

Heinz G. Kandel

WILEY-VCH

# Verfahrenstechnische Methoden in der Wirkstoffherstellung

Tipps und Tricks



Mit CD-ROM



*Heinz G. Kandel*  
**Verfahrenstechnische  
Methoden in der  
Wirkstoffherstellung**

***Beachten Sie bitte auch weitere  
interessante Titel zu diesem Thema***

Kutz, G., Wolff, A. (Hrsg.)

**Pharmazeutische  
Produktionsanlagen**  
Prozesse und technische Umsetzung

2006  
Hardcover  
ISBN 3-527-31222-6

Gengenbach, R.

**GMP-Qualifizierung  
und Validierung  
von Wirkstoffanlagen**  
Ein Leitfaden für die Praxis

2006  
Hardcover  
ISBN 3-527-30794-X

Kayser, O., Müller, R. H. (Hrsg.)

**Pharmaceutical Biotechnology**  
Drug Discovery  
and Clinical Applications

2004  
Hardcover  
ISBN 3-527-30554-8

Oetjen, G.-W., Haseley, P.

**Freeze-Drying**

2004  
Hardcover  
ISBN 3-527-30620-X

Schubert, H. (Hrsg.)

**Handbuch der Mechanischen  
Verfahrenstechnik**

2003  
Hardcover  
ISBN 3-527-30577-7

*Heinz G. Kandel*

# **Verfahrenstechnische Methoden in der Wirkstoffherstellung**

Tipps und Tricks (inkl. CD-ROM)



**WILEY-  
VCH**

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

**Autor:**

**Heinz G. Kandel**  
Gartenweg 13  
35083 Wetter

1. Auflage 2006

**Bibliografische Information  
der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

© 2006 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,  
Weinheim, Germany

Gedruckt auf säurefreiem Papier.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

**Satz** K+V Fotosatz GmbH, Beerfelden  
**Druck** Strauss GmbH, Mörlenbach  
**Bindung** J. Schäffer GmbH, Grünstadt  
**Umschlaggestaltung** Grafik-Design Schulz,  
Fußgönheim

Printed in the Federal Republic of Germany

**ISBN-13:** 978-3-527-31366-2

**ISBN-10:** 3-527-31366-4

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Vorwort</b>	<i>IX</i>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<i>1</i>
<b>2</b>	<b>Der Rohstoff: Blut, Blutplasma</b>	<i>3</i>
<b>3</b>	<b>Besondere Spezifitäten für die Verfahrenstechnik</b>	<i>5</i>
3.1	Molekülgröße und Struktur	<i>5</i>
3.2	Anzahl der Prozessstufen	<i>6</i>
3.3	Analytik, Messmethoden	<i>7</i>
3.4	Zulassungsproblematik	<i>7</i>
<b>4</b>	<b>Blutplasmafraktionierung</b>	<i>9</i>
4.1	Beschreibung des Prozesses	<i>9</i>
4.1.1	Kryogewinnung	<i>9</i>
4.1.2	Fällungsschritte	<i>12</i>
4.1.3	Adsorptionsschritte	<i>12</i>
4.1.4	Reinigung der Proteine, Bulkherstellung, Abfüllung, Gefriertrocknung	<i>13</i>
4.2	Verfahrenstechnische Gesichtspunkte	<i>13</i>
4.2.1	Behälter und Rührwerke	<i>14</i>
4.2.1.1	Allgemeine Ausrüstung, Spezifikation	<i>15</i>
4.2.1.2	Funktionstypicals	<i>16</i>
4.2.1.3	Rührwerke	<i>16</i>
4.2.1.4	Spezielle Einsatzfälle für Behälter	<i>19</i>
4.2.2	Fest-Flüssig-Trennung	<i>21</i>
4.2.2.1	Separatoren, Zentrifugen	<i>21</i>
4.2.2.2	Filter	<i>25</i>
4.2.3	Pumpen	<i>29</i>
4.2.3.1	Kreiselpumpe	<i>30</i>
4.2.3.2	Kolbenpumpe und Membrankolbenpumpe	<i>31</i>
4.2.3.3	Kreiskolbenpumpe	<i>31</i>

