

Chimia 50 (1996) 544–554  
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft  
 ISSN 0009–4293

rend der letzten hundert Jahre aufzeigt werden. Im Anschluss daran werden die heutigen Anlagenstrukturen und die Konzepte diskutiert.

## Die Produktion von Wirkstoffen bei Roche; gestern, heute, morgen

Benno Jermann\* und Stefan Müller

**Abstract.** During Roche's first 100 years, production of pharmaceutical active ingredients was a key component in the company's business. This article traces changes in manufacturing technology and methods and looks at the demands placed on pharmaceutical manufacturing today. Documents from the company archives illustrate the development of production techniques over the past 100 years. Finally, modern production facilities and design concepts are discussed.

Die pharmazeutische Wirkstoffproduktion bei Roche war während den ersten 100 Jahren ein ständiger Begleiter im Rahmen des Kerngeschäfts. Gegenstand dieses Artikels ist der Wandel der pharma-

zeutischen Wirkstoffproduktion sowie die heute an eine solche Produktion gestellten Anforderungen. Anhand von Dokumenten aus dem Firmenarchiv soll die Entwicklung der Wirkstoffproduktion wäh-

### 1. Produktion gestern [1]

Der Wirkstoffproduktion bei Roche kam von Beginn an eine grosse Bedeutung zu. Dies insbesondere aus der Überlegung, dass Lohnproduzenten durch Nachahmung der Wirkstoffe eine grosse Konkurrenz oder eine zu grosse Abhängigkeit nach sich ziehen könnte. So wurde schon sehr früh entschieden, dass wichtige Zwischenprodukte und Wirkstoffe selbst hergestellt werden.

Das aus Guajacol hergestellte Thiocol war der erste Wirkstoff, der mit grossem

\* *Korrespondenz:* B. Jermann  
 F. Hoffmann-La Roche AG  
 Abt. PTCB-1, Bau 49/2.124  
 CH-4070 Basel

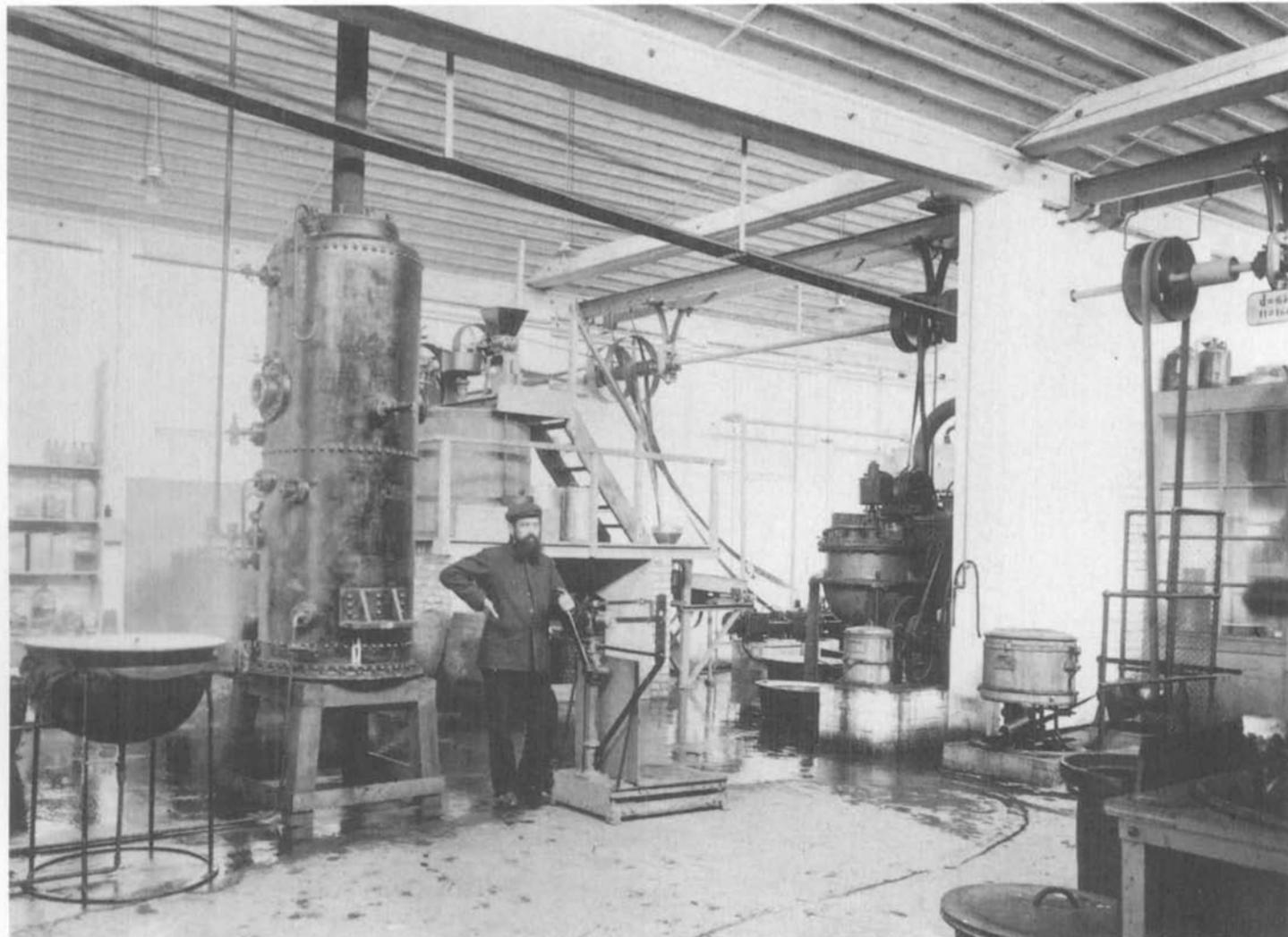


Fig. 1. Pantopon-Codein-Anlagen aus dem Jahre 1911



Fig. 2. Fabrikareal um 1903



Fig. 3. Produktionshalle im Bau 29 um 1948

Erfolg als *Sirolin*<sup>®</sup> vermarktet werden konnte. Neben den ersten, synthetisch hergestellten pharmazeutischen Wirkstoffen, hatte auch die Extraktion zur damaligen Zeit eine grosse Bedeutung. Da es damals schon zahlreiche, gut ausgebaute Produktionsstätten in Deutschland, Frankreich und England gab, herrschte eine scharfe Konkurrenz. Roche vermochte nur dank Preiskonkzessionen zu bestehen und musste deshalb nach immer rationelleren Gewinnungsverfahren, möglichst grosser Ausbeute und höchster Reinheit der hergestellten Substanzen streben. Üblicherweise wurden damals Alkaloide in einem umständlichen, diskontinuierlichen Verfahren in mehreren Etappen extrahiert und gereinigt. Roche gelang es aber um 1900, sie mit einer kontinuierlichen Doppelsonde arbeits- und kalorien sparend in guter Ausbeute und Reinheit zu gewinnen. Dieses Verfahren, das man bei Roche intern 'auszirkulieren' nannte, wurde – wie noch manche Verfahrensverbesserungen, jahrelang geheimgehalten, um den wirtschaftlichen Vorsprung gegenüber der Konkurrenz zu sichern. Aus diesen Aussagen geht hervor, was heute noch in grossem Umfang Gültigkeit hat: 'Oberstes Ziel sind reine Wirksubstanzen und wirtschaftliche Verfahren'. Dieses Ziel führte schon sehr früh zur Installation und zum Betrieb von Laboratorien zur Qualitätskontrolle der produzierten Wirkstoffe.

1910 wurde die ganze Fabrikation und ein Grossteil der Laboratorien nach Grenzach verlegt. Die Arbeiter kamen zum Teil aus der Gegend und zum Teil aus Basel. Die Verantwortlichen für die Personalre-

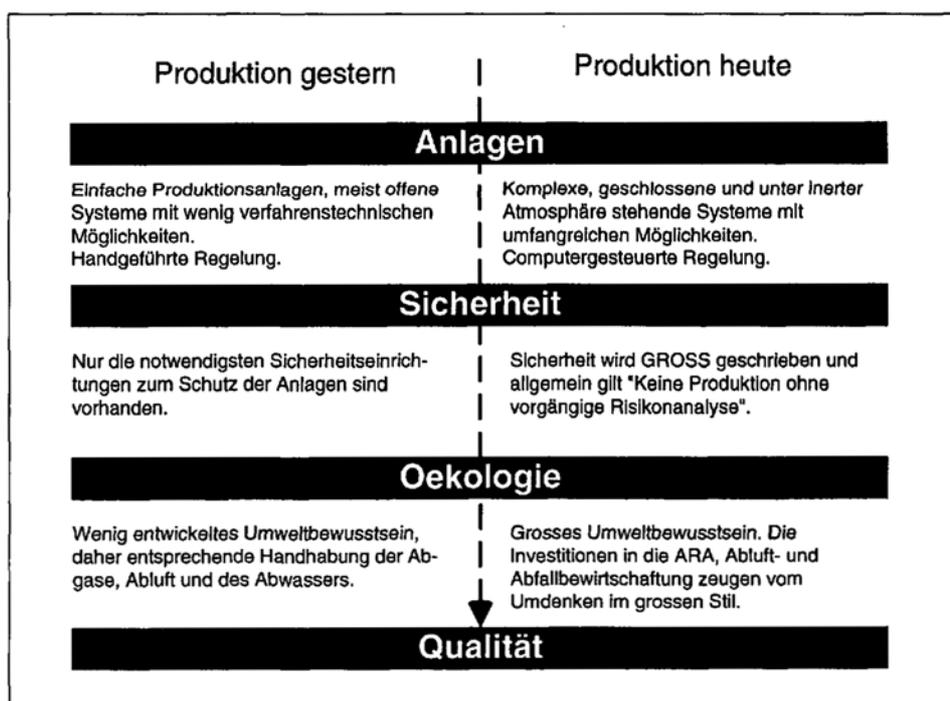


Fig. 4. Vergleich der Produktion von gestern und heute

krutierung bevorzugten als Chemiarbeiter Pontoniere, die mit ihren starken Armen in den grossen Kesseln zu rühren verstanden. Die Arbeiten wurden an offenen Systemen durchgeführt, von Sicherheits- und Umweltaspekten war noch kaum die Rede. Auch die Gesundheitsbehörden und die verschiedenen Kontrollinstanzen waren kaum ein Thema.

