

Körnchen, die es in sich haben

Die neue Granulierlinie der Solida-Produktion Roche Basel im Bau 27 ist in Betrieb

Als Ersatz für ältere Prozessanlagen gaben die Fachleute der Solida-Produktion (Herstellung fester Arzneiformen im Bereich Galenik) im Herbst 2003 eine neue Granulierlinie in Auftrag, die den heutigen Anforderungen entspricht. Der Hauptapparat, bestehend aus einem mehr als sechs Meter hohen Wirbelschichttrockner, wurde Ende Juli vergangenen Jahres mittels eines Lastwagenkrans ins zweite Geschoss des Pharmagebäudes 27 eingebracht. (Vergleiche *Roche Nachrichten 2004/8*, Seite 16.) In der Folge wurde die gesamte Anlage, die zwei Stockwerke beansprucht, durch die verschiedenen Lieferanten, Spezialisten und Monteure Schritt für Schritt installiert, überprüft und qualifiziert.

Die künftigen Bediener der neuen Granulierlinie – das heisst die Mitarbeiter der Solida-Produktion – haben schon zu Beginn der Qualifizierung der Installationen im November 2004 engagiert mitgewirkt und sich mit der Anlage vertraut gemacht. Es galt, die mechanischen und die steuerungstechnischen Eigenheiten kennen zu lernen, um die heikle Anfahrphase mit bestens ausgebildetem Personal durchführen zu können. Das allgemeine Engagement sämtlicher am Projekt Beteiligten hat wesentlich dazu beigetragen, dass die technischen Probleme gelöst und die Termine sowie das Budget eingehalten werden konnten.

Der lange Weg zum perfekten Granulat

Die Anlage, die zur Granulierung und Trocknung von Feststoffen im Zusam-

Von Pierre Schmid
und Ralf Eisenbrandt,
Division Pharma, Roche Basel

menhang mit der Herstellung von Tabletten und Kapseln dient, besteht im Wesentlichen aus einem Schnellmischer und einem Wirbelschichttrockner. Im Schnellmischer werden die frei fließenden, pulverförmigen pharmazeutischen Wirkstoffe und die verschiedenen Hilfsstoffe gemischt und durch die Zugabe eines Bindemittels in eine granulierten (feinkörnige) Form überführt. Zur Vorbereitung des Bindemittels sind zwei Rührbehälter installiert worden. Mit der in diesen Behältern enthaltenen Flüssigkeit können je nach Verfahren im Schnellmischer oder direkt im Wirbelschichttrockner pulverförmige pharmazeutische Wirkstoffe und Hilfsstoffe granuliert werden.

Das feuchte Granulat aus dem Schnellmischer wird über eine Nassmühle in einem geschlossenen Prozess direkt in den Wirbelschichttrockner geführt und dort in einem Heissluftstrom getrocknet. Das trockene Granulat landet schliesslich mittels Vakuum über einen Vorratsbehälter und eine Trockenmühle in einem Container. Diese geschlossene Arbeitsweise ist nicht nur bezüglich der strengen hygienischen Anforderungen, sondern auch bezüglich der Handhabung des Granulats sehr vorteilhaft. Ebenfalls ganz geschlossen erfolgt die Reinigung der Anlage mit Säure, Lauge und Tensiden einschliesslich Nachrocknung mit einem Warmluftstrom. Es handelt

sich dabei um ein integriertes Reinigungssystem, bei dem Fachleuten unter dem Kürzel CIP (Cleaning in Place) bekannt. Dieses erlaubt es, einen Produktwechsel vorzunehmen, ohne die Apparaturen öffnen zu müssen. Auf der Anlage können übrigens mehrere Chargen eines Produkts gleichzeitig in verschiedenen Teilen der Anlage verarbeitet werden, was den Durchsatz erheblich erhöht.