4.2.3.4	Schlauchpumpe	32
4.2.4	Rohrleitungen, Ventile, Verbindungstechnik	32
4.2.4.1	Rohrleitungen	32
4.2.4.2	Schweißverbindungen	34
4.2.4.3	Verbindungstechnik	34
4.2.4.4	Ventiltechnik	35
4.2.4.5	Messtechnik	35
4.2.5	Membrantrennverfahren	36
4.2.6	Chromatographie	39
4.2.6.1	Trennprinzipien	39
4.2.6.2	Praktische Anwendung	41
4.2.6.3	Benötigtes Equipment	42
4.2.7	Gefriertrocknung	44
4.2.8	Kontinuierlich arbeitende Plasmafraktionierung	47
4.2.8.1	Der „Watt“-Prozess	48
4.2.8.2	Der „Cutter“-Prozess	49
4.2.8.3	Der „Behring“-Prozess	49
4.2.9	Dampf-Flüssigkeit-Gleichgewichte	53
4.2.9.1	Theoretische Grundlagen	54
4.2.9.2	Ideale Gemische, Dalton, Raoult	54
4.2.9.3	Ideale Gleichgewichte	55
4.2.9.4	Nicht ideale Gemische	57
4.2.9.5	Beispiel für ein Azeotrop	58
4.2.9.6	Nicht ideale Gemische ohne Azeotrop	64
<b>5</b>	<b>Support-Bereiche für die Produktion</b>	<b>65</b>
5.1	Wasseraufbereitung	65
5.1.1	Entionisiertes Wasser	65
5.1.2	Water for Injection (WFI)	67
5.2	Reindampf, Sterilisation, Sanitisierung	71
5.3	„Cleaning in Place“ (CIP)-Systeme	73
5.4	Reinraumtechnik, Lüftungstechnik	77
<b>6</b>	<b>Tipps und Tricks, Berechnungsprogramme</b>	<b>83</b>
6.1	Sanitisieren von Behältern, Entlüftung	83
6.2	Platzen von Berstscheiben an Druckbehältern	85
6.3	Vorausberechnung von Partikelzahlen in Reinräumen	87
6.4	Berechnung der Partikelzahlen eines Reinraumes „at rest“	89
6.5	Scale-up von Zentrifugen aus Labor- oder Produktionsläufen	92
6.6	Schubspannungen in Rohrleitungen	95
6.7	Scale-up von Ultrafiltrationskassetten	97
6.8	Scale-up von Filtern	99
6.9	Berechnung der maximal möglichen Dosiergeschwindigkeiten von Äthanol bei der Fällung	101
6.10	Schnelle Dimensionierung eines Behälters	104

6.11	Instationäre Aufheiz- und Abkühlvorgänge in einem Rührbehälter	107
6.12	Temperierung eines Behälters durch externen Produktkreislauf	112
6.13	Temperierung eines Behälters mittels eines Wärmeträgerkreislaufes	115
6.14	Wärmeverlust einer isolierten Rohrleitung	116
6.15	Darstellung eines Prozesses mittels automatisiertem „Gant-Schema“	119
6.16	Kühlung eines Separators	125
6.17	Einfluss von Inertgasen auf die Temperatur bei der Sanitisierung	128
6.18	Entstehender Druck beim Schließen von Ventilen	130
6.19	Entleerungszeit eines Behälters	132
6.20	Ausfluss aus einem unter Druck stehenden Behälter	135
6.21	Chromatographiezyklus	138
6.22	Approximation einer Funktion $y=f(x)$ mit einem Polynom	140
6.23	Dampf-Flüssigkeits-Gleichgewichte	145
6.24	Wärmeübergang bei Kondensation	149
6.25	Berechnung der Rührerleistung, der Mischzeit und des Wärmeüberganges	154
6.26	Berechnung der notwendigen Kühlleistung in Kühlräumen	156
6.27	Diffusion	157
6.28	Dialyse	160
6.29	Auslegung von Rohrbündelwärmeaustauschern	164
6.30	Druckverlust einer Rohrwendel	169
6.31	Schaltungsmöglichkeiten bei CIP-Anschlüssen	171
6.32	Wärmebilanz eines Raumes	173
<b>7</b>	<b>Stoffwerte</b>	<b>177</b>
<b>8</b>	<b>Verzeichnis der Berechnungsprogramme auf der anliegenden CD</b>	<b>183</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>185</b>
	<b>Stichwortregister</b>	<b>187</b>