Eine grosse Herausforderung an die Produktion war die Herstellung der Vitamine A, B und C im grosstechnischen Massstab. Die Wirkstoffe im allgemeinen

und die Vitamine im besonderen wurden jeweils als Jahresproduktionen in massgeschneiderten Produktionsanlagen hergestellt. Die Reaktorgrösse betrug bis zum Jahre 1930 in der Regel bis max. 1000 l Betriebsvolumen.

Die Innovationskraft der Roche-Forscher zwang die Produktionschemiker immer wieder zu neuen Höchstleistungen, da der geforderte Wirkstoff nach der Veröffentlichung von praktikablen Verfahren nach jeweils kurzer Zeit in grossen Mengen verfügbar sein musste. Ein neuer Ent-

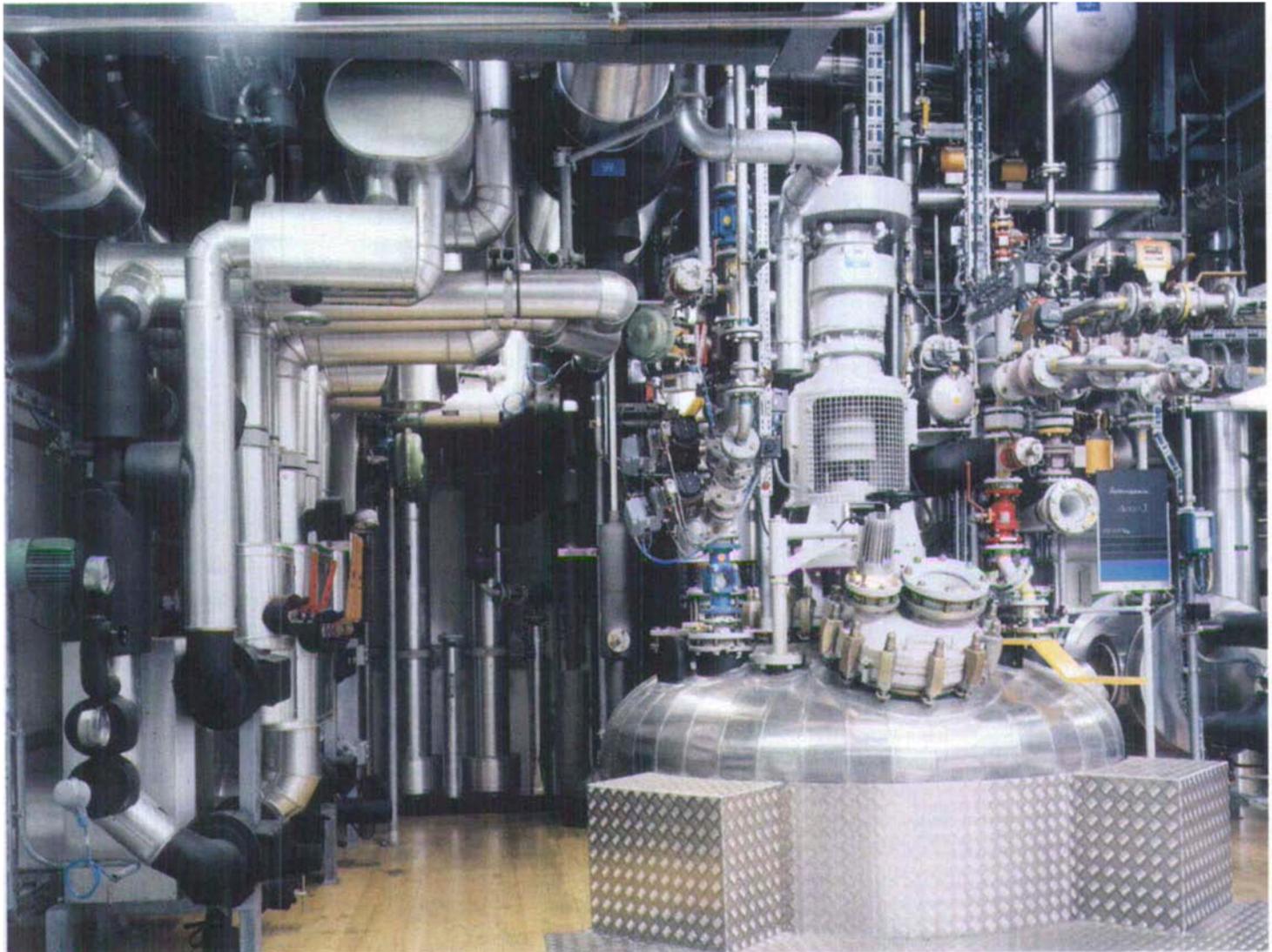


Fig. 5. Moderner Mehrzweckreaktor (Prozesseinheit) für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe

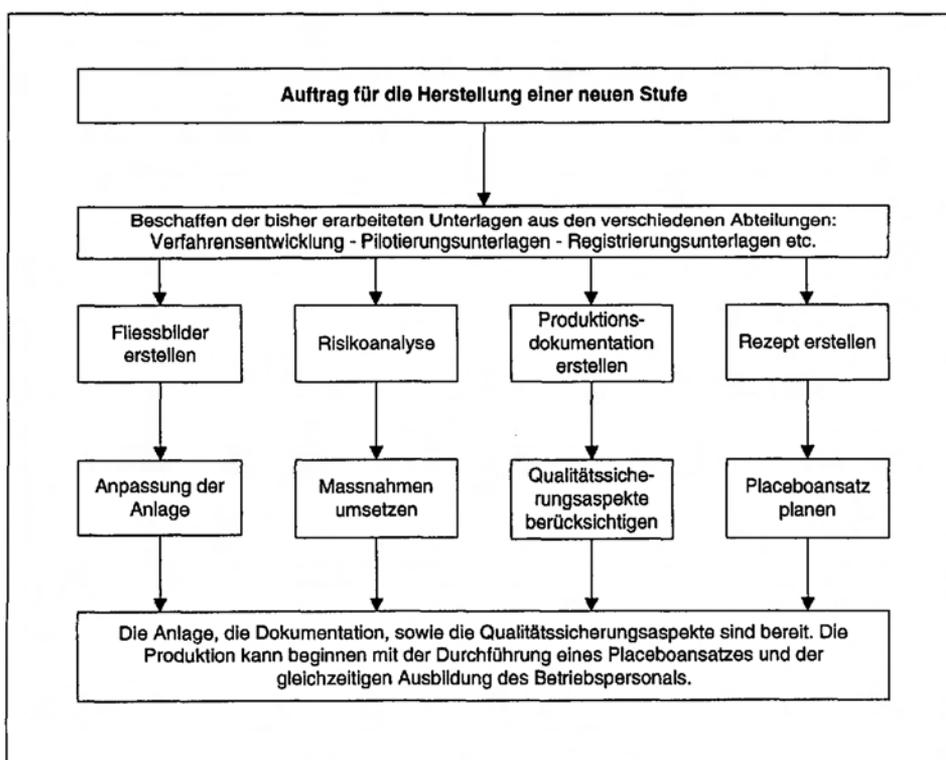


Fig. 6. Vorgänge bei der Produktionsvorbereitung einer neuen Stufe

wicklungsschub nach dem 2. Weltkrieg brachte immer raffiniertere analytische Techniken, wie z.B. die Chromatographie. Strukturaufklärungen wurden zu einer fast routinemässigen Arbeit und die Synthesen immer mehr planbar, was sich wiederum in der Entstehung komplizierterer Verfahren ausdrückte.

