

Vom klassischen Apparatebauer zum Spezialisten in der Fertigung von Pharma-Apparaten.

Es bestehen wesentliche Unterschiede beim Design, den Fertigungs-Methoden und bei der Dokumentation!

Andreas Hänggi, Delegierter des Verwaltungsrates und Geschäftsführer, Apaco AG, Grellingen BL

«Made by apaco seit 75 Jahren» und «Gelebte Schweizer Qualität» sind zwei Slogans, die sich die Apaco AG in Grellingen, im Kanton Basellandschaft, auf ihr Banner geschrieben hat. Zur Gründungszeit widmete man sich der Herstellung von Öltanks und Expansionsgeräten. Heute ist das Unternehmen einer der führenden Schweizer Hersteller von Anlagen und Apparaten für Pharma (GMP-Apparate), aber auch für die Haustechnik (Fernwärme, Expansion und Warmwasser), Industrie (Behälterbau, Wärmeaustauscher und Dampferzeuger) sowie für Containersysteme. Die Apaco AG produziert ausschliesslich in der Schweiz, weil man – was recht konservativ anmuten dürfte – der festen Überzeugung ist, dass nur das eingespielte Team von etwa 85 Mitarbeitenden in Grellingen jene Qualität zu garantieren vermag, die der Kunde verlangt. Unter dem Label apacoPharm werden bei der Apaco AG GMP-Anlagen und Apparate für die pharmazeutische, biotechnologische, kosmetische, wie auch für die Lebensmittel- und Getränkeindustrie hergestellt. Der Erfolg lässt sich begründen, denn das Unternehmen steht für pharmagerechte Werkstoffe und Veredelung, aseptische Verbindungstechnik, Armaturen und MSR-E, hochwertige Schweissarbeiten nach EN 3834-2, einer Qualifizierungs-Dokumentation von der DQ bis zur OQ, und nicht zuletzt apacoLogic, SPS basierende Steuer- und Regelsysteme nach GAMP für alle Apparate und Anlagen mit der zugehörigen Mess- und Regeltechnik vom Engineering bis zur Inbetriebsetzung. Für die Leserschaft von SWISS PHARMA haben wir uns vorgenommen, für einmal einen Blick hinter unsere Kulissen zu gestatten – quasi aus dem Blickwinkel des Apparate- und Anlagenbauers. Das soll mit dem hier folgenden Beitrag und insbesondere auch mit den Abbildungen und Tabellen möglich gemacht werden.

Der klassische Apparatebau im Vergleich zum GMP-Pharma-Apparatebau

Die Zielsetzungen im *klassischen Apparatebau* sind, kostenoptimiert einen Apparat herzustellen, der den Anforderungen bezüglich Korrosionsverhalten gegenüber den Medien, Druck und Temperatur die spezifizierten Eigenschaften erfüllt (Abb. 1). Berechnungen basierend auf Auslegungssoftware wie AD 2000, Einstufung nach PED, Wärmeaustauscher-Auslegung mit spezifischen Programmen sowie Lastwechsel- und Erdbebenberechnungen definieren die Konstruktions- und Ausführungsparameter wie Wandstärken, Schweissverfahren, Testumfang und Dokumentation. Zusätzlich eine allfällige Abnahme durch Behörden wie TÜV oder SWISS TS.

Wird ein *Apparat im Bereich Pharma-GMP eingesetzt* (Abb. 2), so beeinflussen weitergehende Forderungen wie Verarbeitungsqualität, Design, Oberflächenbeschaffenheit, Oberflächennachbehandlung, Entleerbarkeit, Materialwahl usw. die Konstruktion und Fertigung. Gleichzeitig erfordert die erweiterte Dokumentation einen höheren Prüfumfang.

cGMP, d.h. allgemeine Anforderungen an «Gute Herstellungspraxis» sorgen daher für eine Erhöhung des Aufwandes im gesamten

