

## Internationale Standards fordern Validierung der gesamten Anlagentechnik

# Pharmagerechte Gebäudeautomation

Reinräume nach üblichen Standards sind heute für Pharma-, Medizin- und Biomedizinunternehmen oft kein ausreichendes Qualitätsmerkmal. Um am Weltmarkt anbieten zu können, ist eine Validierung der Anlagentechnik und der peripheren Einrichtungen inklusive der Gebäudeautomation erforderlich.

Dortmund entwickelt sich zur europäischen Hochburg für Mikrosystemtechnik. Eines der Pionierunternehmen ist Boehringer Ingelheim microParts im Dortmunder Technologiepark



Foto: Siemens Building Technologies

Die Boehringer Ingelheim microParts GmbH, vor dem 1.10.2004 Steag microParts GmbH, hat in Dortmund ein umfangreiches Mikrostrukturzentrum zur Entwicklung und Serienfertigung von Komponenten und Systemen für die Pharma- und Medizintechnikindustrie errichtet. Die Mehrheit der über 300 Beschäftigten arbeitet in Reinräumen unterschiedlicher Klassen, deren Partikel- und Keimexposition ständig überwacht und dokumentiert wird. Zur Sicherstellung dauerhaft hoher Qualitätsstandards sind alle gebäudetechnischen Anlagen inklusive der Gebäudeautomation „pharmagerecht“ validiert.

Mehr als 50 qualitätsrelevante Messwerte aus der Gebäudetechnik, beispielsweise Raumtemperatur, Luftfeuchte, Druckverhältnisse in den Räumen etc., werden permanent von einem Datenerfassungs- und Datenverwaltungsprogramm verarbeitet und manipulationssicher in einer Oracle-Datenbank nach dem GMP-Standard gespeichert. Ein Rekalibrierungsservice für die gesamte Messkette sichert eine nahezu hundertprozentige Verfügbarkeit der Anlagen. Insgesamt werden in dem Projekt ca. 3000 Datenpunkte verarbeitet.

### Dortmund als Hochburg für Mikrosystemtechnik

Dortmund hat sich zu der Hochburg für Mikrosystemtechnik (MST) entwickelt. Etwa 10% aller europäischen MST-Arbeitsplätze sind bereits in der Westfalen-Metropole angesiedelt. Zu den Pionieren der Mikrosystemtechnik zählt die Boehringer

Ingelheim microParts GmbH, die bereits im Jahr 1994 im Dortmunder Technologiepark „Hauert“ den Betrieb aufnahm. Die Stadt Dortmund stellte damals dem noch jungen Unternehmen ein voll ausgestattetes Gebäude mit Reinraumanlagen und peripheren Einrichtungen inklusive Gebäudeautomation (GA) zu einem akzeptablen Mietpreis zur Verfügung.

Obwohl die Anlagentechnik international üblichen Reinraumstandards der Halbleiterindustrie entsprach, zeichnete sich bald ab, dass der Qualitätsstandard für die eigentliche Herstellung der mikrosystemtechnischen Produkte, die in Zusammenarbeit bzw. im Auftrag von Pharma-, Medizin- und Biomedizinunternehmen gefertigt werden sollten, nicht ausreichte. Als größtes Manko stellte sich