Waren Medikamente vor dem ersten Weltkrieg zum Teil noch Privatsache von Ärzten, Apothekern und Patienten gewesen, so befassten sich seit den zwanziger Jahren mit ihnen und ihren Preisen zunehmend 'Politik' und Krankenkassen. Seit den fünfziger Jahren verstärkte sich diese Tendenz mit der Entstehung grosser staatlicher Gesundheitsdienste, die die staatliche Kontrolle der Heilmittel sukzessive verstärkte und immer höhere Anforderungen an die Herstellung der Medikamente stellte. Diese hohen Anforderungen gehen einher mit den Anstrengungen, die Wirkstoffe so wirtschaftlich wie möglich herzustellen. Die Herstellung von Wirkstoffen als solches hat sich kaum verändert. Die Rahmenbedingungen für die Produk-

tion haben sich aufgrund des technischen Fortschritts sowie der allgemeinen Lebensbedingungen sehr stark gewandelt. Neben den Anforderungen an die Qualität und die Wirtschaftlichkeit sind auch die Anforderungen an die Sicherheit und den Umweltschutz in den letzten Jahren massiv gestiegen. Alle diese Anforderungen sind in der heutigen pharmazeutischen Wirkstoffproduktion mehr denn je in die Tat umzusetzen.

Die pharmazeutische Wirkstoffproduktion bei Roche hat nichts von der Aktualität früherer Zeiten verloren. Diesem Kapitel liegt eine Anlage Typ 3 (Mehrzweckanlage) zugrunde (s. Kap. 3: Anlagenstruktur).

**2.1. Personal**

Wie bereits eingangs erwähnt, stand schon in den Anfängen der Wirkstoffproduktion der Mensch im Mittelpunkt. Dies gilt heute ebenso wie damals, wobei nicht mehr Pontoniere im Vordergrund stehen, sondern gut ausgebildete Berufsleute (Chemikanten). Das Team zum Betrieb einer Produktionsanlage bei Roche setzt sich im Normalfall folgendermassen zusammen:

- Betriebsleiter
- Meister
- Vorarbeiter
- 10-15 Betriebsmitarbeiter.

Für Laborbearbeitungen am Verfahren sowie für die Inprozesskontrolle steht dem Betriebsleiter ein Labor zur Verfügung.

**2.2. Produktionsvorbereitung**

Die Produktionsvorbereitungen für die Herstellung einer neuen Stufe sind sehr umfangreich. Sie erfolgen zu Beginn am Schreibtisch und unterliegen folgenden Aspekten:

- **Sicherheit:**
  - Störfallverordnung
- **GMP:**
  - Qualifizierte Anlage
  - Validierte Verfahren
  - Qualitätssicherung
- **Time to market:**
  - Schnelle Stufenwechsel
  - Flexibilität
- **Ökonomie:**
  - Anlagen:
    - optimierte Investitionen
    - möglichst hohe Anlagenverfügbarkeit
  - maximale Anlagenausnutzung
  - Prozesse:
    - gut entwickelte Verfahren
    - kurze, konvergente Synthesen
    - robuste Prozesse
- **Ökologie:**
  - Abwasser

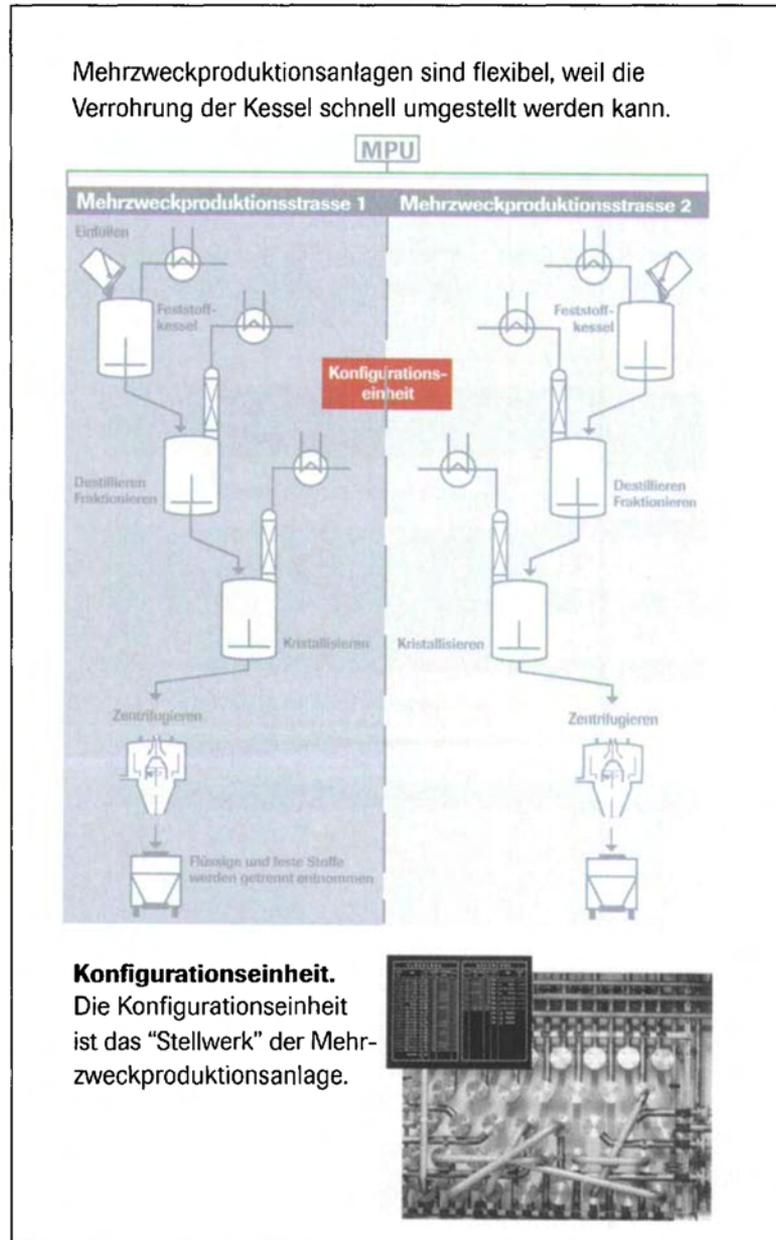


Fig. 7. Konfigurationseinheit einer Mehrzweckanlage

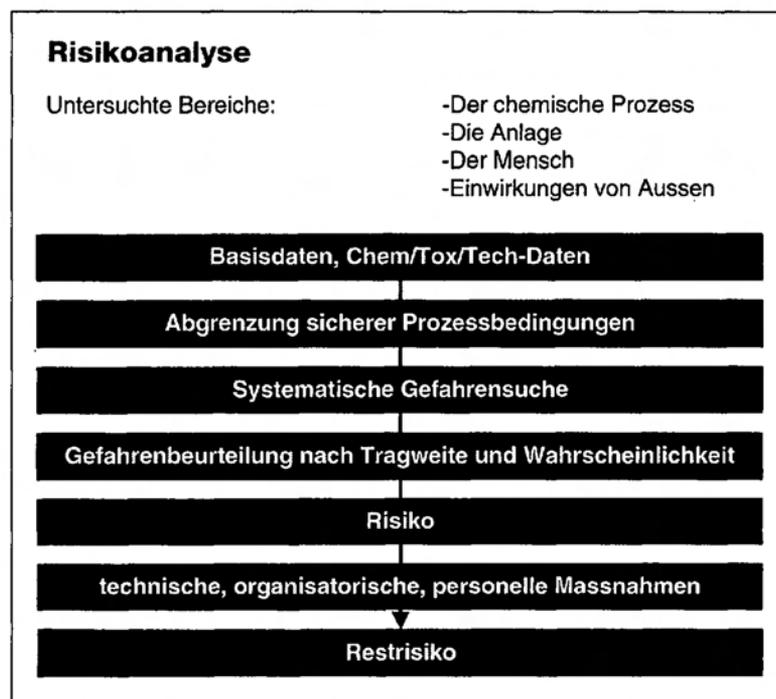


Fig. 8. Risikoanalyse: Grundlegender Ablauf

- Abluft
- Abfälle

2.2.1. Fließbilder erstellen und Anpassen der Anlage

Die Vorbereitung der Produktionseinheit für die Herstellung einer neuen Stufe gestaltet sich aufgrund der vorhandenen Strukturen sehr einfach. Die hohe Flexibi-

lität der Produktionseinheit, bedingt durch den Ausrüstungsgrad und ein optimales Rohrleitungskonzept (ca. 75% aller chemischen Stufen der konventionellen Chemie können ohne Nachrüstung hergestellt werden), erlaubt eine einfache und schnelle Umstellung der Anlage auf eine neue Produktion. Die Kernstücke zur schnellen Umstellung auf eine neue Stufe sind:

- die Rohrleitungskonfiguration
- die Rezeptierbarkeit der Anlage.

Aufgrund der erarbeiteten Massenfließbilder und dem optimierten Arbeitstaktogramm wird die Neukonfiguration der Produktionseinheit erstellt. Die Produktionseinheit verfügt über ein fest installiertes und ein frei konfigurierbares Rohrleitungsnetz. Das frei konfigurierbare Netz erlaubt eine Verbindung von jeder Prozesseinheit in jede andere Prozesseinheit.

