des zur Partikelzahlbestimmung entnommenen Teilstroms ist die Isokinetik des Volumenstroms gewährleistet. Gleichzeitig können die Messsensoren für die Restölgehalt- und Taupunktmessung ebenfalls über diese Vorrichtung auf den zu messenden Volumenstrom zugreifen.



Abbildung 3: Keimsammler
Foto: gmp-experts GmbH

Zusätzlich zu den bekannten Messverfahren wurde von gmp-experts für den AirCheck⁴ ein spezieller Luftkeimsammler entwickelt. Dieser in Abbildung 3 dargestellte Sammler ermöglicht eine die Druckluftmessung begleitende Sammlung der Luftkeime in Übereinstimmung mit den Anforderungen des Annex 1 EG-GMP-Leitfaden. Er ist komplett zerlegbar und, da aus Edelstahl 1.4404 gefertigt, sowohl gegen alle gängigen Desinfektionsmittel resistent als auch im Autoklaven sterilisierbar. Als Vorbereitung der

Messung muss lediglich eine 90mm Nährmedienplatte zum Ausschluss einer Fremdkontamination unter reinen Bedingungen in die Kammer des Keimsammlers gegeben werden. Eine hermetische Abdichtung des Sammlers verhindert die Kontamination während des Transports zur Messstelle. Der spezielle Aufbau innerhalb des Sammlers garantiert eine laminare/vertikale Luftführung auf die Medienplatte und einen vertikal überstreichenden Abtransport der Luft zur Seite über die Fläche der Platte hinweg, so dass eine Doppelbelegung auf der Nährbodenplatte oder ein Nichterfassen der Keime ausgeschlossen werden kann. Die Messung erfolgt nach dem Anschluss des Sammlers an den Koffer automatisch, so dass eine Fehlbedienung durch den Benutzer ausgeschlossen werden kann. Nach der Probennahme wird der Sammler wieder dicht verschlossen, die Nährmedienplatte unter reinen Bedingungen entfernt und im mikrobiologischen Labor ausgewertet.

Das Ergebnis der Messung der physikalischen Parameter wird automatisch nach Ende der Messung als pdf-file im Gerät abgespeichert, bzw. kann über eine Schnittstelle und mittels verfügbarer Software direkt auf einen Rechner aufgezeichnet werden. Der Softwareeinsatz entspricht den Anforderungen des GAMP 5 und wurde in der Validierung getestet.

Die vollständig nach Annex 15 EG-GMP-Leitfaden bzw. ICH Q9 risikobasierte Qualifizierung und Validierung des Messkoffers und der Messverfahren wurde durch gmp-experts entwickelt und durchgeführt. Aktuell erfolgt durch den TÜV Süd die Zertifizierung hinsichtlich seiner Übereinstimmung mit ISO 8573 und GMP-Leitfaden.

Die Auslieferung des Messkoffers an den Kunden erfolgt inkl. dem Nachweis der Zertifizierung und der Qualifizierung. Nach Abschluss der TÜV-Zertifizierung ist der AirCheck⁴ ab März 2016 auf dem Markt verfügbar.

Rückführbare Kalibrierung: Die grosse Herausforderung für die GMP-Compliance von Messsensoren in der Druckluftüberwachung

Eine der grossen Herausforderungen im Umgang mit der Messtechnik rund um die Qualitätsprüfung von GMP-konformen Gasen ist die Sicherstellung der Funktionsfähigkeit der Sensorik. Auch hier ist es unabdingbare GMP-Forderung, die eingesetzten Messsensoren, z.B. im AirCheck⁴ regelmässig einer Kalibrierung zu unterziehen. Hier besteht die Problematik der Rückführbarkeit auf das Nationale Normal, bei der alle Messgeräte auf diese höchste Genauigkeitsinstanz einer physikalischen Messgrösse rückführbar sein müssen. Auch hier ist in der Projektierung des AirCheck⁴ Neuland betreten worden und parallel zur Konstruktion des Messkoffers eines der modernsten Messlabore für die Messgrössen Taupunkt, Partikelzahl, Strömungsgeschwindigkeit und Ölgehalt bei der Fa. CS-iTEC aufgebaut worden.