## Vorwort

Der Verfasser wurde 1943 in Graudenz/Westpreußen geboren, wuchs in der Nachkriegszeit in Berlin auf, wo er 1962 die Schule mit dem Abitur abschloss. Anschließend folgte Studium des allgemeinen Maschinenbaus an der Technischen Universität Berlin und Spezialisierung auf Verfahrenstechnik. Die Studien- und Diplomarbeit absolvierte er am Lehrstuhl von Prof. Dr. Brauer. Nach dem Diplom 1968 startete er sein Berufsleben in der verfahrenstechnischen Berechnungsgruppe der Hoechst AG in Frankfurt. Das Jahr 1974 diente als Ausbildungs- und Vorbereitungsjahr für eine Gruppenleitertätigkeit in den Behringwerken in Marburg. Er wurde durch sämtliche Abteilungen der Hoechster Pharmabetriebe geleitet und erhielt dort einen guten Überblick über die Spezialitäten der Pharmaindustrie. Im Jahr 1975 begann er dann in Marburg als Leiter einer Gruppe von Betriebsingenieuren. 1987 wurde er Leiter der Abteilung Verfahrenstechnik und später, nach der unglückseligen Auftrennung der Behringwerke in viele Bruchstücke, Leiter der Planungsabteilung bei Aventis-Behring (Director Project and Process Engineering).

Warum schreibt ein fast pensionierter Ingenieur ein Buch über „Verfahrenstechnische Methoden in der pharmazeutischen Wirkstoffherstellung“, speziell der Blutplasmaindustrie?

- Vermutlich, weil er sich 29 Jahre lang mit einem Thema beschäftigt hat und es nicht plötzlich beiseite legen kann, weil es ihn drängt, das angesammelte Know-how weiterzugeben.
- Weil jetzt Zeit dafür zur Verfügung steht.
- Weil er während seiner Berufszeit gesehen hat, dass junge Ingenieure gerne Hilfestellungen annehmen.
- Es sind in den vielen Jahren immer wiederkehrende Fragestellungen aufgetaucht, für die der Verfasser kleine Excel-Rechenprogramme geschrieben hat, um schnell zu einer Lösung zu kommen. Aus Zeitgründen – das Tagesgeschäft ging vor – wurden diese Programme nie richtig dokumentiert, so dass ein Außenstehender kaum in der Lage war, diese zu benutzen. Dies soll hier nachgeholt werden. Die Programme sind im Anhang auf einer CD zu finden.

- Nicht zuletzt, weil der Verfahrenstechnik speziell in der Blutplasmaindustrie eine besondere Rolle zukommt, die in anderen Fachbüchern nicht beschrieben wurde.

Somit soll dieses Buch eine fachliche Ergänzung zu den vorhandenen sein.

Wetter, August 2005

*Heinz G. Kandel*

## 1

## Einleitung

Warum noch ein weiteres Buch über die Verfahrenstechnik? Gibt es nicht genug Fachbücher, Fachzeitschriften, Formelwerke und populärwissenschaftliche Berichte über die Bio- und Pharmatechnik? Alle drei Jahre findet die Achema statt, es gibt diverse Pharma-Fachmessen, mit wissenschaftlichen Symposien und entsprechenden Veröffentlichungen. Es gibt viele Consultant Firmen, die Fachtagungen veranstalten (gegen teures Geld), auf denen die Firmen sich gegenseitig übertrumpfen mit immer neuen „Verbesserungen“ und damit die Anforderungen immer höher schrauben (die Behörden hören aufmerksam zu). Warum also noch ein Buch über das Thema? Was ist der Zweck?

Meine Erfahrung ist, dass – trotz aller dieser Angebote – der junge Verfahrenstechniker in der Pharmaindustrie und speziell in der Blutplasma verarbeitenden Industrie für Tipps und Tricks, die aus der Praxis kommen, dankbar ist.