Aufgrund der Vorbereitungsarbeiten werden nun die benötigten Leitungen mit den entsprechenden Verbindungsstücken verbunden und so die für die Herstellung der neuen Stufe notwendigen Transferverbindungen aufgebaut. Die 'Hardwarekonfiguration' wird ergänzt durch die Eingabe der Eckdaten der neu konfigurierten Transfers im Prozessleitsystem. Dies geschieht auf der dafür vorgesehenen Rohrleitungsmatrix und dient dem Prozessleitsystem zur Erkennung der Transfers in der nachfolgend zu erstellenden Rezeptur. Mit diesen Arbeiten ist die Umrüstung der Anlage auf der verfahrenstechnischen Seite abgeschlossen.

2.2.2. Risikoanalyse

Auf der Basis der vorhandenen Daten und Entwürfe zur Produktion erfolgt eine

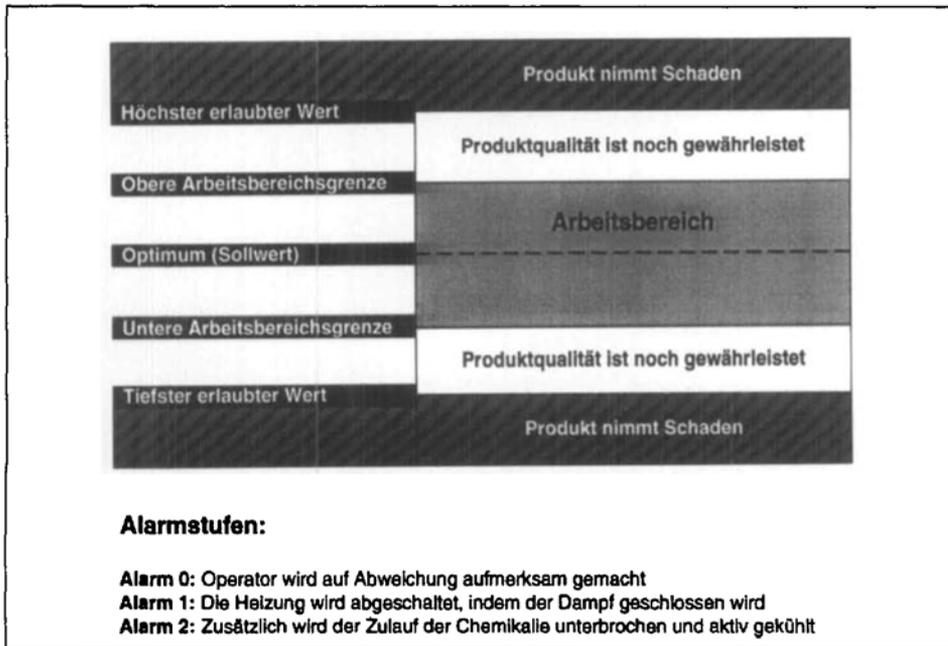


Fig. 9. Prozesssicherheiten

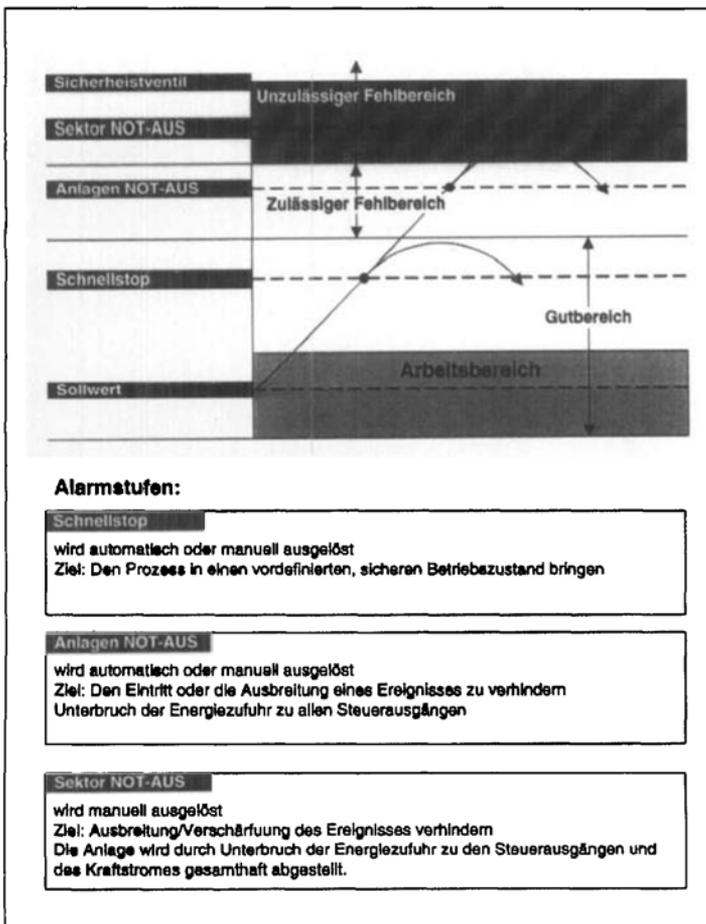


Fig. 10. Anlagesicherheit

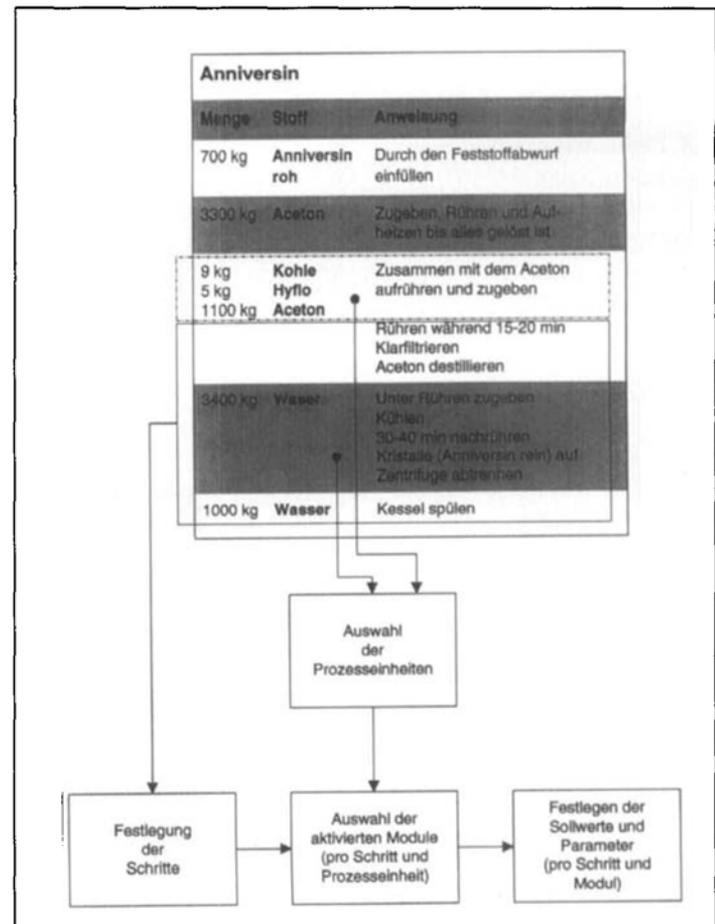


Fig. 11. Erstellen einer Rezeptur

Risikobetrachtung. Dabei werden insbesondere die Sicherheitsaspekte der neuen Stufe in Bezug auf die Anlage und die Betriebsorganisation einer Risikoanalyse unterworfen. Die aufgrund der Risikoanalyse zu treffenden Massnahmen werden in folgenden Kategorien umgesetzt:

**Prozesssicherheit:**

Sie stellt sicher, dass die Produktequalität gewährleistet ist (z.B. frühes Abfangen einer Exothermie).

**Anlagensicherheit:**

Sie stellt sicher, dass Mensch und Umwelt nicht zu Schaden kommen (z.B. Überfüllsicherung).

**Organisatorische Sicherheitsmassnahmen:**

Sie minimieren die verbliebenen Restrisiken durch Anweisungen an das Personal.

**2.2.3. Rezeptur erstellen**

Nach Abschluss der Rohrleitungskonfiguration kann die Stufe rezeptiert werden. Parallel dazu muss die Produktionsdokumentation erstellt werden. Die Produktionsdokumentation ist Vorschrift und Protokoll als Gesamtdokument, ergänzt mit Analyseergebnissen und allen Zusatzinformationen.

Die zu erstellende Rezeptur beinhaltet alle für den Produktionsablauf notwendigen Fahrweisen, Sollwerte und Optionen und ist streng in eine Schrittsequenz gegliedert. Die einzelnen Phasen werden neben den Sollwerten (= Arbeitspunkte) mit den Prozesssicherheitsgrenzwerten (= Proven Acceptable Range) versehen. Die Erstellung der Rezepturen erfolgt gemäss der Darstellung in Fig. 11.

**2.2.4. Produktionsdokumentation und Qualitätssicherung**

Nach der Harmonisierung von Rezeptur und Produktionsdokumentation wird diese in Kraft gesetzt. Die Qualitätssicherung geschieht einerseits auf der Betriebsebene durch Etablierung der Inprozesskontrollanalytik und andererseits durch ein Review der Produktionsdokumentation durch die Abteilung Qualitätssicherung. Die Aufgaben der Qualitätssicherung gehen aus Fig. 12 hervor.