Taupunktmessung: Für die Taupunktmessung wird eine neuartige Sensortechnologie verwendet, die stabile Messsignale liefert, selbst bei sehr niedrigen Feuchtigkeiten und dadurch zuverlässigen Messungen bei bis zu -100°C. Die Taupunktmessgeräte werden nach

Die Autoren

B.Sc. Sebastian Schwarz, gmp-experts GmbH.

Der Co-Autor ist seit 2015 als Validierungs- und Qualifizierungsingenieur bei gmp-experts GmbH tätig. Auf der Grundlage eines Chemie- und Biotechnologiestudiums ist er in diversen Firmen in der Planung und Ausführung von Anlagenqualifizierungen, sowie der Erstellung von GMP-Begleitdokumenten tätig. Neben der Tätigkeit als Fachmann für Kalibrierungen und Messtechniker für PQ-Messungen an Mediensystemen ist ein Schwerpunkt seiner Arbeit die Überführung von s.g. «Alt-Anlagen» unter Berücksichtigung des risikobasierten Ansatzes in einen qualifizierten Zustand und begleitender Planung notwendiger Upgrade-Massnahmen.



Dipl.-Ing. Wolfgang Rudloff, CEO gmp-experts GmbH.

Der Autor ist seit mehr als 25 Jahren in verschiedenen Führungsfunktionen in der Pharmaindustrie tätig. Mit der Qualifikation als Maschinenbauingenieur, geprüfter Sachverständiger für Reinraumtechnik und GMP-Management und Lead-Auditor gründete er gemeinsam mit seinem Partner Dr. Peter Volkland in 2008 die Firma gmp-experts GmbH. Sein Haupteinsatzgebiet ist neben der Vermittlung von GMP-Wissen in internen und externen Seminaren und Durchführung von «Due Diligence Auditierungen» die Wahrnehmung von «ad interim-Mandaten» im Projektmanagement und in Führungsverwendungen z.B. als COO, Produktionsleiter, Leiter Technik. Schwerpunkt der Aufgaben waren in den letzten Jahren s.g. «Remediations-Projekte» sowie Transfer-Konzeptplanungen von Steril- und «high-potent»-Fertigungen in der Schweiz, Deutschland und u.a. im asiatischen und russischen Bereich.



Florian Gleißner, CS-iTEC GmbH.

Der Co-Autor ist nach Abschluss der Ausbildung zum System- und Geräteelektroniker seit 2005 in der Herstellung, Kalibrierung und Wartung von Präzisionsmessgeräten in der Gasmesstechnik tätig. Seit 2015 entwickelt er bei Fa. CS-iTEC ein modernes Labor zur Kalibrierung von Sensoren, welches er nach erfolgreicher Fertigstellung mittlerweile verantwortlich leitet. Sein Schwerpunkt ist die Entwicklung moderner Kalibrierungsmethoden unter Berücksichtigung von GMP-Anforderungen.

der Vergleichsmethode in einem eigenentwickelten Prüfstand abgeglichen. Sie werden in einem Temperaturschrank über einen definierten Zeitraum verschieden feuchter Druckluft ausgesetzt, welche danach direkt auf einen Taupunktspiegel geführt wird. Dieser Taupunktspiegel wird in der Physikalisch Technischen Bundesanstalt (PTB) in Braunschweig einer regelmässigen Kalibrierung der höchsten deutschen Instanz zugeführt.

Die Messtechnik der Durchfluss-/Verbrauchsmessern basiert auf dem thermischen Massenstrom-Prinzip. Die Verbrauchssonden messen den Volumenstrom bzw. den Verbrauch über einen weiten Messbereich. Das Ergebnis ist druck- und temperaturunabhängig und bedarf somit besonderer Berücksichtigung bei dem Aufbau der Prüfanordnung.

Hier konnte in 2015 im Prüflabor der Fa. CS-iTEC einer der modernsten Prüfstände im deutschsprachigen Raum aufgebaut werden, der es ermöglicht, unter Echtgasbedingungen und im variab-



Abbildung 4: Kalibrierungsprüfstand für Gas-Durchflusssensoren bei Fa. CS-iTEC, Bild: Fa. gmp-experts GmbH

len Druckmodus individuelle Sensoren der Strömungsmesstechnik für Gase zu kalibrieren. Eine moderne Software unterstützt die Prüffahrt und gleicht den Prüfling über den jeweiligen Messbereich gegen referenzkalibrierte Sensoren unter realen Einsatzbedingungen mit sehr geringer Fehlertoleranz ab.