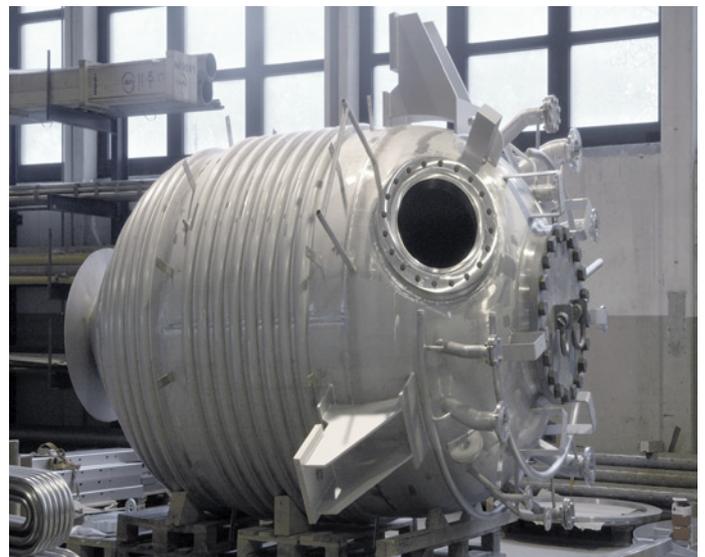


Abb. 1: Abnahmepflichtiger Chemiereaktor mit Heizschlangen und Wandstärken von 60 mm für die Polymerisation von hochwertigen Kunststoffen für den Fahrzeugbau. Einsatzbereich bei 200°C und 60 bar.



Abb. 2: Mobile Transportbehälter für die Andockung an ein Kippsystem. Zur Herstellung von halbfesten Darreichungsformen im Reinraum.

Planungs- und Herstellungsprozess, was zu teilweise massiv höheren Kosten führt, auch wenn oft das Gegenteil behauptet wird. Die Einbindung verfahrenstechnischer Prozesse mit Automation, der Einsatz spezieller Werkstoffe und Komponenten und die Berücksichtigung von zum Beispiel ATEX 95 RL 94/9 EG erhöhen die Kosten zusätzlich, können sogar zu einer Kostenpotenzierung führen. Empfehlenswert ist daher, dass sowohl der Hersteller wie auch der Endverbraucher mit auf das Objekt abgestimmte Pflichten- und Lastenhefte von Anfang an klar definieren, welche Anforderungen erfüllt werden müssen. Die Beilage von unzähligen und zum Teil widersprüchlichen Dokumenten ist für alle Beteiligten wenig hilfreich. Ebenso nicht das Spezifizieren von möglichst hohen Ansprüchen und dem anschließenden «Abspecken» falls das Budget überschritten wird. Beide Punkte entsprechen grundsätzlich nicht dem GMP-oder dem Qualitätsgedanken.

Qualifizierte Hersteller von Pharma-Apparaten definieren eigene Mindest- Anforderungen an GMP, die nicht unterschritten werden dürfen.

ApacoPharm z. B. steht minimal für:

- *hygienische Verbindungstechnik* wie Sterilflanschen, NA Connect und Tri-Clamps
- *Totraum-freie oder Totraum-arme* Konstruktion
- Produkteberührte Teile aus *rostfreiem Edelstahl 316 L* (1.4404/1.4435)
- *Zertifikate und Atteste* für die Werkstoffe und Dichtungen (3.1 und nach CFR 21)
- *Oberflächenrauigkeit* produkteberührt mind. Ra <0.8µm

Die optimale Umsetzung – Trivial aber entscheidend

Im klassischen Chemie-Apparatebau wird eine zweckmässige, robuste Fertigung und Verarbeitung gefordert. Pharma-Apparate hingegen müssen eher filigran und passend in das «Reinraumumfeld» konstruiert und hergestellt werden und Cleaness ausstrahlen (Abb. 3).

Dies erfordert beim Hersteller eine entsprechende Auswahl und Ausbildung der Mitarbeiter auf allen Stufen, aber auch einen behutsamen und sorgfältigen Umgang mit dem Material und den zugekauften Teilen wie Sterilfilter, Ventile, Membranen und Dich-



Abb. 3: Pharmabehälter 25 Liter für Entwicklungsabteilung mit Produkt-einfülltrichter und klappbarem Behälterdeckel und Anschlüssen für alle Medien. Geschliffen und elektropoliert.

tungen bei der Fertigung. Erforderlich ist ebenfalls eine exakte Dokumentation aller Herstellungsschritte, damit der Nachweis der Rückverfolgbarkeit gewährleistet ist.

Die konsequente Befolgung der EN 3834-2 ist eine ausgezeichnete Basis für die Anlagen- und Apparatebauer, Schweissfachleute und Konstrukteure, werden dabei doch die hohen Anforderungen bezüglich Schweissnahtdokumentation für Pharma-Apparate erfüllt. Schweiss-Verfahrensprüfungen, Schweißer-Zulassung und der Einsatz von Zusatzwerkstoffen werden darin umfassend definiert.

Hingegen sind darin keine weiteren, für GMP-Apparate zusätzliche Erfordernisse aufgeführt. Zwischenprüfungen z.B. für Oberflächenrauigkeit erfordern daher eine differenzierte Planung und Führung des Herstellungsprozesses.

Auch die Trennung der Verarbeitung Normalstahl und Edelstahl ist wichtig, wobei diesem Punkt oft eine viel zu grosse Bedeutung beigemessen wird. Beizen, Passivieren, Elektropolieren sorgen für eine umfassende Endreinigung für die Entfernung allfälliger Eisenpartikel aus dem Herstellungsprozess, vor allem auch von solchen, die bei vorgelagerten Umform-Prozessen wie beim Walzen des Behältermantels und beim Bearbeiten von Klöpferböden, die Werkstoffe verunreinigen.