Meilensteine eines anspruchsvollen Projekts

Nach der Definition der benötigten Anlagen mit ihren Leistungen und einer Kostenschätzung des gesamten Projekts durch das Engineering in Zusammenarbeit mit der galenischen Produktion Basel wurde der entsprechende Kredit von rund elf Millionen Schweizer Franken im September 2003 bewilligt. Anschliessend wurde mit der Detailplanung der gesamten Anlage begonnen, das heisst mit der Erstellung von Bauplänen, Pflichtenheften, Dispositionen und lüftungstechnischen Planungsunterlagen. Der wichtigste Teil der Anlage, die Granulierlinie der Firma Aeromatic-Fielder AG, konnte noch im Dezember 2003 bestellt werden; mit dem Bau beim Produzenten wurde schon im Januar 2004 begonnen. Die detaillierte Planung weiterer Anlagenteile mit kürzeren Lieferfristen wurde in den folgenden fünf Monaten bearbeitet, während sich die Granulierlinie bereits in der so genannten Konstruktionsphase befand. Parallel dazu mussten die mit Energien und Abwässern verbundenen Fragen geklärt und die lüftungstechnischen Planungen und Vorbereitungen in Angriff genommen werden, um auf die Lieferung der Hauptapparateteile im Juli 2004 vorbereitet zu sein. In dieser Phase wurde auch die 'Design-Qualifizierung' der Anlagen durchgeführt; diese umfasst die Überprüfung der gesamten Planung hinsichtlich der an die Anlage und die Räume gestellten Anforderungen.

Prüfung auf Herz und Nieren

Nachdem die Hauptapparate der Granulierlinie in den Bau 27 eingebracht worden waren, mussten sie fertig montiert und an die Energie- und Abwasserleitungen angeschlossen werden. Auch galt es Pharmawände und Lüftungsanlagen im 6. Obergeschoss einzubauen. Gleichzeitig wurde die Installationsqualifizierung der Anlage durchgeführt; dabei wird geprüft, ob alle Elemente korrekt und vollständig erstellt und montiert worden sind. Diese Arbeiten dauerten bis Ende Dezember 2004.

Als Anfang Januar dieses Jahres die gesamte Anlage gemäss den zu Beginn des Projekts gestellten Anforderungen und Spezifikationen durchgecheckt war, kam der Augenblick, da die Granulierlinie zuerst leer und anschliessend mit Wasser auf ihre Funktionstauglichkeit geprüft werden musste. Dieser Vorgang wird als operationelle Qualifizierung bezeichnet (Prüfung der korrekten mechanischen und steuerungstechnischen Funktionen). Diese für die künftigen Bediener sehr interessante, aber auch sehr anspruchsvolle Phase wurde Ende Februar abgeschlossen.

Testphase glanzvoll bestanden

Jetzt war es so weit: Die Anlage konnte mit einem Placebo (Scheinsubstanz) auf ihre Leistung und ihre Funktion überprüft werden. Die Fachleute reden dabei von Performance-Qualifizierung. Diese dient der Betriebsleitung als ein erster aussagekräftiger Test, der über die effektiven Kapazitäten und die erzeugten Produktqualitäten Auf-



Visuelle Kontrolle. Ein Mitarbeiter beobachtet den Granulierprozess durch das Schauglas des Schnellmischers.

schluss gibt. Nachdem diese Prüfung glanzvoll bestanden war, konnte die Anlage – nach einer erfolgreichen Prozessvalidierung – zur Produktion marktreifer Arzneimittelchargen freigegeben werden: Anfang Juni ist die neue Granulierlinie, das jüngste Kind

der Solida-Produktion Roche Basel, in Vollbetrieb gegangen. Wir wünschen ihr eine erfolgreiche Zukunft und sind überzeugt, dass sie grosse Mengen qualitativ hochwertiger Produkte liefern wird.



Kein Raumschifftriebwerk, sondern Filterkerzen im Innern des Wirbelschichtgranulators. Sie sorgen für das Absaugen der feuchten Trocknungsluft und verhindern gleichzeitig, dass das im Trocknungsprozess verwirbelte Granulat in die Aussenwelt gelangt.



Schnellmischer mit heizbarem Doppelmantel im dritten Obergeschoss. In dieser Apparatur werden Hilfs- und Wirkstoffe mit der Granulierflüssigkeit zum eigentlichen Granulat vermischt.



Hightech vom Feinsten: Die computerisierte Steuerungseinheit der neuen Granulierlinie im zweiten Obergeschoss. Von hier aus kann die ganze Anlage programmiert, gesteuert und überwacht werden.



Blitzblank: Im zweiten Obergeschoss des Baus 27 kontrolliert ein Mitarbeiter die einzelnen Teile des Wirbelschichtgranulators. Produktions- und Technikbereich sind aus Gründen der guten Herstellpraxis (GMP) voneinander getrennt.