



Projekt

Gebäudetechnik-Anlagen
für die pharmazeutische Produktion

Auftraggeber

Valeant AG
CH-4127 Basel

Referenz

075

Umfassende Modernisierung einer pharmazeutischen Produktionsanlage

Ausgangslage

Die Valeant AG, Schweizer Tochtergesellschaft des gleichnamigen amerikanischen Pharma-Konzerns, betreibt in Birsfelden ein Produktionszentrum für die Herstellung und Abfüllung von flüssigen und halbfesten Stoffen. An diesem Standort werden Produkte für die ganze Welt produziert, abgefüllt und verpackt.

Die Abfüllanlage im zweiten Obergeschoss mit drei parallelen Abfülllinien sollte umfassend modernisiert werden, um die neuesten PIC- und GMP-Anforderungen zu erfüllen.

Prozessanlage

Der Bereich zur Abfüllung von flüssigen Stoffen unter Sterilbedingungen besteht aus verschiedenen Reinräumen. Der Zutritt zum Prozessbereich erfolgt über eine Personalschleuse. Das Herzstück der Prozessanlage, der Abfüllraum, wird durch eine weitere Schleuse geschützt. Rund um die verschiedenen Reinräume sind die Zutrittskorridore sowie der Waschraum angeordnet.

Im Waschraum werden die verschiedenen Gebinde (z.B. Vials, Flaschen, Behälter) in die Steriltunnel gestellt, automatisch gewaschen und sterilisiert. Später erfolgt deren Abfüllung unter sterilen Bedingungen und die Verpackung ausserhalb der Reinräume.

Im Ansatzraum – auch als Reinraum konzipiert – werden die verschiedenen Produktebestandteile eingewogen und zum fertigen Produkt angemischt. Die dafür benötigten flüssigen und festen Rohstoffe gelangen durch Materialschleusen in ein Zwischenlager.

Der Ansatz-Prozess wird von Hand unter einem «Powder Handling Cabinet» (PHC) durchgeführt.

Auf dem selben Geschoss befindet sich auch die Ausdampfvorrichtung für die Sterilisierung der im Produktionsprozess benötigten Behälter. Der dafür benötigte Reindampf wird von einem Reindampferzeuger geliefert, der auch die Autoklaven mit Dampf versorgt. Der Reindampferzeuger befindet sich zusammen mit der Technikzentrale für die Klimageräte und Kälteerzeugung ebenfalls im zweiten Obergeschoss.

Auftrag für Axima

Als Technischer Generalunternehmer garantierte Axima die Einhaltung des Budgets und der Termine. Die Ausführung der baulichen Arbeiten und der Elektroinstallationen wurde an Unterlieferanten vergeben.



Tankanschluss vom Ansatzraum zum Abfüllraum.





Porträt Valeant

Valeant Pharmaceuticals International Inc. (ehemals ICN International Inc.) mit Sitz Costa Mesa, Kalifornien, produziert und vertreibt weltweit pharmazeutische Produkte in den Bereichen Dermatologie, Neurologie und Infektionskrankheiten. Valeant erzielt mit 5000 Mitarbeitenden einen Umsatz von USD 680 Mio. (2003).

Die Schweizer Gesellschaft Valeant AG (ehemals ICN Switzerland AG) betreibt in Birsfelden eine Produktionsstätte.

Hinter einer unscheinbaren Fassade verbirgt sich Technik für die pharmazeutische Produktion auf höchstem Niveau.

Valeant beauftragte Axima mit der Planung und Ausführung folgender Arbeiten:

- Erstellung der Pflichtenhefte für die verschiedenen Gewerke
- Klima- und Lüftungstechnik
- Wärme- und Kälteversorgung
- Bauliche Anpassungen an Wänden, Böden, Decken, Schleusen sowie Installation des neuen Mobiliars
- Automatisierung, Mess-, Steuer- und Regeltechnik
- Medienversorgung (NO₂, O₂, Reindampf etc.)
- Elektro- und Sanitärtechnik
- Reinraumtechnik
- Inbetriebsetzung
- Qualifizierung

Zeitvorgaben erfüllt

Die Umbauarbeiten fanden im Sommer 2002 statt. Ein ehrgeiziger Zeitplan sollte den Produktionsunterbruch möglichst kurz halten. In sechs Wochen mussten alle Arbeiten ausgeführt und der Abfüllbereich wieder operationell sein. Dieses Ziel konnte dank einem professionellen Projektmanagement und der guten Zusammenarbeit mit unseren Partnerfirmen erreicht werden.