Junge Ingenieure, die frisch von der Ingenieurschule kommen und in einer Planungsabteilung arbeiten, haben zwar irgendwann während ihrer Ausbildung die Grundoperationen der Verfahrenstechnik wie Mischen, Trennen, Fördern kennen gelernt. Doch fehlt natürlich die Erfahrung, diese Kenntnisse optimal einzusetzen. Man lernt an der Schule nicht, wie man einen Behälter richtig sterilisiert, welche Anschlüsse notwendig sind und welche Ventilschaltungen erfolgen müssen. Man weiß theoretisch, wie man die Aufheiz- oder Abkühlzeit eines Kessels berechnet, wie eine Chromatographieanlage funktioniert oder wie man eine Zentrifuge mit Hilfe von Versuchen auslegt. Bei der Anwendung hapert es jedoch bzw. dauert es sehr lange, bis man sich durch den Wärmetlas oder andere Handbücher hindurchgekämpft hat. Man lernt aus Fehlern. Das Buch soll jungen Ingenieuren eine Hilfestellung sein.

Auch auf dem Gebiet der Qualitätssicherung ist es wichtig, dass die Verantwortlichen ein grundlegendes Verständnis für die physikalischen Vorgänge der Prozesse haben, um den Einfluss der verschiedenen Parameter beurteilen zu können. Der Ingenieur lernt auf der Fachschule zwar, was „GMP“ bedeutet und bekommt auf allen Tagungen und Kongressen gesagt, wie man eine Produktion in „Compliance“ mit den Forderungen der Behörden bringt. Er lernt, wie man eine „Standard Operation Procedure“ (SOP) aufbaut, wie man qualifiziert und validiert, welche Qualität produktberührende Oberflächen haben müssen, wie hoch die Partikelzahlen in „water for injection“ und in Reinräumen sein dürfen.

Die Qualitätsorganisationen sagen ihm, dass er in der Anlage nichts verändern darf, ohne einen „*Change-Control*“-Antrag zu schreiben.

Er muss aber zusätzlich auch fachlich beurteilen können, welche Parameter wichtig für die Produktqualität sind und ob Abweichungen dieser Parameter während der Produktion einen Einfluss auf die Produktqualität haben. Daher sollte bei der Festlegung der Toleranzgrenzen immer ein kompetenter Ingenieur sein Wissen einbringen. Dies setzt eine sehr gute Kenntnis der Zusammenhänge voraus. Aus diesem Grund bilden viele Pharmafirmen Qualitätsteams, die aus erfahrenen Produktionsleuten und Ingenieuren zusammengesetzt sind, die die aufgetretene Abweichung in ihrer Tragweite beurteilen und die entsprechenden Maßnahmen einleiten können.

Der Schwerpunkt dieses Buches soll auf der Technik liegen, nicht in der Biochemie. Daher wird auf die speziellen Probleme der Proteinchemie nicht eingegangen und die Prozesse nur so weit beschrieben, dass die technischen Maßnahmen im Zusammenhang deutlich werden. Beschrieben wird das erforderliche Equipment, das zur Herstellung der Produkte notwendig ist. Weiterhin werden Tipps und Tricks aufgezeigt, die in keinem Lehrbuch stehen, die aber beim Betrieb bzw. der Inbetriebnahme von Anlagen dem jungen Ingenieur nützlich sein können.

## 2

**Der Rohstoff: Blut, Blutplasma [1]**

Am Anfang sollen einige Zitate zum Gegenstand „Blut“ stehen, die deutlich machen, wie wichtig den Menschen zu allen Zeiten das Blut war und ist.

**Goethe:** *„Blut ist ein ganz besonderer Saft“*, dieser Spruch wurde geprägt, als Faust mit Mephisto den Bündnispakt abschließt. Blut gilt in alten Mythologien als der Sitz der Seele und des Lebens.

Bei Naturvölkern war es üblich, durch Vermischen des Blutes und Trinken der Mischung „Blutsbruderschaft“ zu stiften, so sollte eine Verschmelzung der Seelen stattfinden. (Dies ist nicht mit dem heutigen „Bruderschafts“-Trinken zu verwechseln, das unter Einnahme größerer Mengen Alkohol erfolgt und lediglich einen Einfluss auf die zukünftige Anrede der Betroffenen hat.)

**Kaiser Wilhelm II.:** *„Blut ist dicker als Wasser“*. Dieser Spruch soll zum Ausdruck bringen, dass das Meer zwischen England und Deutschland die „Blutsverwandtschaft“ nicht trennen kann (das war vor dem Ersten Weltkrieg).