Werkstoff – Die Qual der Wahl?

GMP Standard für den Einsatz für produkteberührte Komponenten ist weltweit 316 L. Unter diese Kategorie fallen die beiden nichtrostenden DIN Stähle 1.4404 und 1.4435.

316 L ist ein Low Carbon Stahl, das heisst der Kohlenstoffgehalt muss unter 0.3% liegen. 1.4435 hat einen Molybdängehalt von 2.5–3%, was ihn vor allem gegen saure Medien beständiger macht im Vergleich zu 1.4404 mit 2–2.5% Molybdän. Eine immer weniger bedeutende Stellung nimmt 1.4435 BN 2 mit einem definierten, tiefen Ferritgehalt von < 0.5% ein. Die schlechte Verfügbarkeit und der hohe Preis für diesen Werkstoff führen dazu, dass er immer weniger eingesetzt wird.

Auch konnte nie bewiesen werden, dass dieser Edelstahl, im Vergleich zu 1.4404 betreffend Rougingverhalten bessere Eigenschaften aufweist.

Einen tiefen Ferritgehalt anzustreben ist in jedem Fall sinnvoll. Einen Wert unter 1% zu garantieren – ausser mit 1.4435 BN 2 – ist nicht möglich! Aufgrund unserer Erfahrungen scheint es sinnvoll, den Wert auf < 5 oder < 3% festzulegen und gewisse «Ausreisser» zu tolerieren.

316 Ti (1.4571), ein titanstabilisierter Edelstahl mit ähnlicher Zusammensetzung hat sich im Pharmabereich aufgrund der fehlenden Akzeptanz im angelsächsischen Raum für Pharma-Anwendungen nicht durchsetzen können. Teilweise zu Unrecht, weist er doch ein gutes bis sehr gutes Korrosionsverhalten auf. Aber die Problematik mit den so genannten Titannadeln beim Elektropolieren bildet eine (zu hohe) Hürde für den breiteren Einsatz.

Bei besonders aggressiven Medien werden Nickelbasis-Werkstoffe wie Hastelloy oder Alloy eingesetzt. Diese Werkstoffe sind teuer und auch in der Verarbeitung sowohl beim Schweißen wie auch beim Schleifen aufwändiger. Die Wahl des Werkstoffes kann aber nicht vom Apparatebauer getroffen werden. Im besten Fall kann der Hersteller in Zusammenarbeit mit dem Anwender und den Werkstoffspezialisten die optimale Werkstoffwahl treffen (Abb. 4).



Abb. 4: Über Heizschlangen beheizbarer Apparat aus Reinnickel für die Aufkonzentrierung und die Verteilung von Natronlauge bei 400° C für einen Chemiebetrieb in China. Alle Medium berührende Komponenten aus Reinnickel.

Vom Rohr zum Wärmetauscher

Wärmetauscher (Abb. 5) bilden eine wichtige Gruppe von Apparaten im Pharmabereich. Sei es zum Kühlen oder Erwärmen von Liquida oder aber Reinmedien insbesondere Purified Water, WFI, HPW oder Reindampf. Wärmetauscher bilden die zentrale Komponente von Reindampferzeugern und Destillationskolonnen oder dienen als Vorwärmer und Gasabscheider für NGK's bei der Reindampferzeugung.



Abb. 5: Pharmawärmetauscher mit Steriflanschanschluss. Vollständig entleerbar mit vollverschweisstem Isolationsmantel zur Aufheizung von WFI. Mit Schwarzdampf und Kondensatanschluss.

Die DTS (Double Tube Sheet) Technologie mit 2 Rohrplatten bietet dabei die Möglichkeit, Schweißnahtverbindungen im Kontaktbereich Rein-Unrein-Medium zu verhindern. Gleichzeitig wird dabei eine Leckage Überwachung gewährleistet. In der ersten Platte zum unreinen Medium werden die Austauschrohre mit teflonbeschichteten Werkzeugen eingewalzt, in der zweiten Platte eingewalzt und anschliessend verschweisst. Als Wärmetauscherrohr müssen zwingend nahtlose Rohre eingesetzt werden.

Diese Technologie wurde zuerst im Kernkraftwerkbereich angewandt und ist «State of the Art» in jeder Pharma Anlage.