**2.3. Abfallbewirtschaftung bei Roche**

Die Deklaration der Nebenprodukte und deren Anmeldung zur Entsorgung ist eine Aufgabe, die im Rahmen der Produktionsvorbereitung gelöst werden muss.

**2.3.1. Abluft**

Die Abluft aus den Chemieanlagen im Werk Basel wird gesammelt und der thermischen Abluftverbrennung zugeführt



Fig. 12. Qualitätssicherung

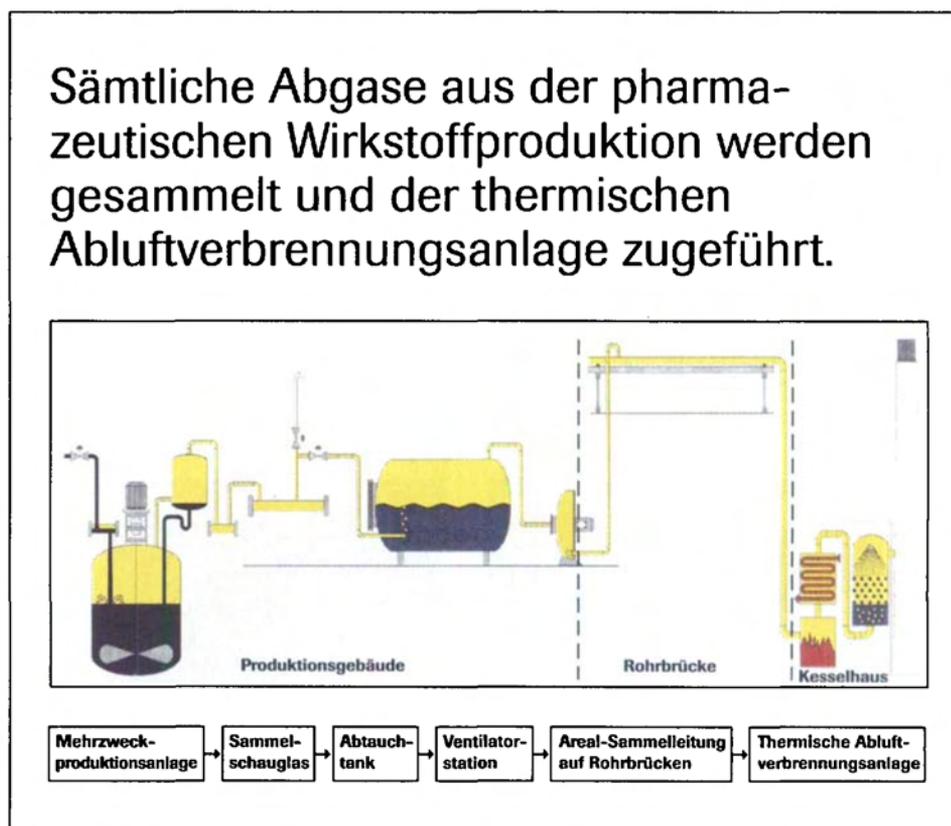


Fig. 13. Abluftbewirtschaftung

Sämtliche Abwässer aus der pharmazeutischen Wirkstoffproduktion werden gesammelt und der ARA Ciba/Roche zugeführt.

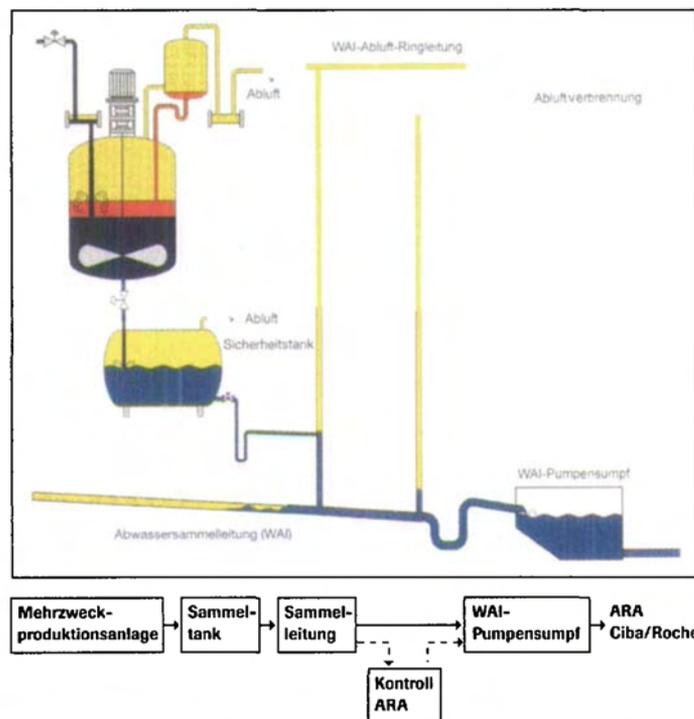
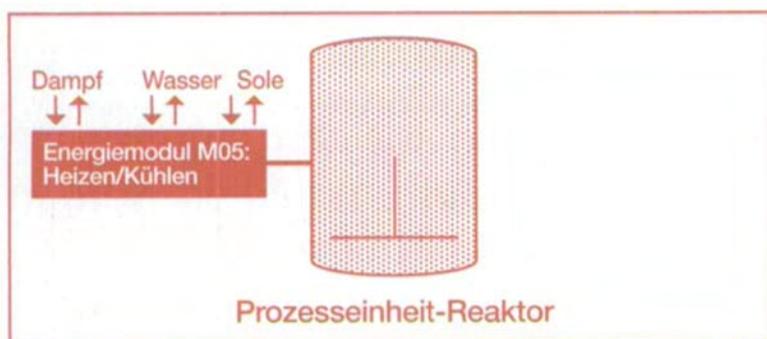


Fig. 14. Abwasserbewirtschaftung



Mit dem Energimodul wird die Prozesseinheit beheizt oder gekühlt.

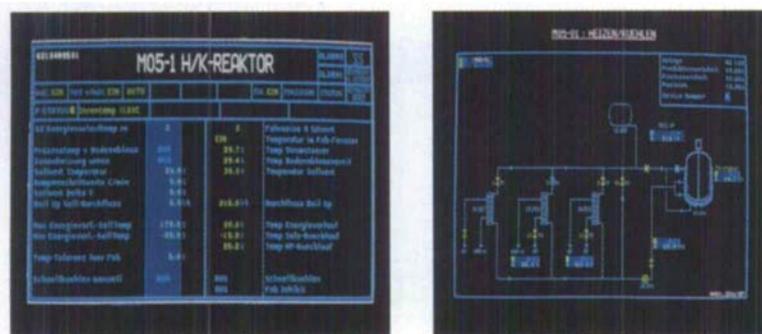


Fig. 15. Beispiel eines Moduls

(Fig. 13). Die dabei entstehenden Rauchgase werden einer Rauchgaswäsche unterzogen und dann *via* Hochkamin entlassen. Die dabei allenfalls noch auftretenden Schadstoffmengen unterschreiten die von der Luftreinhalteverordnung festgelegten Grenzwerte bei weitem. Zur problemlosen Entsorgung der Abluftströme wird vor Beginn der Einleitung neuer Abgase in die zentrale Abgassammelleitung eine Verträglichkeitsprüfung erstellt. Diese stellt sicher, dass keine unerwünschten Reaktionen und keine Korrosion im Abluftsammlersystem auftreten können.

2.3.2. Abwasser

Zur problemlosen Entsorgung der Abwasserströme wird eine Abwasserprobe analysiert und auf ihre Abbaubarkeit geprüft. Danach wird eine Einleitbewilligung für die ARA erstellt. Ungenügend abbaubare Abwässer müssen nach dem Prozess nachbehandelt werden. Die Abwässer aus den Chemieanlagen im Werk Basel werden gesammelt und der ARA Ciba/Roche zur Klärung übergeben. Dabei durchlaufen die gesammelten Abwässer eine Probe-ARA, in der Giftstoffe in zu hoher Konzentration detektiert und zu stark kontaminierte Abwässer durch eine Havarieschaltung zurückgehalten und gesammelt werden. Die so ausgeschiedenen Abwässer werden einer Nachbehandlung unterzogen und dann erneut in den Abwasserkreis eingeleitet (Fig. 14).

2.3.3. Abfälle

Sämtliche Abfälle müssen in Zusammensetzung und Menge deklariert werden, damit sie ordnungsgemäss entsorgt werden können. Feste und flüssige Abfälle werden gesammelt und den jeweiligen Entsorgungsströmen zugeführt. Flüssige, organische Abfälle werden, soweit sinnvoll, der Regeneration zugeführt und erneut im Prozess eingesetzt.

Nicht regenerierbare, flüssige Abfälle werden gesammelt und in speziellen Öfen mit Rauchgasreinigung verbrannt. Feste Abfälle werden gesammelt und den verschiedenen Stoffklassen zugeführt. Die Palette reicht von Papier zum Recycling bis zu nicht brennbaren Stoffen, die für die Deponie bestimmt sind.