Bauliche Arbeiten

Die Umbauarbeiten umfassten die folgenden Reinraum-Bereiche in den Reinheitsklassen B, C, D, E und F: Fünf Produktionsräume, fünf Nebenräume, drei Personal- und zwei Materialschleusen. Arbeitsräume sowie Arbeitsabläufe wurden mit baulichen Massnahmen den aktuellen GMP-Richtlinien angepasst. Dies galt insbesondere für den Material- und Personenfluss.

Die bestehenden Einrichtungen und Apparate wurden innert drei Wochen demontiert, die Doppeldecken, Plattenböden und Wände abgerissen. Anschliessend wurden, gestützt auf den GMP-konformen Produktionslayout, zusätzliche Personal- und Materialschleusen eingebaut sowie die bestehenden modifiziert. In kürzester Zeit wurde eine neue Reinraumumgebung geschaffen: durch den Einbau von Epoxid-Harz-Böden, Reinraumwänden in Sandwich-Bauweise und Blechdecken sowie Abwandungen aus Chromstahlblechen.

Klimatechnik/Reinräume

Die zwei Klima- und Lüftungsanlagen arbeiten im Umluftbetrieb mit Ausenluftanteil und versorgen alle Reinräume. Die Anlagen wurden umfassend gereinigt und Teilabschnitte erneuert. Mit dem Einbau von zusätzlichen Filterstufen in den verschiedenen Reinräumen wurden die GMP-Richtlinien und die amerikanischen FDA-Vorschriften erfüllt. Die Luftverteilung in den verschiedenen Räumen erfolgt, je nach geforderter Luftqualität, turbulent oder bei sehr hoher Luftreinheit laminar. Im Ansatzraum, den beiden Materiallagern (inkl. Materialschleuse) und der Personalschleuse wird die Luft über endständige Deckenfilterauslässe Klasse H13 einblasen. Die Absaugöffnungen (Rückluftgitter) sind im bodennahen Bereich angeordnet. Zusätzlich werden in den Materialschleusen Umluftfilterventilatoren eingesetzt.

Aus Reinheitsgründen und zur Verhinderung von Kontaminationen wird in den kritischen Zonen unter Überdruckbedingungen gearbeitet. Der Luftüberdruck beträgt dabei je nach Raum bis 50 Pa. Der Toleranzbereich beträgt meist nur ± 5 Pa. Die Steuerung des Luftdruckes erfolgt über neu eingebaute Vo-



Einwägen im Ansatzraum.



Architekt

E. Wanner
Mitteldorfstrasse 6
CH-4153 Reinach

Technische Generalunternehmung

Axima AG
Niederlassung Basel
CH-4015 Basel

Gebäudestandort

Rührbergstrasse 21
CH-4127 Basel

Abfüllen von flüssigen Stoffen.

lumenregler und teilweise über Raumdruckregler.

Im Wägebereich wird die Luft durch den Einsatz eines PHC mit einer gerichteten Strömung um die Behälter geführt. Die eingebaute dreifache Filtrierung verhindert dabei die Kontamination des Produktes und der Umgebung.

Die Temperatur- und Feuchtebedingungen sind für die Produktion nur von untergeordneter Bedeutung. Die Temperatur bewegt sich zwischen 23°C und 26°C, die Luftfeuchte liegt zwischen 30% und 50% relativer Feuchte.

Wägebereich

Mit der neuen Bodenwaage und den zwei kleineren Tischwaagen können Ansätze des Produktes in Klein- bis Grossgebinden (4 bis 1050 Liter) gewogen werden. Alle drei Waagen werden vom gleichen Terminal aus bedient. Sämtliche Messdaten können gespeichert und ausgedruckt werden.

Ausdampfvorrichtung mit Reindampf

Die zur Herstellung des Produktes benötigten Grossgebinde werden nach Gebrauch gereinigt und sterilisiert. Die Behälter werden mit Reindampf gefüllt und während mindestens 20 Minuten bei einer Temperatur von 121°C bis 125°C sterilisiert. Anschliessend werden die Behälter unter Unterdruckbedingungen mit filtrierter Raumluft ausgetrocknet. Nach Beendigung dieses Vorganges können die Behälter mit sterilem Stickstoff durchflutet werden, um den Restsauerstoff zu entfernen. Der gesamte Sterilisationsprozess erfolgt halbautomatisch, die massgebenden Prozessparameter, wie z.B. Temperatur und Druck, werden dabei mittels kalibrierbaren Mess-Sensoren erfasst und auf einem Schreiber aufgezeichnet.