Zur Bestimmung der Menge an Restöl in Druckluft und Gasen wird ein Restölmessgerät mit PID-Sensor verwendet. Für höchste Genauigkeit und Langzeitstabilität verfügt der Sensor über eine automatische Eigenkalibrierung. Sensorverunreinigungen und Lebensdauer des Sensors werden überwacht und dem Benutzer über Statusmeldungen angezeigt. Bei der jährlichen Re-Kalibrierung wird der Sensor eine definierte Zeit lang mind. 3 verschiedenen Prüfgasen mit definierter Ölkontamination ausgesetzt. Die Auswahl und Beschaffung dieser Prüfgase gestaltet sich schwierig, nur wenige angefragte Lieferanten für Prüfgase konnten die geforderte Qualität liefern bzw. zertifizieren.



Abbildung 5: Kalibrierungsprüfstand für Ölsensoren bei Fa. CS-ITEC, Bild: Fa. gmp-experts GmbH

Zur Kalibrierung des Partikelsensors wird eine neue Generation von Laser-Partikelzählern verwendet, optimiert für die Anwendung in Druckluft oder komprimierten Gasen. Je nach Modell liegt der Messbereich bei 0,1µm bis zu 5,0µm. Beim Kalibrieren wird mit einem speziellen Partikelgenerator Druckluft mit definierten Partikelgrößen kontaminiert und dann durch das Messgerät geführt. Eine moderne Erzeugeranlage für individuell wählbare Prüfpartikel stellt das jeweilige Prüfgas her, welches dann zwischen dem Prüfling und einem vom Hersteller kalibrierten Referenzsensor über verschiedene Messpunkte im definierten Messbereich abgeglichen wird.

Alle durchgeführten Kalibrierungen entsprechen den Anforderungen des EG GMP-Leitfadens und werden vollständig gemäss der Guten Dokumentationspraxis aufgezeichnet.

Fazit

Erst das Zusammenspiel von klar definierten Spezifikationen, der Aufbau, Qualifizierung und Betrieb einer GMP-konformen Aufbereitungs- und Verteilungstechnologie, das risikobasierte Monitoring der Entnahmestellen und die Bereitstellung geeigneter Messtechnik inkl. der validen und dokumentierten Kalibrierung macht eine moderne Druckgasversorgung zum adäquaten Qualitätsparameter rund um die sichere Herstellung der pharmazeutischen Produkte.

Anmerkungen/Literaturübersicht

- Ph. Eur.
- EG GMP-Leitfaden, Annex 1 «Herstellung steriler Arzneimittel», März 2009
- EG GMP-Leitfaden, Annex 15 «Qualifizierung und Validierung», Oktober 2015
- ISO 8573 1:2010
- ZLG Aide Memoire 07120604 «Überwachung von Sterilherstellern», Januar 2015
- ISPE «Good Practice Guide Process Gases», Juli 2011
- VDMA Einheitsblatt 15390-1, Dezember 2014

Kontakt

gmp-experts Dipl.-Ing Rudloff / Dr. Volkland GmbH
Am alten Sportplatz 8
D-67434 Neustadt an der Weinstrasse
Telefon: +49 (0)6321 3995566
Telefax: +49 (0)6321 3995577
E-Mail: info@gmp-experts.de
www.gmp-experts.de

KARDIOLOGIE: HYPERTONIE • HERZ- INSUFFIZIENZ • HERZKREISLAUFFORSCHUNG

SWISS MED 1/12 (136 Seiten)

Gespräche mit Kardiologen, die seit der Gründung der Zeitschrift im Jahre 1979 bis und mit dem Jahr 2004 in SWISS MED erschienen sind.

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Psst, wir bauen für Rituximab! – Optimierung der Biopharmatechnologie durch innovative Brückenschläge

Prof. Dr. Christoph Herwig, Christian Doppler Labor für physiologische und mechanistische Methoden für verbesserte Bioprozesse, Forschungsbereich Bioverfahrenstechnik, Technische Universität Wien, Wien, Österreich

Dieser Beitrag beleuchtet die Trends und Herausforderungen der biopharmazeutischen Prozesstechnologie. Die Überproduktion von Biosimilars wird innovative Optimierungslösungen benötigen, um mittelfristig wirtschaftlich erfolgreich zu sein. Verschiedene Brückenschläge werden vorgestellt, die diese Lösungen bereitstellen könnten.