2.4. Anfahren der Produktion

Nachdem alle Vorkehrungen getroffen sind und die Anlagenreinigung erfolgreich abgeschlossen ist, kann die eigentliche Produktion beginnen. Dabei wird so vorgegangen, dass der erste Ansatz als 'Placeboansatz' durchgeführt wird. Dieser dient einerseits zur Ausbildung und Instruktion des Betriebspersonals und an-

dererseits einer Funktionskontrolle bezüglich Installation und Richtigkeit der Rezeptur. Der Placeboansatz wird mit allen im Prozess verwendeten Lösungsmitteln sowie den Hilfsstoffen, aber ohne Hauptrohstoffe gefahren und er durchläuft alle Produktionsphasen zur Überprüfung aller Funktionalitäten. Nach erfolgreichem Placeboansatz werden letzte Korrekturen in der Rezeptur vorgenommen und anschliessend wird die Produktion mit dem ersten Batch gestartet.

### 2.5. Visualisierung und Bedienung der Anlage

Nach der Beschreibung der Produktionsvorbereitung und der Inbetriebnahme einer neuen chemischen Stufe verbleibt noch die Diskussion des Bedienungs- und Visualisierungssystems dieses Anlagentyps. Die Steuerung solcher Anlagen erfolgt mittels eines rezeptierbaren Prozessleitsystem (PLS). Auf diesem baut ein heute übliches graphisches Operator Display System (ODS) auf. Bezüglich der Aufstellung der Bedienerterminal des ODS ist jede Mischung zwischen einer Fernbedienung als reinem Schaltwartenbetrieb und der Bedienung innerhalb der Anlage 'vor Ort' möglich.

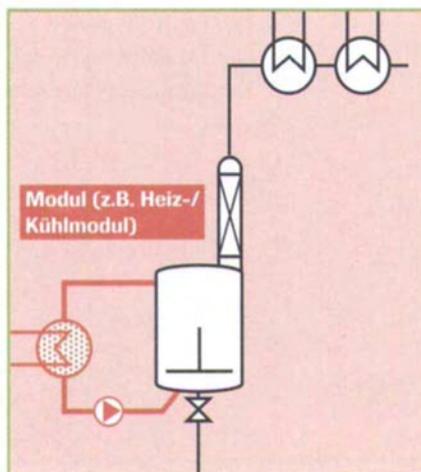
Die notwendigen Bedienelemente zur Koordination zwischen dem PLS und manuellen Vorgängen (z.B. wechseln eines Feststoffcontainers) werden, möglichst am entsprechenden Ort, in der Anlage angebracht. Aktionen und Eingriffe, bei denen die Anwesenheit des Betriebspersonals vor Ort notwendig ist, können nur von dort ausgelöst werden.

### 3. Anlagenstruktur heutiger Anlagen

Bei heutigen Produktionsanlagen für pharmazeutische Wirkstoffe sind die Faktoren 'Zeit' – im Sinn von Zeitgewinn – und 'GMP' von zentraler Bedeutung. Im Zuge der Beschleunigung der Produkteinführung (time to market) bedarf auch der Produktionsbereich einer Anpassung der Strategie. Zeiteinsparungen seitens der Produktion sind immer dann gewährleistet, wenn einerseits auf neue Produkte und andererseits auf Bedarfsschwankungen kurzfristig reagiert werden kann. Damit aber die Produktionsanlage imstande ist, eine möglichst grosse Vielzahl von Prozessschritten bei einem minimalen Installationsaufwand abzudecken, ist Flexibilität in Bezug auf Hard- und Software wichtige Voraussetzung.

Darunter ist zunächst die strukturelle Flexibilität – Anpassung der Materialflusswege an die produktespezifischen Erfor-

Eine Prozesseinheit besteht aus Apparaten, die zu einem Grundapparaterüst zusammengefügt sind und mit Modulen versehen werden.



Im wesentlichen kommen drei Modultypen zum Einsatz:

- Das Transfermodul
- Das Energiemodul
- Das Hilfsmodul

Module besorgen verfahrenstechnische Grundoperationen.

Somit besteht eine standardisierte Mehrzweckproduktionsanlage (MPU) aus jeweils zwei Mehrzweckproduktionsstrassen, welche aus je drei Prozesseinheiten aufgebaut sind.

Fig. 16. Prozesseinheit

dernisse der chemischen Stufe – zu verstehen. Diese Flexibilität stellt somit sicher, dass neue Produkte innerhalb kürzester Zeit herstellbar sind. Neben der kapazitiven Flexibilität, welche sich auf das Arbeitsvolumen der Hauptapparate bezieht, beinhaltet der Begriff noch einen weiteren wichtigen Zeitfaktor, nämlich ein speditives 'Umrüsten' beim Produktewechsel. Kurze Standzeiten wirken sich unmittelbar positiv auf die Anlagenauslastung und somit auf die Durchlaufzeiten aus.

Den zunehmend in den Vordergrund rückenden behördlichen Anforderungen für die Bulk-Produktion ist bei der Gestaltung der Anlagen von Beginn an Rechnung zu tragen. Vor allem den Aspekten einer sehr effizienten Reinigung der Anlagen und der Vermeidung von Cross-Kontaminationen ist bei allen Überlegungen besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Aus den beiden oben erwähnten Schwerpunkten leitet sich für Mehrzweckproduktionsanlagen folgende strategische Zielsetzung ab:

- GMP konforme Produktion von hochwertigen pharmazeutischen Zwischen- und Endstufen,
- gut überschaubare, unkomplizierte Rezepturgestaltung und Bedieneroberfläche,

- ein hohes Mass an Flexibilität bzgl. Rohrleitungs-, Abluft- und Prozessleitsystem,
- Bewältigung anfallender Nebenprodukte respektive Nebenströme,
- hohe Reproduzierbarkeit und somit Wahrung eines hohen Qualitätsstandards,
- effiziente Reinigung (keine Toträume, vollständige Entleerung etc.),
- bei Umrüstungen: minimale Hardwareanpassungen und keine Eingriffe in die Logikfunktionen der Software,
- vollständige Erstellung der Anlagendokumentation.

Basierend auf diesen Grundlagen werden neue Anlagen klar strukturiert aufgebaut. Der bestehende Anlagenpark wird nach den vorhandenen Strukturen aufgenommen und notwendige Anpassungsarbeiten werden analog diesen Strukturen erstellt.

#### 3.1. Strukturierter Anlagenbau

Planung und Erstellung von Neuanlagen sowie, im begrenzten Rahmen, auch Nachrüstungen unterliegen dem strukturierten Anlagenbau. Dieser beinhaltet die Beachtung und Umsetzung klarer Strukturen bei der Planung der entsprechenden Projekte. Dieses Vorgehen bietet umfang-

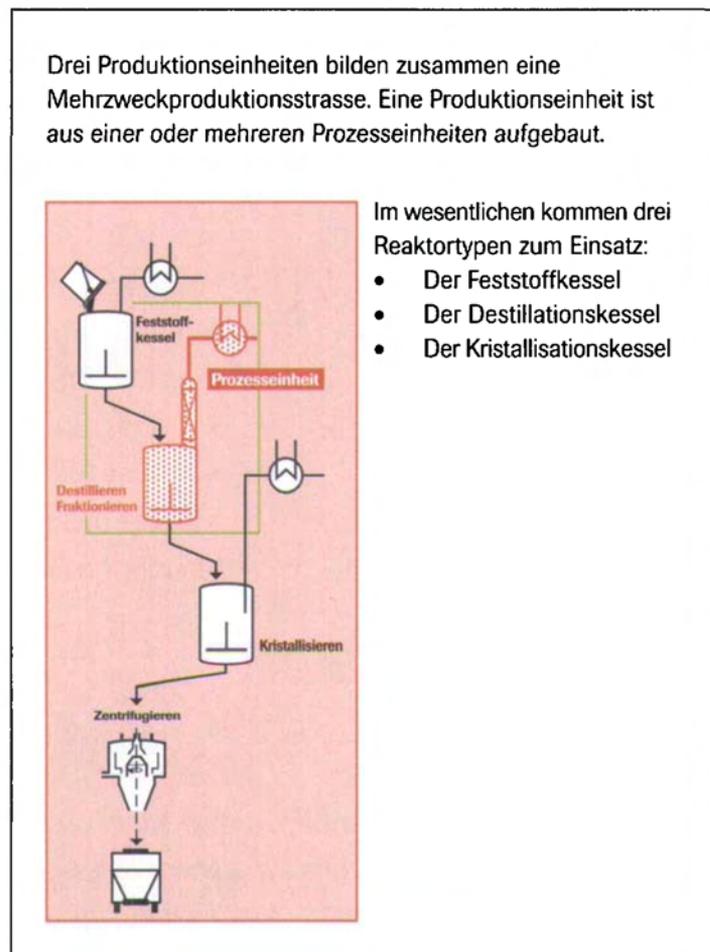


Fig. 17. Produktionseinheit

reiche Vereinfachungen im Planungsablauf durch den Einsatz von bereits bekannten Grundfunktionen (Modulen) aus anderen Projekten und erleichtert den Qualifizierungsablauf. Im weiteren ist die Erhaltung der Qualifizierung einer Anlage nach Anpassungsarbeiten bei klaren Strukturen einfacher zu erreichen.