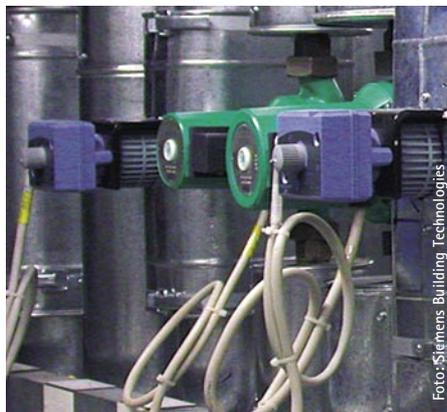


Foto: Siemens Building Technologies

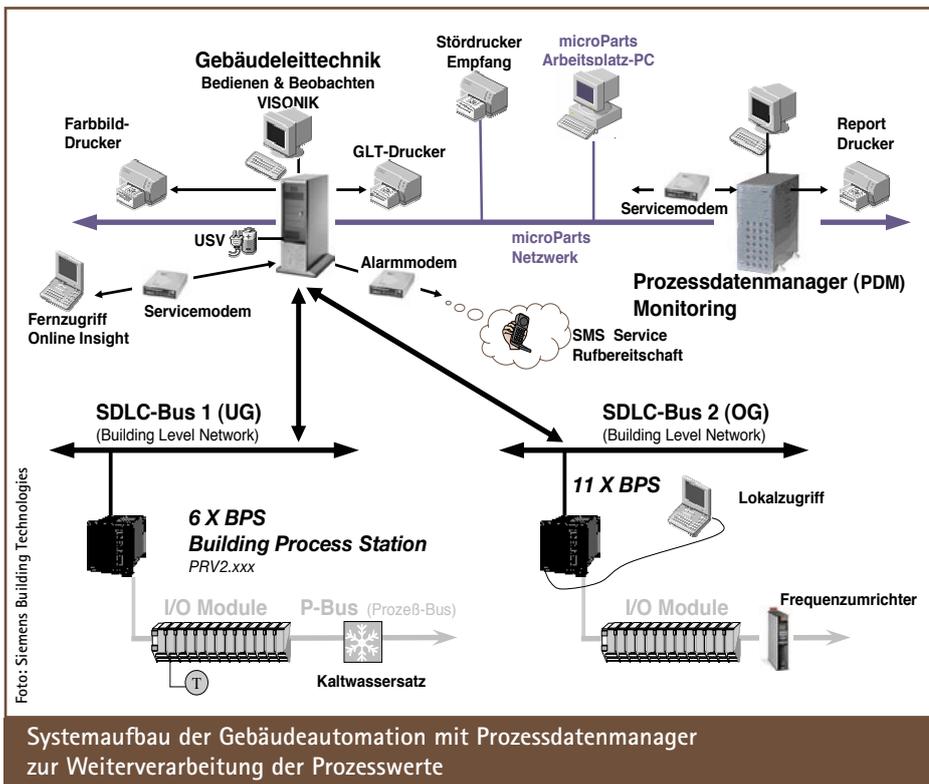
Voraussetzung für eine Validierung ist die dokumentierte Qualifikation des Produktionsprozesses der verwendeten Komponenten, wie beispielsweise dieser Magnetventile von SBT

die fehlende Validierung der Anlagentechnik und der peripheren Einrichtungen inklusive der Gebäudeautomation heraus. Eine Massenproduktion nach den von den Auftraggebern festgelegten Standards, wie cGMP, FDA, GAMP, etc., war deshalb nicht möglich. Die retrospektive Validierung der Räumlichkeiten schied aus organisatorischen und wirtschaftlichen Gründen aus, da u.a. die historischen Daten für die Nachvalidierung der gebäude- und prozesstechnischen Anlagen fehlten.

### Zweiter Bauabschnitt mit Validierung

Im Hinblick auf den Unternehmensplan von Boehringer Ingelheim microParts, Entwicklung und Produktion eng miteinander zu verbinden, entschlossen sich die Verantwortlichen für einen Erweiterungsbau mit rund 8500 m<sup>2</sup> Nutzfläche auf vier Ebenen, davon etwa 1000 m<sup>2</sup> für die gebäude- und versorgungstechnischen Anlagen. Maßgabe war, ihn komplett nach den Richtlinien von cGMP, FDA und GAMP zu validieren und Boehringer Ingelheim microParts somit als Zulieferer der in- und ausländischen Pharmaindustrie zu qualifizieren.