In jedem Fall ist dieses Sterildesign jedem auch noch so marketingmässig forcierten «Sterilen Plattenwärmetauscher» überlegen. Plattenwärmetauscher haben eine grosse Oberfläche. Auf kleinem Raum weisen sie sehr tiefe Strömungs-Geschwindigkeiten und viele Totzonen auf, was sie für den Pharmabereich unattraktiv macht. Die tiefen Herstellungskosten können bei Berücksichtigung des GMP Gedanken keine Alternative sein.

Wichtig bei der Herstellung von Pharma DTS Wärmetauschern ist eine entsprechende Verarbeitung, Entfettung aller Teile im alkalischen Ultraschallbad und eine automatische Einschweissung der Rohre in horizontaler Lage mittels TIG-Verfahren. Helium-Leckagetest und PT Prüfungen gehören zur Qualitätskontrolle. Eine vollständige Entleerbarkeit als Basis des sterilen Design wie auch das Verhindern überhöhter Schweissraupen und Totzonen im Schweissdreieck zwischen den Rohren ist erforderlich (Abb. 6). Die Abdichtung Vorkopf zu Wärmetauschplatte kann nur mittels einer pharmagerechten Sterilabdichtung erfolgen.

Schweißen – mehr als nur verbinden

Eine zentrale Bedeutung im Pharma Apparatebau nimmt die Schweisstechnik ein. Oft werden die Schweissnähte verschliffen und sind für den Betrachter nicht mehr erkennbar, aber gerade diese Tatsache macht ein durchgängiges porenfreies Schweißen ohne Bindungsfehler zwingend. Ebenfalls sind automatisierte Schweissverfahren wie TIG-Orbital, TIGv, Plasma, UP den manuellen Schweissungen vorzuziehen. Nicht nur wird dadurch die Güte

erhöht, es wird auch ein wesentlich geringerer Schleifaufwand mit entsprechend tieferer Werkstoffbelastung erreicht (Abb. 7).

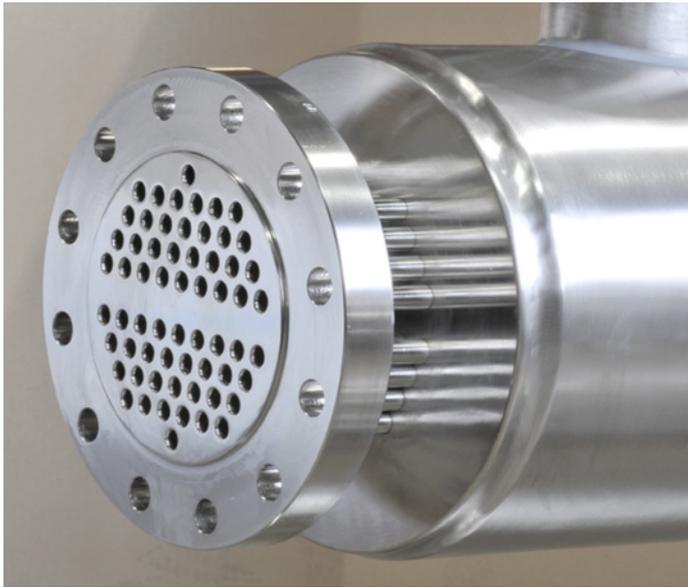


Abb. 6: Vollständig entleerbarer Wärmeaustauscher in DTS Design mit verschweissten, mechanisch bearbeiteten und verschliffenen nahtlosen Wärmeaustauschrohren mit der Rohrplatte. Der Apparat ist als platz sparende 2-Pass Konstruktion ausgeführt.