3.1.1. Anlagenkonzept

Die Grundidee des Anlagenkonzeptes ist der strukturierte Aufbau der gesamten Produktionsanlage bestehend aus Grundapparaten, Rohrleitungen und Geräten. Der Verbund von regel- und steuerbaren Gruppen führt in einer hierarchischen Anordnung von einfachen zu immer komplexeren Einheiten. Daraus ergibt sich folgender Aufbau:

- Grundapparat
  - Gerät
  - Modul
  - Prozesseinheit
  - Produktionseinheit
  - Produktionsanlage
- *Grundapparat*: Ein Grundapparat ist eine mit definierten Schnittstellen ausgestattete Basiseinheit für den Aufbau einer Prozesseinheit. An die Schnitt-

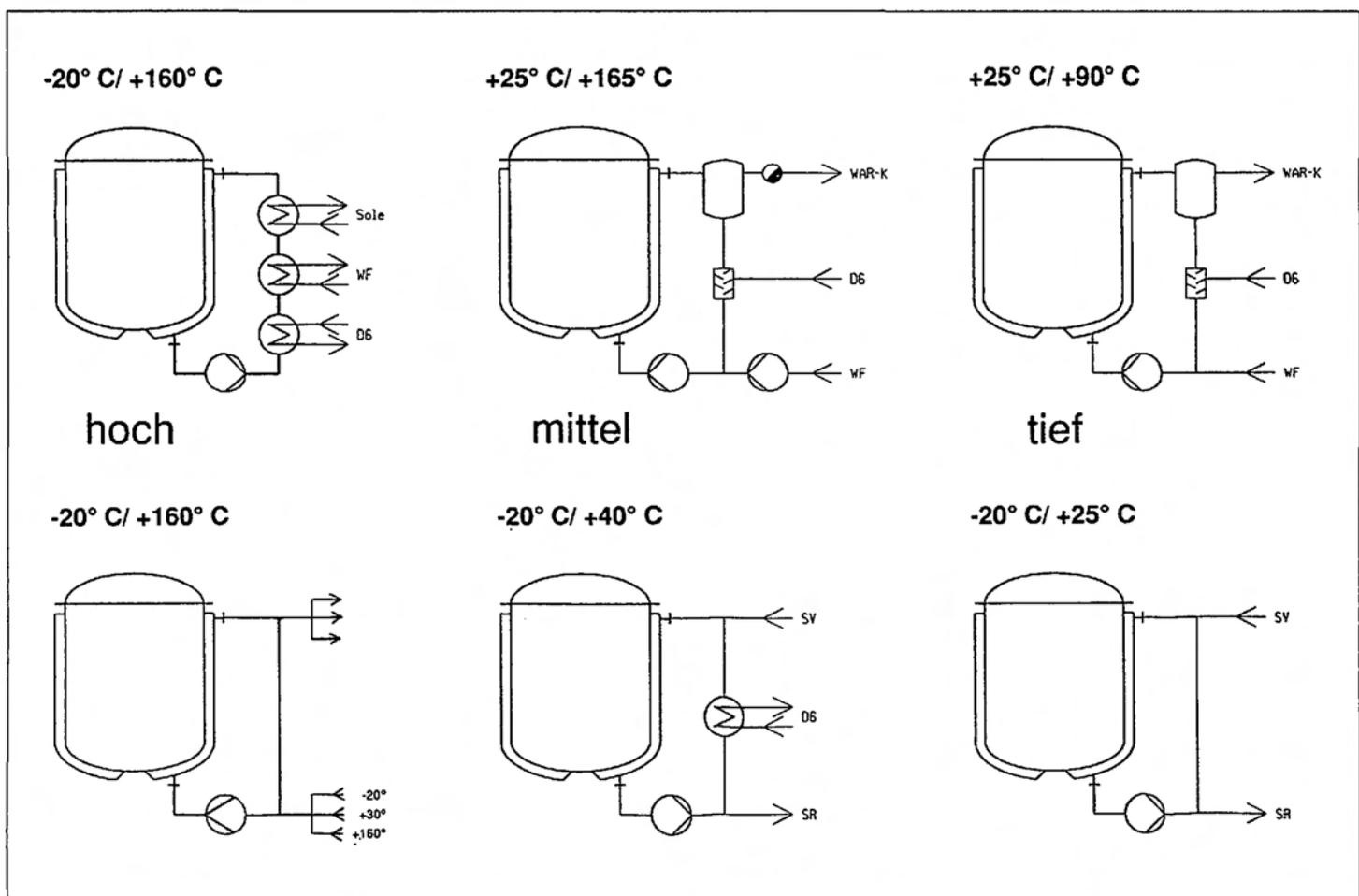


Fig. 18. Installationsgrad am Beispiel der Kesselheizung

stellen werden Module angedockt. Grundapparate sind: Kessel, Kolonnen, Tanks etc.

- **Gerät:** Die einfachste Einheit nennen wir Gerät. Geräte können Messinstrumente, Ventile, Pumpen etc. sein.
- **Modul:** Das Modul enthält alle Geräte und Rohrleitungen, um einen verfahrenstechnischen Ablauf entsprechend den Erfordernissen und unter Beachtung der Sicherheit korrekt auszuführen (Fig. 15). Dabei arbeiten Geräte wie Gewichtstransmitter und Einlaufventile etc. zusammen. Die notwendigen Programmierungen für die simultane Erfüllung der Steuer- und Regelaufgaben sind in der zugeordneten Grundfunktion enthalten (z.B. Feststoffeintrag).
- **Prozesseinheit:** Die Prozesseinheit setzt sich zusammen aus Grundapparaten und angedockten Modulen (z.B. Reaktor, Trockner etc.) (Fig. 16). Sie verfügt typischerweise über ihre eigene Ablaufsteuerung.

- **Produktionseinheit:** Vier definierte Prozesseinheiten mit verschiedenen Schwerpunkten in der Ausrüstung bilden zusammen eine Produktionseinheit. Die Reaktortypen sind in Bezug auf die Grundausrüstung gleich installiert. Lediglich in der Schwerpunktausrüstung sind spezifische Installationen vorhanden.

Für die Reaktortypen gelten im allgemeinen die folgenden Arbeitsbereiche:

- Druckbereich: 0–2,5 bar (abs.)
- Temperaturbereich: –15 bis +150°

In den drei erwähnten Reaktortypen können die folgenden, verfahrenstechnischen Grundoperationen durchgeführt werden:

- Reaktionen in vielen Varianten
- Extraktion
- Gaseinleitung
- Kristallisation
- Destillation etc.
- **Produktionsanlage:** Vorzugsweise werden 2 Produktionseinheiten zusammen als Produktionsanlage mit entsprechender Verrohrung betrieben (Fig. 17).

3.1.2. Rohrleitungskonzept

Von grosser Bedeutung für die Flexibilität einer Produktionseinheit sind die Rohrleitungskonzepte. Grundsätzlich verfügt eine Produktionseinheit neben dem Abgassystem über folgende Versorgungsleitungen:

- Lösungsmittelleitungen
- Leitungen für Prozessstoffe
- Leitungen für Gase im Allgemeinen und Stickstoff im Besonderen.

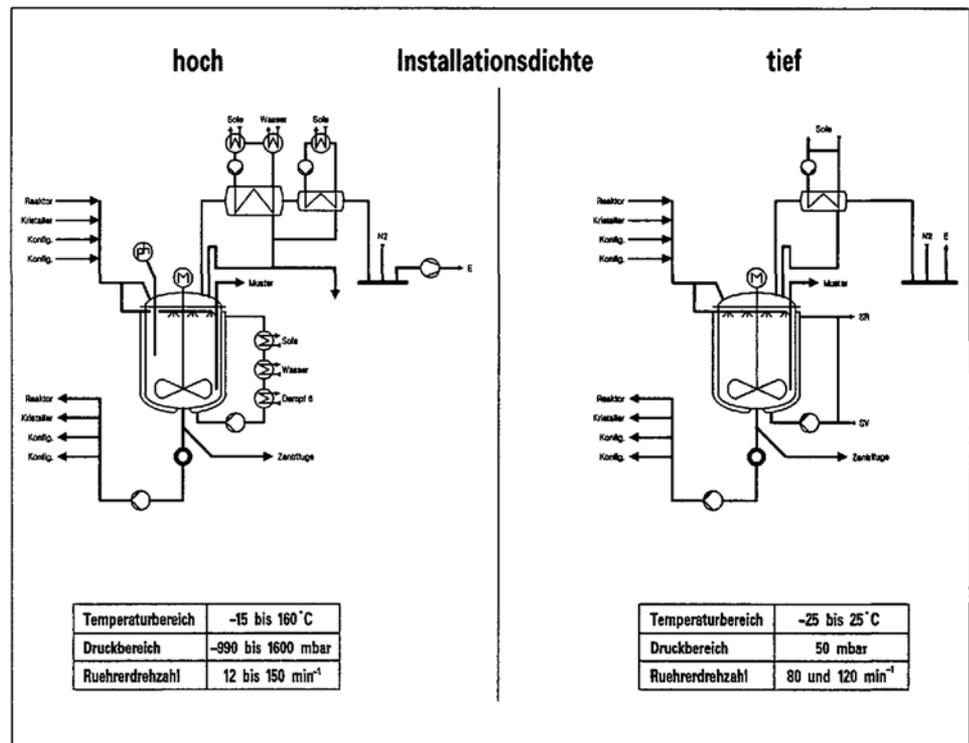


Fig. 19. Installationsdichte am Beispiel eines Rührkessels

Anlagenklasse		Insatllationsgrad			Installationsdichte			Automationsgrad		
		hoch	mittel	tief	hoch	mittel	tief	hoch	mittel	tief
1	Monoanlage									
2	Mehrproduktanlage									
3	Mehrweckanlage									