Biopharmazeutika – ein grosses Potential mit Risiko

Die rote Biotechnologie, die biopharmazeutische Industrie, erzeugt pharmazeutisch relevante Bioprodukte. Dies sind meist komplexe Moleküle, bei welchen nicht nur die genaue Molekülgrösse sondern auch die sekundäre und tertiäre Struktur für die Funktion des Wirk-

stoffs wichtig ist. Der Weltmarkt wächst stetig. Jedoch gibt es im Markt verschiedenste Anzeichen, dass die Anzahl neuer Produkte sich zunehmend abschwächt [1]. Dies äussert sich auch darin, dass Firmen zusammenschmelzen: Ein neues Molekül kostet entlang des gesamten Lebenszyklusses von Entdeckung bis zum Markteintritt gegenwärtig etwa 1.4 Mrd. Euro.

Biosimilars – der risikoreduzierte Trend

Es gibt daher den klaren Trend weg von neuen Produkten hin zu der Herstellung von Biosimilars, also Generika von komplexen Biomolekülen [2]. Da «nur» eine Ähnlichkeit zum Originatorprodukt nachgewiesen werden muss, bieten Biosimilars die Chance, dass das Risiko einer negativ ausgefallenen klinischen Studie viel kleiner ist, und sogar manche klinische Phase übersprungen werden kann. Dies führt natürlich auch zu einer Verkürzung der Zeit bis zum Markteintritt. Viele Firmen haben dies erkannt: Das Produkt