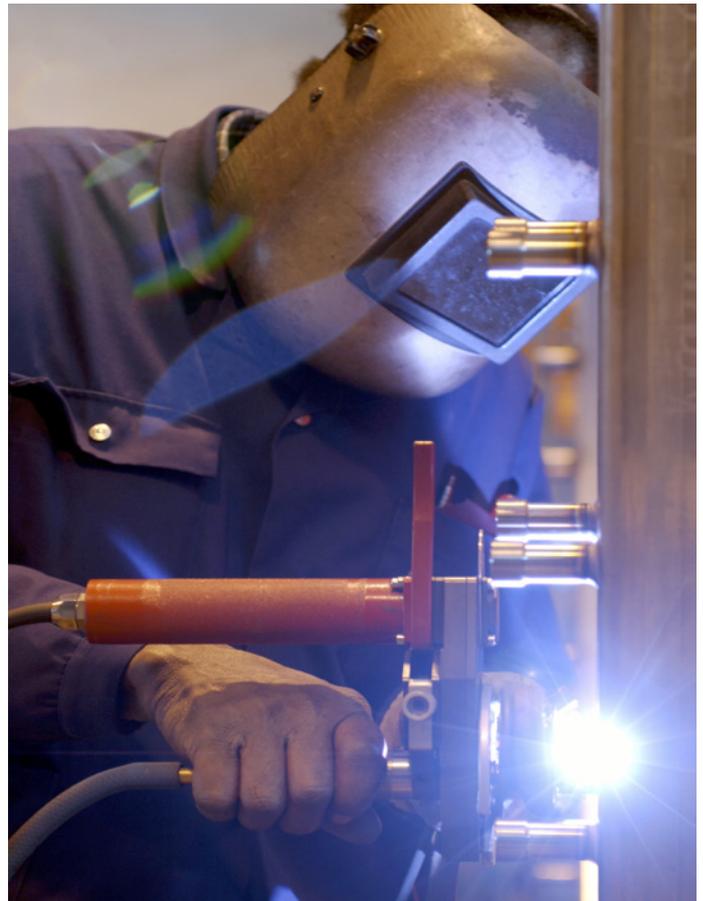


Abb. 7: Orbital Schweissverfahren mit offener Zange. Schweissautomat speziell für das hochpräzise Einschweissen von Kühlanschlüssen in Kühlringe zur Generatoren-Kühlung von Apaco entwickelt. Es wird auf kleinstem Raum 3-lagig geschweisst. Die Schweissnähte werden PT geprüft, endoskopiert und danach ein Helium-Leckagetest ausgeführt.

Tab. 1 vermittelt eine Übersicht über alle Arten der im Pharmabereich üblichen Schweissverfahren.

Verfahren	Anwendungsbereich	Merkmale
TIG – Orbital	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien. – Wird im Bereich des Rohrleitungs- und Wärmetauscherbaus angewandt. – Wird für Wanddicken ab 1,0 mm eingesetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Weniger Wärmeeinbringung ins Grundmaterial. – Oxid freie Schweissnahtwurzeln.
TIGv (Mechanisiert)	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien. – Wird im Bereich des Behälterbaus für das Schweissen der Längs- und Rundnähte sowie für Stützenrundnähte angewandt. – Wird für Wanddicken ab 0,5 mm eingesetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Weniger Wärmeeinbringung ins Grundmaterial. – Oxid freie Schweissnahtwurzeln.
TIG – Hand	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien – Wird im Bereich des Rohrleitungs- und Behälterbau eingesetzt. – Wird für Wanddicken ab 0,5 mm eingesetzt 	<ul style="list-style-type: none"> – Handschweisverfahren – Oxid freie Schweissnahtwurzeln. – Die Wärmeeinbringung kann fein dosiert werden. – Schweissnähte an Kleinteilen können sauber und präzise ausgeführt werden.
Plasma	<ul style="list-style-type: none"> – Für alle schweisssgeeigneten Materialien. – Wird im Bereich des Behälterbaus für das Schweissen der Längs- und Rundnähte angewandt. – Der Dickenbereich wird von 3,0 bis 12,0 mm wirtschaftlich abgedeckt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Es sind hohe Schweissgeschwindigkeiten möglich. – Schmale Schweissnähte und geringe Wärmeeinbringung ins Grundmaterial. – Geringer Schrumpf und Verzug. – Oxid freie Schweissnahtwurzeln.
Unterpulverschweissen (UP)	<ul style="list-style-type: none"> – Für un-, niedrig- und hochlegierte Stähle ab 3 mm bis zu mehreren Hundert mm Wanddicke wirtschaftlich einsetzbar. – Wird im Bereich des Stahl-, Behälter, Maschinen- und Schiffbaus eingesetzt. 	<ul style="list-style-type: none"> – Mechanisiertes Schweissverfahren. – Rationelles Schweissverfahren. – Sehr hohe Abschmelzleistung. – Keine Blendwirkung weil der Lichtbogen durch Pulver abgedeckt ist. – Mehr für dickwandige Konstruktionen geeignet. – Hohe Wärmeeinbringung ins Grundmaterial.

Normen wie ATEX – das fehlte noch...

Insbesondere bei der Herstellung von APIs aber auch bei Coating-Prozessen die auf Lösungsmittel basieren, sind auf normativen Kriterien aufgebaute Sonderanfertigungen gefordert, die weniger den Herstellungsprozess beeinflussen aber das Engineering massiv fordern. Erfordern Komponenten für diese Umgebung schon im «normalen» Umfeld grossen Abklärungsumfang, so muss für die Berücksichtigung von GMP mit einem zusätzlich hohen Engineerings-Aufwand, vielen Sonderanfertigungen und -Lösungen gerechnet werden (Abb. 8). Im Voraus ist der Aufwand in der Regel nicht bezifferbar. Insbesondere da auch die unübersichtliche Normendichte der ATEX 95 gepaart mit der neuen Maschinen-Richtlinie 2006/42/EG, auch bei den Experten und benannten Stellen Fragen offen lässt. Die neue Maschinenrichtlinie fordert im Speziellen auch, dass unter der bestimmungsgemässen Verwendung «jede vernünftigerweise vorhersehbare Fehlanwendung» berücksichtigt werden muss.