Die Kosten für diesen zweiten Bauabschnitt beliefen sich auf rund 15 Millionen Euro, mehr als die Hälfte davon entfielen allein auf die technische Infrastruktur. Alle Reinräume im zweiten Bauabschnitt – etwa 3000 m<sup>2</sup> – sind nach Klasse D oder C gebaut; bei D sind maximal 100 000 Parts/ft<sup>3</sup> und eine maximale Keimzahl von 400 Keimen/m<sup>3</sup> erlaubt.



Der Fertigungsprozess für die Herstellung der Mikrosystembauteile ist so strukturiert, dass alle partikelproduzierenden Maschinen, Geräte und Prozesse in separaten Technikräumen aufgestellt und nur Spezialmaschinen innerhalb der Reinraumzone angeordnet sind. In allen Fertigungsbereichen kommen vollelektrische Maschinen zum Einsatz.

## Gebäudeautomation sichert Qualitätsstandards

Während die Validierung der reinraum- sowie der produktionstechnischen Anlagen eher eine Routineangelegenheit ist, betreten die meisten GA-Anbieter bei der Validierung von Gebäudeautomationssystemen Neuland. Die Zusammenarbeit mit einem Newcomer schied für Boehringer Ingelheim microParts schon deshalb aus, weil man einen in der Validierung erfah-

ren Partner brauchte, der eigene Ideen, spezifisches Know-how aus der Überwachung pharmazeutischer Produktionsanlagen sowie pharmakonforme Konzepte für die Datenintegrität mit einbrachte.

Ausschlaggebend für die Auftragsvergabe an Siemens Building Technologies (SBT) waren neben den bereits praktizierten qualitätssichernden Maßnahmen bei der Produktion der MSR-Komponenten die umfangreichen Projekterfahrungen aus der Zusammenarbeit mit weltweit tätigen Pharmaunternehmen. Das GA-System bei Boehringer Ingelheim microParts erfüllt folgende Funktionen:

- Erfassen, Verarbeiten, Anzeigen und Protokollieren von rund 3000 Datenpunkten, davon sind ca. 50 Messwerte qualitätsrelevant
- Erfassen, Verarbeiten, Anzeigen und Protokollieren von Grenzwertverletzungen
- Visuelle und akustische Alarmierung von Grenzwertverletzungen, Störungen und physikalischen Ausfällen
- Automatische Dokumentierung prozessbedingter Parameteränderungen, vom Feldgerät bis zum GA-Rechner/Datenbank
- Darstellung des Anlagenzustands über Bild- und/oder Einzelpunktwahl bzw. über diverse Protokolle

Installiert ist ein GA-System mit:

- GLT-Rechner Visonik mit Visualisierungssoftware Insight
- Prozess-Daten-Manager für das Monitoring

- Oracle-Datenbank zur Langzeitspeicherung qualitätsrelevanter Daten (je nach Produkt zwischen sechs und 30 Jahren)
- 17 Automationsstationen (BPS), angebunden über zwei SDLC-Ringe; erweiterbar auf bis zu 50 BPS ohne Neukonfiguration des Systems

An externen Systemen sind aufgeschaltet:

- Vectron-Frequenzumformer zur Überwachung von Ventilatoren
- Regelung Kältemaschine
- TSI Raumdrucksystem
- MOD-Bus zur Erfassung von Prozesswerten
- D2-Mobilfunk zur Alarmierung der Rufbereitschaft und Fernübertragung der Alarmdaten

Alle „Ereignisse“, beispielsweise Störungen, Grenzwertverletzungen, Parameteränderungen, Protokolle usw., werden automatisch mit Zeitstempeln und einem Qualitätsattribut versehen, um Hintergründe von

## microParts

wurde am 1. Oktober 2004 durch das Pharmaunternehmen Boehringer Ingelheim zu 100 % übernommen. Bis zu diesem Zeitpunkt firmierte microParts als 100%ige Steag-Tochter unter dem Namen Steag microParts. Die Spezialitäten sind Mikrogeometrien im Bereich zwischen 0,2 und 100 µm, also „Löcher und Strukturen“ im Tausendstel Millimeterbereich. Das Know-how dazu stammt aus der LIGA-Technologie (Lithographie-Galvanoformung-Abformung), die es erlaubt, Strukturen im Mikrometerbereich mit hohem Aspektverhältnis (Verhältnis Höhe zu Breite) in die Tiefe des Materials zu projizieren und nahezu identisch zu reproduzieren.