Filterprüfung im Waschraum.

Die gesamte Verrohrung, inkl. der Reindampfungszuleitung vom Dampferzeuger, wurde in poliertem Chromstahl ausgeführt und orbital geschweisst. Die Regelfunktionen werden über eine speicherprogrammierbare Steuerung sichergestellt. Der Dampferzeuger erbringt eine maximale Leistung von 500 kg/h bei 4 bar Absolutdruck (entspricht 144°C).

Kälteversorgung

Die erforderlichen neuen Kühlanlagen wurden in das vorhandene Kaltwassernetz eingebaut und Teile des Leitungsnetzes neu verlegt. Eine bestehende Kältemaschine erzeugt das Kaltwasser 6°C/12°C in der Lüftungszentrale und dient der Luftkühlung der bestehenden Lüftungsgeräte und des neu installierten PHC.

Medienversorgung

Das Leitungsnetz für die Prozessmedien konnte nur teilweise übernommen werden. Das Rohrsystem für die Stickstoff-Versorgung musste an die neuen Verbraucher-Schnittstellen geführt und zusätzlich mit den nötigen Filtriereinrichtungen versehen werden. Auch andere Rohrleitungen wie beispielsweise für Vakuum, Sauerstoff, Trinkwasser (WT und WTW) und totalentsalztes Wasser wurden modifiziert oder neu verlegt. Die Installation der Abwasser- und Kondenswasserabläufe bildete ebenfalls Bestandteil des Auftrags.



Auftragnehmer

Axima AG
 Niederlassung Basel
 Holestrasse 87
 CH-4015 Basel
 Tel. +41 (0)61 306 66 00
 Fax +41 (0)61 302 19 55
 basel@axima.ch

Das Produkt wird vom Tank im Ansatzraum zur Abfüllung in den Abfüllraum gepumpt.

Überwachung der Reinräume

Mit einem neuen Monitoring-System werden die Reinräume überwacht. Mess-Sensoren in jedem Raum messen kontinuierlich die Parameter Raumtemperatur, Luftfeuchte und Luftdruck. Alle Daten laufen in einer Schaltzentrale mit zwei papierlosen Schreibern zusammen und werden für Auswertungen fälschungsfrei nach CFR 21 Part II aufgezeichnet. Befinden sich die gemessenen Parameter ausserhalb eines vordefinierten Messbereichs, wird automatisch Alarm ausgelöst.

Qualifizierung

Axima hat sämtliche für die Qualifizierung (DQ, IQ, OQ) benötigten Pläne und Berichte erstellt.

Abkürzungen

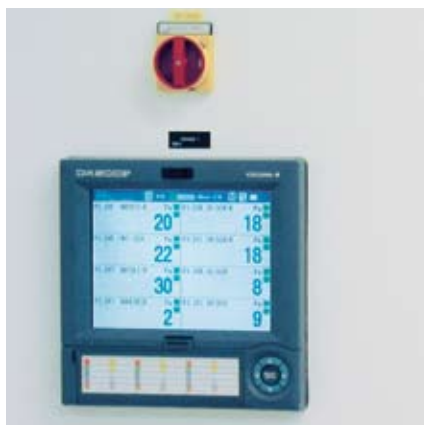
PIC	Pharmaceutical Inspection Convention
GMP	Good Manufacturing Practice
PHC	Powder Handling Cabinet
DQ	Design Qualification
IQ	Installation Qualification
OQ	Operation Qualification
WT	Trinkwasser
WTW	Trinkwasser warm

Axima AG

Thurgauerstrasse 56
 Postfach
 CH-8050 Zürich
 Tel. +41 (0)44 387 85 00
 Fax +41 (0)44 387 85 01
 info@axima.ch
 www.axima.ch

Niederlassungen

Aarau · Baden · Basel · Bern · Biel · Frauenfeld · Freiburg · Genf · Glarus · Kreuzlingen · La Chaux-de-Fonds · Lausanne · Luzern · Moutier · Neuenburg · Nyon · Olten · Rapperswil · Sarnen · Sitten · Schaffhausen · Solothurn · St. Gallen · Thun · Winterthur · Zug · Zürich



Raumdruckmonitoring = Überwachung der Raumkonditionen.