**Churchill:** *„I have nothing to offer but blood, toil, tears and sweat“*. Rede vor dem Unterhaus 13. 5. 1940.

**Bismarck:** *„Nicht durch Reden und Majoritätsbeschlüsse werden die großen Fragen der Zeit entschieden, sondern durch Eisen und Blut.“*

Was ist nun Blut wirklich, also naturwissenschaftlich gesehen? Es soll hier keine genaue Analyse erfolgen, die man jedem besseren Lexikon entnehmen kann, sondern die Bemerkungen sollen nur dem weiteren Verständnis dienen.

Blut besteht aus dem Blutplasma (ca. 55%) und den Blutzellen (ca. 45%). Seine Aufgaben sind:

- Transport von Sauerstoff (Atmung) und CO<sub>2</sub> (Entsorgung)
- Transport von Nährstoffen (Versorgung) und Abbauprodukten (Entsorgung)
- Aufbau von Immunität, Abwehrreaktion
- Blutgerinnung bei Verletzungen
- Wärmehaushalt zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur
- Aufrechterhaltung eines konstanten Ionenmilieus

Außer niedermolekularen Stoffen enthält Blutplasma etwa 7% Proteine, wie Albumine, Globuline und Gerinnungsfaktoren.

Die Blutzellen setzen sich zu 99% aus roten Blutkörperchen (Erythrozyten) zusammen, den Rest bilden weiße Blutkörperchen (Leukozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten).

Eine weitere Differenzierung der verschiedenen Proteine und Zelltypen soll nicht Gegenstand dieser Betrachtung sein. Doch selbst diese kurze laienhafte Zusammenstellung macht deutlich, wie wichtig das Blut für den Körper und den Menschen ist. Somit wird es verständlich, wenn manche das Blutspenden als ethisches Problem ansehen. Blut ist eben wirklich ein besonderer Saft und nicht ein beliebiger Rohstoff. Warum braucht man diesen Rohstoff überhaupt? Die Antwort ist ganz einfach: Weil man viele körpereigenen Proteine eben noch nicht synthetisch oder biosynthetisch herstellen kann. Man ist auf Blutspenden angewiesen.

Um aus dem Blut die gewünschten Proteine großtechnisch herstellen zu können, benötigt man große Mengen an Blut und damit einen großen Spenderkreis. In den meisten Fällen wird eine Plasmapherese durchgeführt, d.h. dem Spender wird Blut abgezogen, die Blutzellen durch Ultrafiltration oder Zentrifugation vom Plasma abgetrennt und dem Spender sofort wieder zurückgegeben. Das zellfreie Plasma wird tiefgefroren und gelangt mit Hilfe von überwachten Kühlketten zu den Plasmafraktionierungsanlagen.

Die Spender müssen gesund sein, was ständig kontrolliert wird. Die aufzubauende Logistik ist enorm. Neben den Sammelstationen muss auch der Tiefkühltransport organisiert, kontrolliert und validiert werden.

### 3

## Besondere Spezifitäten für die Verfahrenstechnik

In der Plasmaindustrie finden generell keine Synthesen statt, da es sich bei den gewünschten Produkten, den Plasmaproteinen, ausschließlich um Naturstoffe handelt, die bereits in ihrer wirksamen Struktur im Plasma vorhanden sind. Diese müssen „lediglich“ aus dem Plasma durch Konzentrierungs- und Reinigungsverfahren gewonnen werden. Das klingt sehr einfach, jedoch sind bei der Gewinnung der Präparate einige wesentliche Randbedingungen zu beachten, die es der Verfahrenstechnik nicht leicht machen.

Oft sind diese Proteine in einer sehr geringen Konzentration vorhanden, so dass sie durch die üblichen Fällungs- und Adsorptionsmethoden nicht oder nur mit einem sehr hohen Aufwand zu erschließen sind. In diesem Fall ist man auf die Biotechnologie angewiesen, indem man ein Bakterium oder eine Hefe rekombinant so verändert, dass die Zellen das gewünschte Produkt in großen Mengen und höheren Konzentrationen biologisch synthetisieren (Beispiel: Erythropoietin). Darauf soll im Folgenden nicht weiter eingegangen werden.