Abb. 8: Mobiler Ansatzbehälter 60 Liter mit Dispergator für Lösungsmittel und Pulver. Behälter innen Zone 0/20, Gerätekategorie 1 G/1D und aussen Zone 1/21, Gerätekategorie 2 G/2 D. Dispergator mit doppelter Sicherheitsüberwachung. Anlage mit EG Baumusterprüfung.

Die Nichtanwendung der Norm führt zu einer Beweislastumkehr, d.h. der Hersteller hat zu beweisen, dass die *Maschinenrichtlinie* erfüllt wird.

In der Regel fallen Apparate unter «unvollständige Maschinen»; somit fallen sie unter Art. 13 und benötigen somit:

- Technische Unterlagen nach Anhang VII B
- Montageanleitung nach Anhang VI
- Einbauerklärung gemäss Anhang II B
- Montageanleitung und Einbauerklärung sind beizufügen
- Neu muss eine in der EU ansässige Person genannt werden, welche bevollmächtigt ist, die Dokumentation zusammenzustellen
- Aufbewahrungspflicht der Dokumente von 10 Jahren

- Die Unterlagen müssen in die Sprache des Verwendungslandes übersetzt werden
- die technischen Grundlagen müssen übermittelt werden
- eine 3-stufige Risikobeurteilung anstelle der Gefahrenanalyse
- Vorhersehbare Fehlanwendungen müssen berücksichtigt werden

Speziell die Maschinensicherheit MRL98/37/EG bietet die Gewähr, dass nicht sichere Billigprodukte keine Chance bei einer funktionierenden Marktaufsicht haben. Dies ist auch ein grosser Vorteil für qualifizierte Lieferanten mit entsprechenden Zulassungen (Abb. 9).



Abb. 9: Dokumente ISO/ EN für Betriebe mit Zulassungen für die Herstellung von prüfpflichtigen Apparaten und für die EN 3834-2 mit den zugehörigen Dokumenten wie Verfahrensprüfungen und Schweisszulassungen.

Zubehör oder flexible Unikate

Membranventile, Sicherheitsventile, Bodenauslaufventile (Abb. 10), Dispergatoren, Sterilfilter mit Integritätsmessgerät-Anschlüssen, Membranmanometer, Regelventile, Produktfilter, Niveaumessgeräte, Sicherheitsschalter, Rührwerke in verschiedenen Ausführungen (Abb. 11), die vielen verschiedenen Steril-Anschlüsse, Sprüh-Kugeln, gasgeschmierten Gleitringdichtungen (Abb.12), pharmagerechte Lenk- und Gleitrollen, Förderpumpen, Sicherheitseinrichtungen Abdichtsysteme, integrierte Bodenwaage (Abb. 13), Dichtungen mit FDA Zeugnissen, 3.1 Zeugnisse, Einfülltrichter, Verschlussklammern, Mindestrühmengen, Doppelklappensystem für das Handling von Pulver (Abb. 14)... alle benötigen spezifisches Know-how für Konstruktion, Funktionalität und Risiko. Einzig eine langjährige Erfahrung, kompetente, verlässliche Zulieferer und ein breites, mehrdimensionales Anwendungswissen sorgen dafür, dass nicht nur der FAT erfolgreich ist.

Vom Abschluss zum Anfang: Die Nachbehandlung und Endreinigung

Als Nichtrostender Stahl gelten alle Legierungen, mit einem Chromgehalt ab 12%. Ohne Passivschicht sind diese Stähle aber nicht beständig. Daher muss stets eine saubere Oberfläche – nicht nur aus GMP-Gründen – geschaffen werden. In der Praxis werden erfolgreich elektrochemische und chemische Oberflächenbehandlungsverfahren durchgeführt.



Abb. 10: Detail Bodenauslaufventil mit Anschlussstutzen im Gefälle. Bodenauslaufventil mit bedienerfreundlicher Handradverlängerung.