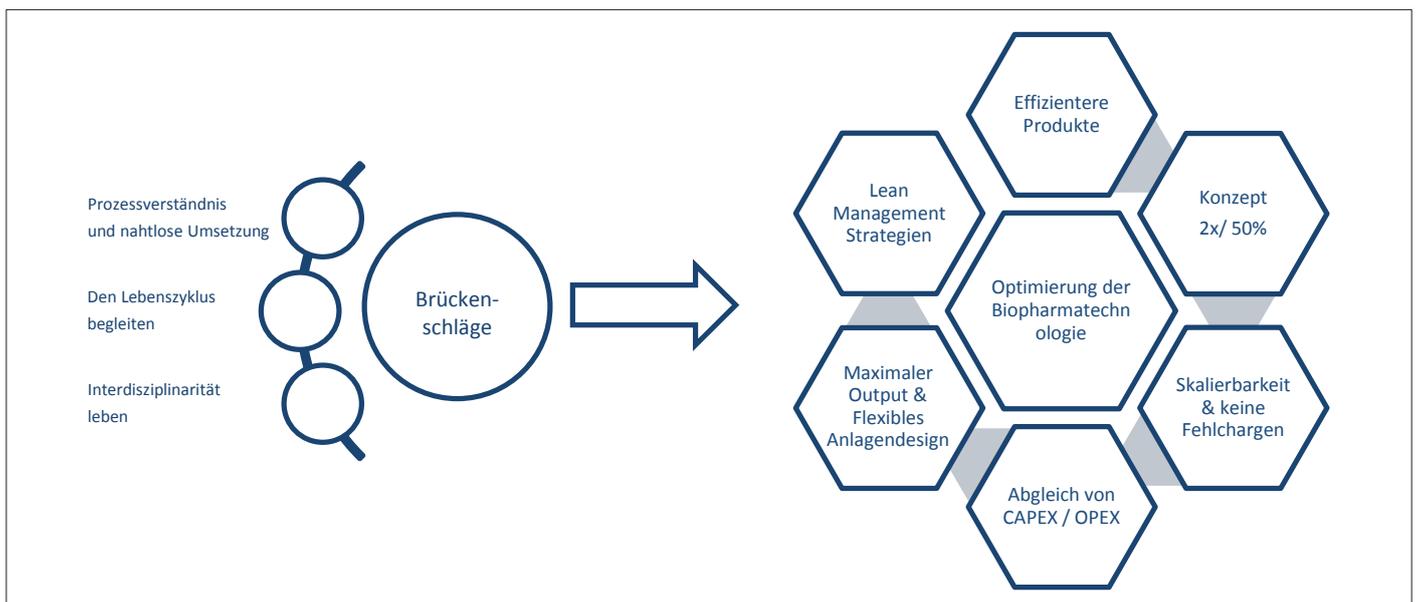


Abbildung 1: Brückenschläge ermöglichen die Optimierung der Biopharmatechnologie

Der Autor



Christoph Herwig nahm 1989 das Studium Maschinenbau und Verfahrenstechnik an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen (D) auf. 1994 war er als Prozessingenieur im chemischen Anlagenbau bei der Uhde GmbH (D) tätig. 1997 promovierte er an der ETH Lausanne im Bereich Bioprozesstechnologie. Im Jahre 2001 war er Gruppenleiter für Anlagenplanung für die biotechnologische Industrie bei NNE Pharmaplan, 2004 Leiter von Entwicklungs- und Investitionsprojekten für Biopharmazeutika bei der Lonza AG. 2006 war Christoph Herwig Standortleiter des Ingenieurbüros für Anlagenplanung für die biopharmazeutische Industrie der M+W Group, der früheren LSMW GmbH. Seit 2008 ist der Autor berufener Professor für Bioverfahrenstechnik für die anwendungsorientierte und wissenschaftlich basierte Entwicklung von Methoden für die effiziente und skalierbare Bioprozesstechnologie an der Technischen Universität Wien (TU Wien).

«Rituximab», ein monoklonaler Antikörper, der als Arzneistoff in der Krebsimmuntherapie zum Einsatz kommt, ist beispielweise ein Zielprodukt. Ich kenne etwa zehn Firmen, für die wir gegenwärtig zusammen mit M+W Central Europe GmbH Bioprozesse entwickeln und Anlagen planen; alle denken dies ist noch eine gute Idee – psst!– ...

Herausforderung der Zukunft – Optimierung des Produkt-Lebenszyklusses

Die Konsequenz dieses Trends ist die Gleiche, wie wir sie aus anderen Marktsegmenten schon kennen: Optimierung [3]. Es wird höchste Zeit auch für Biopharmazeutika, klare Optimierungsstrategien zu entwickeln und anzuwenden.

Wir schlagen folgende Optimierungen entlang des Lebenszyklusses eines Produktes vor:

- 1) Effizientere Produkte durch Glykoengineering oder chemische Weiterverarbeitung [4, 5].
- 2) Konzept 2x/50 %: Schnellere Prozessentwicklung (50 %) und höhere Produktausbeuten (2x) durch «scale down»-Ansätze, Automation, multivariate Methoden und Datenwissenschaften ([6]).
- 3) Bessere Skalierbarkeit und Transferierbarkeit des Prozesses durch erhöhtes Prozessverständnis, Daten und mechanistische Ansätze ([7]). Vermeidung von Fehlchargen durch Prozessverständnis und Echtzeitüberwachung und Kontrollstrategien ([8]).
- 4) Abgleich von Kapitalausgaben (Investitionssumme) und operativen Ausgaben (Herstellkosten) durch Hybrid-Konzepte zwischen Mehrweg- und Einweg-Prozesssystemen

- 5) Maximaler Output, durch Analyse der Nutzung der installierten Prozesssysteme, zum Beispiele durch Nutzung von Simulationen. Flexibles Anlagendesign, damit die Anlage für mehrere Produkte, zukünftig höhere Produktmengen und schnelle Kampagnenwechsel genutzt werden kann; zum Beispiel durch Abgleich des Automationsgrads mit Einweg-Lösungen von Prozesssystemen.
- 6) Einsatz von Lean Management Strategien, welche die verschiedenen Arten der Verschwendung, wie zum Beispiel unnötiger Transport oder hohes Inventar, minimiert.

Lösungsansätze durch innovative Brückenschläge

Dieser Beitrag ginge zu weit, jedes einzelne Element im Detail diskutieren zu wollen. Eines wird aber aus dieser Aufstellung eminent wichtig, um die Herausforderungen der Zukunft zu meistern: Es geht nicht allein, es braucht einen innovativen Brückenschlag von verschiedenen Dimensionen:

- 1) Entwickeln eines wissenschaftlich-basierten Prozessverständnisses und ein nahtloser Transfer in die Umsetzung:
 - Die Auswahl der richtigen Prozesstechnologie definiert sich nicht über die Überzeugungen der Hersteller von Mehrweg- oder Einweg-Systemen, sondern über ein Gesamtkonzept, welches die prozesstechnisch kritischen Attribute, wie in den ICH Richtlinien genannt, wissenschaftlich-basiert, eindeutig und mechanistisch identifiziert [7].
 - Dieses Wissen muss für den Gesamtprozess in einem skalierbaren Transferkonzept prozesstechnologisch umgesetzt werden [3]. Dazu gehören Werkzeuge zur Prozessanalyse, Automationskonzepte sowie multivariate Kontrollstrategien, begleitet von Cost of Goods Analysen.
- 2) Den Lebenszyklus begleiten:
 - Die Innovation selbst beginnt immer mit der Produkt und Prozess Entwicklung. Es muss erreicht werden, dass der Lebenszyklus, der sich von der Entwicklung bis zur Produktion über eine Dekade strecken kann, mit Werkzeugen mitbegleitet werden kann, welche die Abhängigkeit von einzelnen Experten reduzieren [9, 10].
 - Als innovativen Ansatz verfolgen wir die Sicherstellung der Durchgängigkeit von Daten und Wissen durch Datenwissenschaften [11] und Wissensmanagement [12]. Dies ist ebenso wichtig, um den neuen Validierungsrichtlinien der FDA von 2011 zu genügen, welche bereits die Validierung in der Prozessentwicklung, also vor dem Einsatz von GMP, beginnen lässt [13].
- 3) Interdisziplinarität leben
 - Es kann nicht das Ziel sein, alles neu zu erfinden oder die oben genannte Kompetenz komplett beim Entwickler und Hersteller etablieren zu müssen. Es müssen strategische Partner identifiziert werden, die zum Beispiel einen Brückenschlag aus einem anderen Marktsegment erfolgreich durchführen oder auch die Werkzeuge konsequent übertragen können. So kann der Trend der kontinuierlichen Betriebsweise sehr gut aus der chemischen Industrie übernommen werden; etwaige Kontrollkonzepte sind vorhanden.
 - Heutige erfolgreiche Projektteams müssen also die Weitsicht besitzen, die verschiedensten Disziplinen der Biotechnologie mit den planenden und ausführenden Gewerken der Pro-

zesstechnologie, des Pharmaanlagenbaus, dem Daten- und Wissensmanagement und wissenschaftlich basierten Werkzeugen der Datenanalyse und des Wissensmanagements zu vereinen.

Als ehemaliger Standortleiter der Niederlassung Schweiz der heutigen M+W Central Europe GmbH bei Herrn Othmar Singer – damals noch unter dem Namen LSMW – war und bin ich beeindruckt, welches Verständnis für Innovation in der M+W Group als Basis für das tägliche Tun zur Verfügung steht. Die M+W verfolgt zum Beispiel einen unabhängigen Ansatz von Multi-Produkt und Hybridanlagen und nutzt intensiv Simulationen und wissensbasierte Datenbanken für solche Aufgaben. Nun werden diese Innovationen akademisch untermauert. So führen wir gegenwärtig gemeinsam Projekte im Bereich der Kontrollstrategien und des Wissensmanagement in der Welt der Biosimilars erfolgreich durch. Der Brückenschlag ist darüber hinaus auch wichtig um die Entwickler, Hersteller, Planer und Konsulenten von morgen auszubilden und so die Herausforderungen von morgen nachhaltig meistern zu können.

LITERATUR

- [1] B.C. Group, Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012 – Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und neue Anwendungsgebiete zum Nutzen für die Patienten., BCG Analyse online, (2014).
- [2] E. Weiland, Biosimilars – Hype oder Hoffnung für den pharmazeutischen Mittelstand, Pharmind 75 (2013) 232–240.
- [3] C. Herwig, Posch, A., Herausforderungen und Trends für zukünftige Bioprozesse, pharmind, 75 (2013) 1688–1694.
- [4] O. Spadiut, C. Herwig, Mikroben zur Herstellung monoklonaler Antikörper und Antikörperfragmente, Bio spektrum Springer, 21 (2015) 281–283.
- [5] R.J. Sola, K. Griebenow, Effects of glycosylation on the stability of protein pharmaceuticals, J. Pharm. Sci., 98 (2009) 1223–1245.