### 3.1

#### Molekülgröße und Struktur

Bei den Plasmaproteinen handelt es sich um sehr komplizierte Moleküle mit einem hohen Molekulargewicht. Zum Vergleich seien hier einige Beispiele aus der Pharmasynthese, der Biotechnologie und der Plasmafraktionierung erwähnt:

Pharmasynthese:	Acetylsalicylsäure (Aspirin)	180,16 g/mol
	Metamizol-Natrium (Novalgin)	333,0 g/mol
Biotechnologie:	Insulin	5700 g/mol
	Penicillin G	334 g/mol
Plasmafraktionierung:	Albumin	69 000 g/mol
	Gammaglobuline	160 000 g/mol
	Faktor VIII	ca. 300 000 g/mol
	Faktor XIII	ca. 340 000 g/mol

Diese großen Moleküle zeichnen sich nicht nur durch ein hohes Molekulargewicht aus, sondern sie haben auch eine komplizierte räumliche Struktur mit aktiven Gruppen, die in der Lage sind, Bindungen einzugehen und so Transportfunktionen oder Körperreaktionen durchzuführen. Bei der Isolierung dieser Moleküle kommt es also nicht nur darauf an, eine bestimmte Reinheit des Proteins zu erzielen, sondern zusätzlich muss die Struktur des Moleküls während des Prozesses erhalten bleiben, damit die Aktivität, die Wirksamkeit, gegeben ist. Werden durch mechanische Scherkräfte oder chemische und temperaturbedingte Einflüsse aktive Gruppen abgespalten oder die Struktur zerstört, so ist das Protein unwirksam.

Für die verfahrenstechnische Behandlung der Proteine bedeutet dies eine möglichst schonende Vorgehensweise, ohne dass das Material zu sehr „gestresst“ wird. Was heißt nun „schonend“?

Es ist darauf zu achten, dass z. B. bei Zerkleinerungsvorgängen, beim Pumpen oder Fördern, beim Filtrieren oder Zentrifugieren die Scherkräfte nicht in den molekularen Bereich gehen. Gefährliche Scherkräfte können entstehen in engen Kanälen, wie sie in zwangsfördernden Pumpen oder in Ventilen auftreten. Ebenso bei plötzlichen Entspannungen von hohem auf einen niedrigen Druck.

Nun ist es aber nicht so, dass die Moleküle absolut keine Scherung vertragen, wie es einem die Biochemiker oft einreden wollen, sonst wäre ein Prozessieren gar nicht möglich. Oft eingesetzt werden z. B. Schlauchpumpen, denen man ein ganz besonders schonendes Verhalten nachsagt. Kommt es nicht an den Quetschstellen, wo der Schlauch gegen die Pumpenwand gedrückt wird, zu erheblichen Scherkräften? Was passiert in dem Fall? Das betroffene, gequetschte Volumen ist im Verhältnis zum gesamten, geförderten Volumen klein, die Verluste ebenso. Bei einer Kreiselpumpe ist das Förderprinzip völlig anders, hier wird das gesamte Volumen der Eiweißlösung im Pumpenraum durch das Lauf rad den Scherkräften ausgesetzt. Treten durch die Scherkräfte örtliche Überhitzungen auf, so ist dies in jedem Fall schädlich, denn die Temperaturempfindlichkeit ist wissenschaftlich nachgewiesen. Man muss bei der Auswahl des Equipments vorsichtig abwägen, was machbar ist und was zu riskant erscheint.

### 3.2

#### Anzahl der Prozessstufen

Bei der Vielzahl von Blutproteinen, die sich in ihren makroskopischen, physikalischen Eigenschaften oft wenig unterscheiden, ist es verständlich, dass die Aufreinigung schwierig wird und etliche Aufarbeitungsstufen benötigt werden. Jede Stufe ist immer mit Ausbeuteverlusten verbunden. Dies wird am Beispiel des Faktors VIII deutlich. Hier müssen vom Ausgangsstoff, dem Kryopräzipitat, bis zur Bulkware  $x$  Prozessstufen durchlaufen werden. Hat jede Stufe nur einen mittleren Verlust von 10%, so errechnet sich der Gesamtverlust zu  $x \times 10\%$ . Der Verfahrenstechniker sollte demnach darauf achten, ob man nicht mehrere Schritte durch einen effektiveren ersetzen kann, um die Ausbeuteverluste zu minimieren.