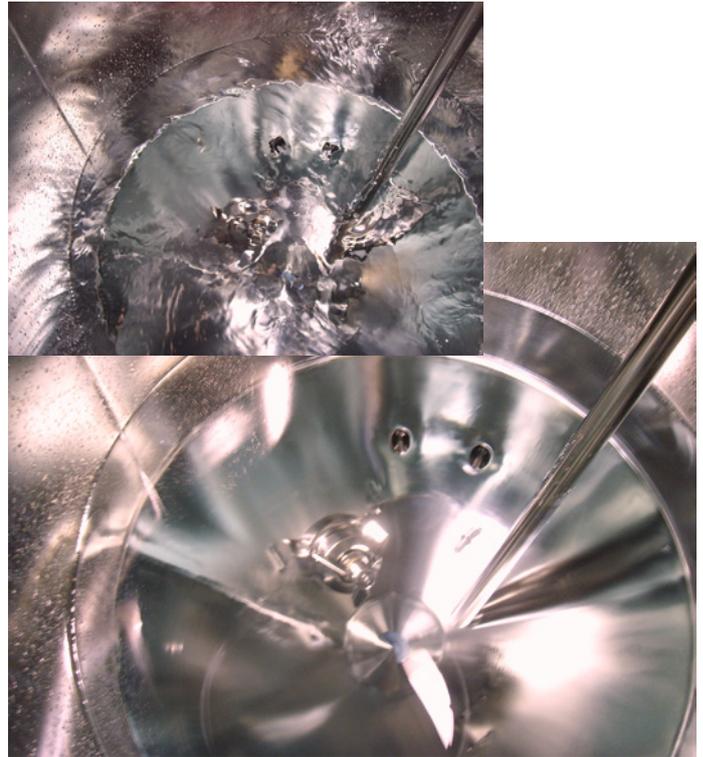


Abb. 11: Aseptisches Magnetrührwerk, CIP-fähig im unteren Behälterboden eingebaut. Die Rührübertragung erfolgt über einen Magneten. Oberes Bild: Rührer in Betrieb. Vorteil des Systems sind die geringen Scherkräfte und die Rührwirkung bei geringer Drehzahl und vor allem sind keine Gleitringdichtungen erforderlich.



Abb. 12: Mobiler Ansatzbehälter 250 Liter mit Steuerung und integriertem Rührwerk. Rührmotor frequenzgesteuert. Die Abdichtung der Rührwerks-welle erfolgt mit einer gasgeschmierten Gleitringdichtung, um eine Verunreinigung des hochsensiblen Produktes zu verhindern.



Abb. 13: Mobiler Behälter 250 Liter mit integrierter Bodenwaage. Die Kraftmessdosen sind direkt an den Füßen montiert. Der Behälter ist innen elektrolytisch, aussen geschliffen. Einsatz: Herstellung von Infusionslösungen.



Abb. 14: Kubischer Container mit Doppelklappensystem für die Abfüllung und den Transport von pulverförmigen Pharmazeutika von der Herstellungsanlage zur Tablettierung.

Reinigung

Die Reinigung erfolgt je nach Reinigungsziel mit sauren oder alkalischen Lösungen, organischen Lösemitteln Dampf und Hochdruckwasserstrahl. Aber auch mit mechanischen Verfahren wie Strahlen, Schleifen und Bürsten.

Beizen

Hier handelt es sich um ein Oberflächenbehandlungsverfahren, das Fremdstoffe wie Anlauffarben, Zunder und Metallstaub entfernt und die beim Schweißen aber auch beim mechanischen Bearbeiten entstandene, mit Gitterfehlern durchsetzte obere Metallschicht chemisch abträgt. Beizmittel wirken in den meisten Fällen auch passivierend (Abb. 15).

Passivieren

Passivieren ist ein chemisches Oberflächenbehandlungsverfahren das den Aufbau der Passivschicht beschleunigt, dies mit milden Oxidationsmitteln. Im Gegensatz zum Beizen ist dieses Verfahren aber nicht geeignet, Anlauffarben zu entfernen.

Elektropolieren

Ist ein elektrochemisches Verfahren, um mittels Umkehrung des Galvanisierungsprozesses eine mikroskopisch glatte Metalloberfläche zu erzeugen. Je nach Bauteil werden 10-40 µm Werkstoff abgetragen. Mit dem Elektropolieren können Oberflächen bis Ra 0.1 µm erreicht werden, ein vorgängiges Schleifen auf den gewünschten Rauigkeitswert ist aber unumgänglich (Abb. 16).

Nach all diesen Verfahren ist eine dokumentierte Endreinigung zwingend. Dazu sollten nur entsalztes Wasser und Einwegtücher aber keine weiteren Hilfsstoffe eingesetzt werden. Der Wischtest und die Dokumentation aller Endschritte ist im GMP-Bereich zwingend.



Abb. 15: Einfacher Transportbehälter für sterile Augentropfen vom Hersteller zur Abfüllanlage. Mit Sicherheitseinrichtung, Sterilfilter mit Integritätstestanschlüssen und Produktfilter. Behälter aus 1.4435, innen elektropoliert, aussen gebeizt, aber nicht verschliffen.



Abb. 16: Mobiler Behälter für lange Transportwege innerhalb eines Reinraumes. Innen und aussen elektropoliert. Für den Transport von Liquida mit integriertem CIP System.