- [6] ICH, Q8, Pharmaceutical Development (R2), www.ich.org, (2009).
- [7] ICH, Q11, Development and Manufacture of Drug Substances, Step2, www.ich.org, (2009).
- [8] C. Herwig, Prozess Analytische Technologie in der Biotechnologie, Chem Ing Tech, 4 (2010) 405–414.
- [9] A. Schneider, C. Herwig, F. Schneider, d.G. Marcel, M. Dittmer, M. Voss, V. Rosha, A QbD Driven Approach Turning Data Into Knowledge, ISPE PAT COP Data Management Task Team, (2012).
- [10] ISPE, Creating QbD/PAT Management Awareness, www.ispe.org, (2007).
- [11] P. Sagmeister, C. Herwig, Manufacturing Data Science in Biopharma., in: 9th BioInnovation Leaders Summit, <http://exputec.com/9th-bioinnovation-leaders-summit/>, 2016.
- [12] C. Herwig, O.F. Garcia-Aponte, A. Golabgir, A.S. Rathore, Knowledge management in the QbD paradigm: manufacturing of biotech therapeutics, Trends in Biotechnology, (2015) 1–7.
- [13] FDA, Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices, online, (2011).

Kontakt

Univ.Prof. Dr. Christoph Herwig
 Technische Universität Wien
 Institut für Verfahrenstechnik, Umwelttechnik und angewandte Biowissenschaften
 Gumpendorferstrasse 1a/166 – 4
 A-1060 Wien
 Austria
 Email: christoph.herwig@tuwien.ac.at
 Tel (Office): +43 1 58801 166400
 Tel (Mobile): +43 676 47 37 217
 URL: http://institute.tuwien.ac.at/chemical_engineering/bioprocess_engineering/EN/

INTENSIVMEDIZIN 1976–1989

Gespräche und Beiträge in SWISS MED

Die Jahre der Etablierung der Intensivmedizin in der Schweiz

SWISS MED 2/11 (140 S.)

Die Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI) wurde am 4. Februar 1972 in Basel gegründet. Diese Gründung war das Werk der «Pioniere» der Intensivmedizin in der Schweiz.

Editorial von PD Dr. med. Peter Care Baumann (Winkel-Rüti), 1975–1979 Sekretär und 1979–1981 Präsident der SGI.
SWISS MED 2/11 (140 Seiten)

CHF 50.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

VERLAG DR. FELIX WÜST AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax 0041 (0)44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

Orthopädie – Traumatologie – Chirurgie Arthroskopie – Sportmedizin

**SWISS MED 1/11 (208 Seiten), Gespräche/Beiträge in SWISS MED
aus den Jahren 1979 bis 2010**

Editorial

Prof. Dr. med. André Gächter

Facharzt für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie des Bewegungsapparates

Berit Klinik, 9052 Niederteufen (Schweiz)

Zitat aus dem Editorial:

«In diesem Erfahrungsschatz (SWISS MED 1/11; Red.) finden sich so viele Beiträge von prägenden «Grössen», auch von umstrittenen Persönlichkeiten oder Weggefährten, die ohne ein grosses Aufheben davon zu machen bedeutende Weichen gestellt haben: Eine wichtige Fundgrube für alle, die sich für die Entwicklung der Orthopädie und Chirurgie – sowie deren Unterspezialitäten – interessieren.»

Gespräche / Beiträge

Auf mehr als 200 Seiten findet die Leserin/der Leser eine Kompilation der in SWISS MED seit der Gründung der Zeitschrift im Jahre 1979 bis und mit 2010 veröffentlichten Live-Interviews mit den damals aktiven Persönlichkeiten.

Zitat aus dem Editorial:

«Wir finden auch Perlen von Interviews und Beiträgen in dieser Ausgabe von SWISS MED (1/11; Red.) zu Themen wie der Entwicklung der Osteosynthese, der Arthroskopie, der Thromboseprophylaxe, der Technischen Orthopädie und Sportmedizin an den verschiedenen Kliniken von Fribourg bis nach St.Gallen.»