Eine epochale Entwicklung ist das Labor im Chipkartenformat (Lab-on-a-chip): Eine Titerplatte in Nanotechnik, mit deren Hilfe kleinste Blutmengen am Ort des Geschehens (Point of Care) innerhalb von ein bis zwei Stunden, z. B. auf Antibiotikaverträglichkeit, getestet werden können. Das gleiche Prinzip lässt sich auch für die Suche nach neuen Medikamenten oder zur Gensequenz-Prüfung einsetzen.



Lab-on-a-chip

Foto: Boehringer Ingelheim microParts

## Glossar

BPS	Building Process Station (Unterstation)
cGMP	Current Good Manufacturing Practice
FDA	Food & Drug Administration (US-Gesundheitsbehörde)
GAMP	Good Automated Manufacturing Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
SDLC	Synchronous Data Link Protokoll (Point-to-Point-Protokoll in großen Netzwerken)



Foto: Siemens Building Technologies

Grenzwertverletzungen, beispielsweise der Luftfeuchte, werden exakt dokumentiert. So können durch den Abgleich mit der Prozesssteuerung Schwachstellen schnell behoben werden

Qualitätsabweichungen exakt analysieren zu können. Beispiel: Bei der automatisierten Montage eines stecknadelkopfgroßen Kunststoffbauteils kam es immer wieder zum „Haften“ des Mikromauteils an der Montageeinrichtung und das Teil konnte nicht eingefügt werden. Ein Abgleich der Prüfsystemüberwachung der Produktion mit den zeitgleichen Werten der Gebäudeautomation ergab eine zu niedrige relative Luftfeuchte im Fügebereich und damit eine statische Aufladung des Kunststoffbauteils. Durch die Anhebung des Grenzwertes für die relative Luftfeuchte konnte die Schwachstelle behoben werden.

## Change Control garantiert höchste Verfügbarkeit

Mindestens genau so wichtig wie der Validierungsprozess ist die spätere prozessbegleitende Unterstützung des Kunden durch den Systemlieferanten. Die Aufrechterhaltung des validierten Zustands und „Change Control“ bedeuten nichts anderes, als das hochgesteckte Qualitätsziel über die gesamte Lebensdauer der Anlagen auf GMP-Niveau zu halten. Dies erfordert eine enge Partnerschaft zwischen Kunde und Dienstleister, die weit über sonst übliche Wartungs- und Serviceverträge hinausgeht. Im Rahmen des Servicepakets „Advantage“ kann Boehringer Ingelheim microParts ein maßgeschneidertes Dienstleistungspaket von SBT nutzen, u. a. mit:

## Validierung – was ist das?

Der Begriff Validierung wird immer dann verwendet, wenn es um die Qualität eines Prozesses, die Wissenschaftlichkeit einer Untersuchungsmethode oder die Entwicklung einer Software geht. Am häufigsten wird der Begriff im Zusammenhang mit der Produktion im Bereich Life Science genannt, da hier international einheitliche Validierungsvorschriften gelten. Eine gängige Definition für „Validierung“ ist die der FDA. Sinngemäß heißt es dort: „Validierung ist die Erstellung eines dokumentierten Nachweises, der eine hohe Sicherheit liefert, dass ein bestimmter Prozess durchgängig ein Produkt erzeugt, das vorbestimmten Spezifikationen und Qualitätsmerkmalen entspricht.“ Basis für die Validierung im Bereich Life Science sind Qualitätsstandards wie GMP und GAMP.