### 3.3

#### **Analytik, Messmethoden**

Die physikalischen Parameter, wie pH-Wert, Temperatur, Druck, Füllstand, Durchfluss, Leitwert, sind einfach zu messen und werden heutzutage für die Steuerung und Dokumentation online eingesetzt (das war früher nicht immer der Fall). Sie erlauben den Aufbau von Regelkreisen und somit eine Rückkopplung auf den Prozess. Dagegen sind andere Parameter, wie die Alkoholkonzentration oder die Partikelgrößenverteilung in einer Suspension, nicht so einfach bzw. nur mit sehr großem Aufwand und Kosten zu messen und können zur Prozessführung nur bedingt herangezogen werden.

Biologische Parameter, wie Keimzahlen oder die biologische Aktivität, sind an eine aufwändige und zeitraubende Analytik gebunden. Oft sind die qualitätsrelevanten Daten erst nach Stunden, im Fall der Keimzahlen erst nach Wochen verfügbar. Eine Rückkopplung auf den Prozess ist damit unmöglich. Hier müssen der Betriebsführer und der Ingenieur präventiv tätig werden und die Anlage so auslegen, dass eine Verkeimung nicht auftreten kann bzw. eine Deaktivierung der Moleküle vermieden wird.

### 3.4

#### **Zulassungsproblematik**

Die Anforderungen der Behörden, sei es das Bundesgesundheitsamt, der Regierungspräsident oder die Food and Drug Association (FDA), sind in den letzten 10 Jahren exponentiell gestiegen. Während früher ausschließlich die Qualität und Wirksamkeit des Produktes entscheidend für seine Zulassung war und sich die Analytik für die Freigabe nur auf das Endprodukt konzentrierte (IPK-Analytik wurde aus eigenem Interesse auch bei Zwischenstufen durchgeführt), wird heute der Gesamtprozess vollständig dokumentiert, qualifiziert und validiert. Damit ist nicht nur das Produkt im Fokus, sondern der gesamte Prozess mit allem Equipment, Hilfsstoffen, Umgebung und Personal (Schulungen).

Ist ein Prozess in dieser Weise erst einmal festgeschrieben, kann man nur unter sehr erschwerten Bedingungen noch Änderungen einbringen. Während es früher reichte, in der Produktionsvorschrift die Abtrennung eines Feststoffes folgendermaßen zu beschreiben: „Der Feststoff wird mittels Filtration oder Zentrifugation abgetrennt.“, ist dies heute nicht mehr zulässig. Die Behörden wollen genau wissen, wie dieser Schritt durchgeführt wird: mit welcher Zentrifuge, Typ, Drehzahl, Durchsatz und so weiter.

Bei Änderungen bewertet man seitens der Qualitätssicherung bzw. der Abteilung für „Regulatory Affairs“ je nach Schwere der Änderung.

*Beispiel:*

1. Wird eine Zentrifuge aus Altersgründen durch eine neue, identische ersetzt, reicht eine Meldung an die Behörde im so genannten „Annual Report“ aus.
2. Wird die Zentrifuge durch einen neuen Typ mit anderen physikalischen Parametern ersetzt, ist ein so genannter Change Being Effected (CB30)-Antrag zu stellen. In diesem Fall installiert die Firma den Apparat auf eigenes Risiko und meldet dies der Behörde, die dann eine Frist von 30 Tagen hat, um Einsprüche anzumelden.
3. Ersetzt man die Zentrifugation durch eine Filtration, ist u. U. eine Neuzulassung erforderlich, eventuell mit neuen klinischen Tests.

Die Änderung, auch wenn sie eine wesentliche Verbesserung darstellt und mit höheren Ausbeuten, besseren Reinheiten und erhöhten Aktivitäten verbunden ist, kann so zu erheblichen Kosten führen. Damit kann die technische Verbesserung, die zu einer erhöhten Wirtschaftlichkeit geführt hätte, leicht zunichte gemacht werden.

Innovationen sind also nur sehr eingeschränkt realisierbar. Sie werden fast unmöglich, wenn klinische Versuche notwendig werden. Nur bei neuen Produkten, die sowieso neu zugelassen werden, macht es Sinn die neueste Technologie einzusetzen. In diesem Fall ist es empfehlenswert, die Verfahrensingenieure bereits frühzeitig von der Forschung in die Entwicklung mit einzubeziehen, um spätere Scale-up-Fehler auszuschließen.

Bei bereits zugelassenen Produkten ist abzuwägen, ob der technische und wirtschaftliche Vorteil durch die Innovation höher ist als die Kosten für die Zulassung.