Bestellschein

Ich bestelle hiermit von der Ausgabe **SWISS MED 2/11 (208 Seiten)**

_____ Exemplar(e) zum Preis von CHF 80.– pro Expl., exkl. MwSt. (Schweiz) und zuzüglich Versandkosten.

Name: _____

Strasse: _____

PLZ/Ort: _____

Telefon: _____

Telefax: _____

E-Mail: _____

Datum / Unterschrift: _____

Bitte ausfüllen und einsenden an:

Verlag Dr. Felix Wüst AG, In der Hinterzelg 4, CH-8700 Küsnacht ZH, Telefax 0041 44 918 29 70, felixwuest@bluewin.ch

VERLAG DR. FELIX WÜST AG

In der Hinterzelg 4 • CH-8700 Küsnacht ZH
Telefax +41 (0)44 918 29 70 • info@verlag-dr-felix-wuest.ch
www.verlag-dr-felix-wuest.ch

Verlagsprogramm

(Stand 1. Januar 2016)

Die hiernach aufgeführten Zeitschriften sind keine Periodika; sie können demnach nicht abonniert werden. Die einzelnen Ausgaben erscheinen in unregelmässigen Abständen im Auftrag von Firmen, Verbänden, Institutionen als Themenhefte oder Sonderausgaben im Zusammenhang mit Veranstaltungen.

SWISS PHARMA

Swiss Journal of the Pharmaceutical Industry
Schweizerische Zeitschrift für die pharmazeutische Industrie
Revue suisse pour l'industrie pharmaceutique
Rivista svizzera per l'industria farmaceutica

SWISS BIOTECH

Swiss Journal of Biotechnology
Schweizerische Zeitschrift für Biotechnologie
Revue suisse de biotechnologie
Rivista svizzera di biotecnologia

SWISS MED

Swiss Journal of Medicine and Medical Technology
Schweizerische Zeitschrift für Medizin und medizinische Technik
Revue suisse de médecine et de technique médicale
Rivista svizzera di medicina e tecnica medica

SWISS DENT

Swiss Journal of Oral Preventive and Curative Medicine
Schweizerische Zeitschrift für orale Präventiv- und Kurativmedizin
Revue suisse d'Odontostomatologie préventive et thérapeutique
Rivista svizzera di Odontologia e Stomatologia preventiva e terapeutica

SWISS VET

Swiss Journal of Veterinary Medicine
Schweizerische Zeitschrift für Veterinärmedizin
Revue suisse de médecine vétérinaire
Rivista svizzera di medicina veterinaria

SWISS FOOD

Swiss Journal of the Foodstuffs Industry
Schweizerische Zeitschrift für die Nahrungsmittelindustrie
Revue suisse pour l'industrie alimentaire
Rivista svizzera per l'industria alimentare

SWISS CHEM

Swiss Journal of the Chemical Industry
Schweizerische Zeitschrift für die chemische Industrie
Revue suisse pour l'industrie chimique
Rivista svizzera per l'industria chimica

SWISS MATERIALS

Swiss Journal of Materials Science and Technology
Schweizerische Zeitschrift für Materialwissenschaft und Technologie
Revue suisse pour la science et la technologie des matériaux
Rivista svizzera per la scienza e la tecnologia dei materiali



Why choose M+W Group?

M+W GROUP



Leading global player

in engineering and construction



Full range of services

from consulting, engineering,
(pre-)construction and services
to general contracting



More than 7,000 employees

commit to our corporate
core values



Safety as a core value

for an injury free workplace



In more than 30 countries

meeting regional needs and
demands globally



Financial strength

with 3 bn in order intake and
a long-term shareholder



Outstanding track record

with over 300 successfully
completed turnkey projects in
more than 60 countries



Philosophy of IPD

with global standards and
digital tools & workflows



Satisfied customers

for more than 100 years



Awards and recognitions

for facilities, innovations, EHS
and more



Fast-track approach

to accelerate project delivery



Industry-specific expertise

in Advanced Technology Facilities,
Life Sciences & Chemicals, Energy
and High Tech Infrastructure



Good manufacturing practice compliance

for pharmaceutical, health, food
and beverage facilities



Competence in cleanroom technology

and controlled environments



Long-term customer relationships



Your partner in Switzerland

for the life sciences industry

Ihr Kontakt in der Schweiz

M+W Central Europe GmbH – A Company of the M+W Group

Standort Basel
Innovationszentrum
Gewerbstrasse 12, 4123 Allschwil
Schweiz
Tel. +41 61 486 98 10
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

Standort Zürich
Biotechnologiapark
Wagistrasse 6, 8952 Schlieren
Schweiz
Tel. +41 43 311 85 85