Fig. 20. Zusammenhang zwischen Ausrüstungsgrad und Anlagentyp

Anlagenklasse		Rohrleitungskonzept			
		Lösungsmittel		Verrohrung	
Typ		fest	flexibel	fest	flexibel
1	Monoanlage				
2	Mehrproduktanlage				
3	Mehrweckanlage				

mit Intensität zunehmender Schwerpunkt

Fig. 21. Zusammenhang zwischen Anlagentyp und Rohrleitungskonzept

Anlagenklasse		Flexibilität			Investitionen bei Produktewechsel		
		hoch	mittel	tief	hoch	mittel	tief
1	Monoanlage						
2	Mehrproduktanlage						
3	Mehrweckanlage						

Fig. 22. Zusammenhang zwischen Flexibilität und Investitionen bei Produktewechsel

Erfahrungsgemäss sind bei den Anpassungsarbeiten einer Anlage für die Herstellung einer neuen Stufe die Aufwendungen für neue Verrohrungen sehr hoch. Im Rahmen des strukturierten Anlagenbaus sind bestehend einfache, hohe Flexibilität bietende Lösungen erarbeitet worden.

Kernpunkte dieser Lösungen sind:

- Lösungsmittelversorgungsnetz
- Feste Verrohrungen
- Frei konfigurierbare Verrohrungen.

- **Lösungsmittelversorgung:** Das Lösungsmittelversorgungsnetz ist so aufgebaut, dass eine Produktionseinheit über ein Leitungssystem mit Lösungsmitteln versorgt wird. Das garantiert die Verwendung der gleichen Lösungsmittelqualität innerhalb der ganzen Produktionseinheit. Das Leitungssystem ist so angelegt, dass eine vollständige Entleerung und der Wechsel auf ein anderes Lösungsmittel jederzeit möglich ist.

- *Feste Verrohrung*: Die Produktionseinheit verfügt über ein Rohrleitungssystem, das jede Prozesseinheit (Reaktor) mit einer Leitung innerhalb dieser mit jeder anderen Prozesseinheit verbindet.
- *Frei konfigurierbare Verrohrung*: Die Produktionseinheit verfügt über eine Rohrleitungskonfigurierstation. Zu dieser Station werden jeweils zwei Rohrleitungen von und zu den Prozesseinheiten (Reaktoren) unter Vermeidung von Y-artigen Ausbildungen geführt. Von den Prozesseinheiten (Reaktoren, Tanks etc.) werden jeweils eine oder zwei Leitungen je nach Bedarf zur Konfigurierstation geführt. Des Weiteren werden Leitungen zum Ein- und Auslagern von Prozessstoffen zur Konfigurierstation geführt. Die Flansche an der Konfigurierstation werden symmetrisch angeordnet, was eine vielfache Anwendung der Passstücke erlaubt.

### 3.2. Ausrüstungsgrad einer Produktionsanlage

Die Definition und Beschreibung der Ausrüstung einer Produktionsanlage macht eine klare Aussage bezüglich ihrer Einsatzmöglichkeiten. Ein Bewertungskriterium um eine Anlage ausreichend beschreiben zu können ist der Ausrüstungsgrad. Dieser setzt sich zusammen aus:

- Schwerpunktsinstallation
- Installationsgrad
- Installationsdichte
- Automationsgrad.

Aus dem Ausrüstungsgrad der einzelnen Prozesseinheiten lässt sich deren Flexibilität ableiten und die Anlage, zusammengestellt aus verschiedenen Prozesseinheiten, eindeutig klassifizieren.

#### 3.2.1. Schwerpunktsinstallation

Da es aus Komplexitäts-, Platz- und Übersichtsgründen nicht möglich ist, eine Prozesseinheit mit allen verfahrenstechnischen Möglichkeiten auszurüsten, werden Schwerpunktsinstallationen gebildet. Die Schwerpunktsinstallationen innerhalb einer Produktionseinheit beschreiben die einzelnen Prozesseinheiten in Bezug auf die vertieften, verfahrenstechnischen Möglichkeiten. Prozesseinheiten können folgende Schwerpunktsinstallationen aufweisen:

- Feststoffeintrag
- Destillation
- Hydrierung
- Tieftemperatur
- Hochtemperatur
- etc.

#### 3.2.2. Installationsgrad

Der Installationsgrad bezieht sich auf das Modul, bzw. die Grundfunktion. Er beschreibt die dem Modul hinterlegten, verfahrenstechnischen Möglichkeiten (Fig. 18). Der Installationsgrad wird ausgedrückt in der Anzahl Fahrweisen, die die Grundfunktion beinhaltet.

#### 3.2.3. Installationsdichte

Die Installationsdichte bezieht sich auf die Prozesseinheit und beschreibt den Einsatzbereich dieser in Bezug auf die hinterlegten verfahrenstechnischen Möglichkeiten (Fig. 19). Die Installationsdichte wird ausgedrückt in der Anzahl der eingesetzten Module.

#### 3.2.4. Automationsgrad

Der Automationsgrad einer Produktionseinheit ist eine Aussage bzg. der eingesetzten Prozessführungs-, Transfer- und Sicherheitskonzepte.

### 3.3. Einteilung der Produktionsanlagen

Aufgrund des Ausrüstungsgrades lassen sich die Produktionseinheiten einteilen. Grundsätzlich unterscheiden wir drei verschiedene Anlagentypen:

- die Monoanlage
- die Mehrprodukteanlage
- die Mehrzweckanlage.

#### Anlage Typ 1: (Monoanlage)

Hochautomatisierte Anlage zur kostengünstigen Produktion der immer gleichen Stufe. Produktionseinheiten dieses Typs sind auf die Herstellung einer immer gleichen Stufe ausgelegt. Die Prozesseinheiten basieren auf einem tiefen Ausrüstungsgrad.

#### Anlage Typ 2: (Mehrprodukteanlage)

Hochautomatisierte Anlage zur kostenorientierten Produktion für ein bestimmtes Produktmix. Produktionseinheiten dieses Typs sind auf die Herstellung eines definierter Reaktionstyps in verschiedenen Stufen ausgelegt. Die Prozesseinheiten basieren auf einem mittleren Ausrüstungsgrad.

#### Anlage Typ 3: (Mehrzweckanlage)

Abdeckung der Produktionskapazitäten von zukünftigen Wirkstoffen (deren Struktur und Synthesen zum Zeitpunkt des Anlagenbaus noch nicht bekannt sind) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors. Produktionseinheiten dieses Typs sind für die Herstellung verschiedenster Stufen ausgelegt. Die Prozesseinheiten basieren auf einem hohen Ausrüstungsgrad.

Zwischen dem Ausrüstungsgrad und der obigen Einteilung in Anlagentypen besteht der in Fig. 20 wiedergegebene Zusammenhang.

Es besteht auch eine Korrelation zwischen dem Anlagentyp und dem zugrunde liegenden Rohrleitungskonzept (vgl. Fig. 21), da dieses ein wesentliches Element der Flexibilität bildet.

Jeder Produktwechsel auf einer Produktionseinheit zieht Umrüstungsarbeiten nach sich (Fig. 22). Je höher die Flexibilität einer Anlage ist, desto tiefer sind die Investitionskosten für diese Arbeiten sowie die Standzeit der Produktionseinheit.

## 4. Produktion morgen

Durch einen strukturierten Anlagenbau, der die Schnittstellen zwischen Produktionseinheit, Prozesseinheit und Modul klar definiert, können heute noch unbekannte Elemente einfach integriert werden, sofern die Definitionen der Schnittstellen eingehalten werden können. So ist es möglich, nicht modulare Prozesseinheiten (z.B. komplett zugekaufte Teilanlagen) in eine Produktionseinheit einzubinden. Auf diese Weise können auch neue verfahrenstechnische Technologien problemlos eingesetzt werden. Der strukturierte Anlagenbau bietet daher eine solide Basis um für die Anforderungen der Zukunft gewappnet zu sein.

## 5. Fazit

Um den heutigen Anforderungen eines forschungsorientierten, global tätigen, pharmazeutischen Unternehmens entsprechen zu können, muss in der Produktionsstrategie dem Bereich Anlagenbau spezielle Bedeutung geschenkt werden. Um die strategischen Ziele der Firma erfüllen zu können, ist ein Anlagenkonzept zu wählen, das erlaubt, zeitverzugslos und flexibel, die gewünschten Wirkstoffe in der vorgegebenen Qualität GMP-konform, sicher und kostengünstig herzustellen.

Eingegangen am 10. Oktober, 1996

[1] H.C. Peyer, 'Roche Geschichte eines Unternehmens', Editiones Roche, Basel, 1996.