Dokumentation – Auch das noch!

Grundsätzlich werden verschiedene Arten von Dokumenten erstellt und benötigt. Wie überall, GMP gibt wenig vor, aber das was vom Betreiber bestimmt wird, muss erstellt und geliefert werden. Entscheidende Erfolgsfaktoren sind von Anfang an einheitliche, gut strukturierte Inhaltsverzeichnisse ohne Änderung im Laufe des Projekts. Wenig ist oft mehr, was sich kostenmässig beim Erstellen wie auch beim Kontrollieren bezahlt macht. Erfolgreich ist auch die Massnahme, Informationen nur auf einem Dokument aufzuführen, Referenzierungen auf verschiedene Dokumente sind bei der ersten Dokumentenrevision erfahrungsgemäss bereits grosse Fehlerquellen.

Tab. 2 vermittelt eine Übersicht über die für einen Pharmaapparat mindestens erforderlichen Standarddokumente.

Technischer Teil
• Konstruktionszeichnung mit Betriebsdaten, und GMP-Spezifikation
• Stücklisten mit Materialspezifikation und Zeugnissen
• R+I Schema
• Elektroschema
• SPS Programmdokumentation
• Panel Programmdokumentation
• Funktionsbeschreibung mit PAB
• Alarmlisten
Zeugnisse, Protokolle und Zertifikate
• Werkszeugnisse (3.1) nach EN 10204 für die produkteberührenden Materialien
• FDA Zeugnisse für Dichtungsmaterial nach CFR 21
• Protokolle Druckprüfung, Beizen und Passivieren, Elektropolitur
• Kalibrierzertifikate für Messgeräte (Druck/Temperatur/Leitwert, usw.)
• Schweissnahtdokumentation nach EN 3834-2
• Schweisserqualifikation nach EN 287
• Schweissverfahren Qualifikation nach EN 288
• Schweisszusätze nach EN 499
• Protokoll Endreinigung
Bedienungsanleitung mit Montage- und Wartungshinweisen
Diese verifizierten Dokumente bilden in der Regel die Design Qualifikation die im Rahmen des Factory Acceptance Test (FAT) zusammen mit dem Apparat abgenommen werden.

Neuigkeiten: Auch der Apparatebau steht nicht still

Auch wenn in absehbarer Zeit keine revolutionären Neuheiten in Sicht sind, führt die Entwicklung und Beherrschung mechanischer Bearbeitungsprozesse für Konen (Abb. 17), ein spezielles, automatisiertes Schleifverfahren, basierend auf der Kombination Glasperlen, Wasser und Luft, zu besserer Qualität bei tieferen Kosten. Erfahrung und die dauernde Optimierung und der Erfahrungsaustausch zwischen allen Beteiligten helfen wesentlich dazu bei, Pharma Apparate unter Berücksichtigung aller relevanten GMP-Bedingungen herzustellen. Gewisse Prozessabläufe können und dürfen nicht weggelassen werden und die gestellten Anforderungen an Planer und Ausführende sind hoch. In jedem Fall bestehen

grosse Unterschiede zum klassischen Apparatebau, daher ist ein entsprechendes Fachwissen vom Engineering, der Konstruktion und beim Herstellen zwingend.



Abb. 17: Vollautomatisch mechanisch bearbeiteter Behälterdeckel inkl. Konus mit integriertem Schauglas, Tauchrohr, Membranmanometer und CIP Düsen.

Tab. 3: Weitere Qualifizierungsdokumente können aber müssen nicht vom Apparatebauer geliefert werden.

Installation Qualification (IQ)
d. h. Dokumentation, dass Systeme und Bauteile entsprechend der in der DQ Phase genehmigten Planunterlagen installiert sind. Dabei werden vor allem die Planungsunterlagen wie R+I Schemata, Installationsrichtlinien und Spezifikationen mit dem installierten Zustand verglichen.
Operational Qualification (OQ)
d. h. Dokumentation im Rahmen der Funktionstests. Dabei wird die Grundoperation geprüft und muss reproduzierbar innerhalb der spezifizierten Arbeitsbereiche durchgeführt werden.
Die so genannte Performance Qualification muss in der Regel vom Kunden ausgeführt werden. Der Apparate- oder Anlagenlieferant kann erfahrungsgemäss in diesem Qualitätssicherungsschritt keinen wesentlichen Beitrag leisten.

Kontakt:
 Andreas Hänggi
 Delegierter des Verwaltungsrates und Geschäftsführer

Apaco AG
 Baselstrasse 71
 CH-4203 Grellingen BL
 Telefon +41 61 745 91 11
 Fax +41 61 745 91 29
 Mob +41 79 478 57 74
 andreas.haenggi@apaco.ch
 www.apaco.ch