### Validierung von Gebäudeautomationssystemen

Dem GMP-Standard liegt der Ansatz zu Grunde, dass die Qualität eines pharmazeutischen Produktes von allen Medien beeinflusst wird, mit denen das Produkt in Berührung kommt. Über das Medium Luft sind hiervon auch Klimaanlage von Produktionsbereichen sowie deren Steuerungs- und Regelungskomponenten betroffen. Die eigentliche Rechtsgrundlage zur Validierung von GA-Systemen ist durch den EU-GMP-Leitfaden, Annex 11 „Computergestützte Systeme“, vorgegeben. Er beschreibt die Vorkehrungen für die Entwicklung und den Einsatz von Computersystemen im GMP-Bereich. Ausdrücklich werden dort auch Systeme mit eingeschlossen, welche die Produktqualität und deren Sicherstellung beeinflussen oder dokumentieren. Unterschieden wird zwischen retrospektiver und prospektiver Validierung. Wegen des aufwendigen Procederes spielt die retrospektive Validierung bei GA-Systemen kaum eine Rolle. Die prospektive Validierung von Neuanlagen lässt sich hingegen optimal in Gebäude- und Betriebskonzepten mit Lebenszyklusbetrachtung integrieren.

### Methoden der Validierung

Prinzipiell kann die Vorgehensweise einer Validierung frei definiert werden. Allerdings schreiben die einschlägigen Qualitäts-Richtlinien vor, dass die Vorgehensweise selbst auch validiert sein muss. Das Qualitätsprocedere besteht aus den Projektphasen: Design Qualification, Installation Qualification, Operation Qualification, Performance Qualification, Change Control: Fortgesetzter Betrieb, ggf. mit Servicevereinbarung inklusive Rekalibrierung der Sensorik. Die eigentliche Validierung einer Anlage wird prozessbegleitend durch den Betreiber vorgenommen. Dies setzt voraus, dass bereits vor und während der Anlageninstallation der geforderte Qualitätsstandard berücksichtigt bzw. die Anlage so geplant und gebaut wird, dass die Qualitätsauflagen erfüllt werden können. Vor der Validierung ist deshalb zunächst eine „Qualifizierung“ des Systemanbieters notwendig. Die Erfahrung hat gezeigt, dass nur der Systemanbieter selbst die für die Validierung notwendige Qualifizierungsdokumentation erstellen kann. Für die Validierung von GA-Systemen hat sich die vom GAMP entwickelte Vorgehensweise durchgesetzt, die allen namhaften Gesetzen und Richtlinien der pharmazeutischen Industrie, beispielsweise EU-GMP, cGMP, FDA, usw. entspricht.

- Aufnahme und Bewertung von Modifikationswünschen/-Notwendigkeiten
- Umsetzung von Modifikationen
- Hardware-Installationen, Programmierung, Integrationstests
- Überarbeitung/Review der gesamten Validierungsdokumentation
- Rekalibrierung der Sensorik

Bei validierten GA-Systemen kommt der „Kalibrierung“ eine besondere Bedeutung zu, da ein regelmäßiger Austausch der Sensorik wesentlich zur extrem hohen Präzision der Anlagen beiträgt. Hierzu wird vom Hersteller ein Pool an Ersatzsensoren bereitgehalten, die aber erst kurz vor dem Austauschintervall im Kalibrierlabor justiert werden. Alle validierten

Sensoren sind mit Schraubverschlüssen versehen und können somit werkzeuglos ausgewechselt werden. Jeder Sensoraustausch hat ein neues Validierungsprocedere (Change Control) zur Folge, wobei die gesamte Messkette vom Sensor über die Automationsstation, GLT und Datenbank neu überprüft und dokumentiert wird. ←

Wolfgang Lütkeniehoff, ist Global Marketing Manager Pharma bei Siemens Building Technologies, Zug/Schweiz;  
Dipl.-Ing. Friedel Nöker ist Prokurist und Technischer Leiter bei Boehringer Ingelheim microParts GmbH in Dortmund