

**THESES WORK // INITIAL ABSTRACT:
RESEARCH QUESTIONS, SCIENTIFIC POSITIONING, AND THESIS DESIGN**

Thesis (working title):

**Evaluierung und Analyse von Raumluftechnischen Konzepten
für einen Pharma-Fertigungsprozess innerhalb einer Sterilproduktion**

by

Vanessa Lima Couto (B.Sc.)

Prepared at

[.-ING] BiochemPE
Engineering Consulting School & Institute of Biochemical Process Engineering

in partial fulfillment of the requirements for the degree of

Business Chemistry (M.Sc.) – Wirtschaftschemie (M.Sc.)

at the

HS Fresenius University – School of Chemistry, Biology &
Pharmacy, Idstein / Ts. (Germany).

© 2018 [.-ING] BiochemPE. All rights reserved.

[.-ING] BiochemPE supervisor(s):

Dipl.-Ing. Ruth Wohlfahrt.

First // Second advisor university:

Prof. Dr. Reinhard Wagener //
Dipl.-Ing. Bernd Geis.

(A) Background

Para 1: Die pharmazeutische Industrie befindet sich im Wandel. Die Moleküle der Wirkstoffe werden immer größer und die Losgrößen kleiner. Aus diesem Grund müssen sich auch die Wirkstoffproduzenten auf diese Veränderung einstellen. In der pharmazeutischen Prozessindustrie stehen daher ein komprimiertes Entwickeln und Umsetzen von Innovationen sowie neue, wandlungsfähige und flexible Produktionskonzepte im Fokus der aktuellen Diskussionen in Forschung, Wissenschaft und industrieller Praxis. In der Zukunft werden in der pharmazeutischen Prozessindustrie nicht mehr ganze Produktionsanlagen zur Herstellung eines Blockbusters gebaut, sondern Multifunktionsanlagen, welche die Produktion von personalisierten Arzneimitteln erlauben. Modulare, flexibel an den Bedarf (Quantität) und das Produkt (Qualität) anpassbare Multifunktionsanlagen bedürfen allerdings Flexibilität und Modularität auf allen drei Ebenen, vom Apparat über die Anlage hin zur Logistik. Die apparative Ebene muss gewährleisten, dass der Prozess durch einfaches An- und Abschalten einzelner Prozessstränge sowie durch Umrüsten und Umbau mit standardisierten Apparaten und Schnittstellen angepasst werden kann. Aus diesem Spannungsfeld resultieren auch spezifische Anforderungen an die Reinraumtechnologie insbesondere an flexible und modulare Konzepte unter Berücksichtigung von Trends und Innovationen für Raumluftechnische Anlagen.

[Geis, 2014] [Daubenfeld et al., 2016] [Lier, 2016a] [Lier, 2015a]

Para 2: Für die Planung und spätere Realisierung einer Raumluftechnischen Anlage ist es empfehlenswert, vor dem Beginn der Planungsphase Conceptual Design (CD) eine Konzeptstudie durchzuführen. In dieser werden die Design-Anforderungen an die Reinraumtechnik auf Basis des pharmazeutischen Prozesses wie auch die kundenspezifischen Standortgegebenheiten evaluiert und analysiert. Eine zusätzliche Herausforderung stellt sich an den Planer, da dieser sowohl die wirtschaftlichen Aspekte im Hintergrund behalten muss als auch die Regularien, die zum Teil die Flexibilität eingrenzen können.

Para 3: In diesem Sinne fokussiert sich diese Arbeit auf die Visualisierung u. Identifizierung sowie das Bewerten und Definieren / Planen von Raumluftechnischen Konzepten für die Pharmazeutische Prozessindustrie unter Berücksichtigung von Trends und Innovationen im Bereich der Raumluftaufbereitung (Wärmerückgewinnung, Kühlen / Entfeuchten, Befeuchten) für die Erstellung eines geeigneten Lüftungskonzeptes. Dabei soll die Frage beantwortet werden, ob es möglich ist, ein autarkes und modulares Lüftungskonzept zu erstellen, dass nach Möglichkeit alle planungsrelevanten Einflussfaktoren des Kunden berücksichtigt.

Para 4: The thesis is part of the following [.-ING] BiochemPE research, development and competence cluster:

- (+) Cluster B: Accelerated Product, Process & Plant Design.
- (+) Cluster C: Integrated engineering, procurement, construction management & validation.

(B) Subject Matter, Objects and Purpose

Para 1: Der Gegenstand der Arbeit ist die Ausarbeitung einer Konzeptstudie für eine Raumluftechnische Anlage für einen Pharma-Fertigungsprozess innerhalb einer Sterilproduktion.

Para 2: Das übergeordnete Ziel der Arbeit ist:

- (I) Evaluieren von Bewertungskriterien für die klassischen Lüftungskonzepte in der pharmazeutischen Prozessindustrie;
- (II) Identifizieren von Trends u. Innovationen in der Raumluftechnik, die einen direkten Einfluss auf die Autarkie und Modularität in Raumluftechnischen Konzepten haben;
- (III) Darlegen von Investitionskosten für die Planung u. Realisierung von Raumluftechnischen Anlagen sowie deren Betriebskosten.

Para 3: Der Zweck der Arbeit im Rahmen der Master Thesis ist es, den folgenden Beitrag zu leisten:

- (1.) Recherchieren und Ermitteln der spezifischen Hygieneanforderungen an Raumluftechnische Anlagen sowie gesetzliche Vorgaben an die Energieeffizienz von neu zu errichteten RLT-Geräten "Eurovent";
- (2.) Recherchieren und Ermitteln der Design-Anforderungen an die Reinraumtechnik auf Basis des pharmazeutischen Prozesses unter Berücksichtigung der regulatorischen Anforderungen;
- (3.) Visualisieren und Identifizieren von drei Raumluftechnischen Konzepten unter der besonderen Berücksichtigung der Raumlufaufbereitungsschritte Wärmerückgewinnung, Kühlen / Entfeuchten, Befeuchten;
- (4.) Bewerten der Chancen und Risiken der Raumluftechnischen Konzepte mit Hilfe der Bewertungskriterien: (i) Pharmazeutische Anforderungen für den Prozess, (ii) Autarkie, (iii) Flexibilität, (iv) Technische u. konstruktive Komplexität, (v) Investitions- u. Betriebskosten.
- (5.) Definieren und Planen eines Raumluftechnischen Konzeptes auf Basis der Bewertung von Chancen und Risiken der visualisierten u. identifizierten RLT-Konzepte.

(C) Task Formulation and Scope of Application

Para 1: The task and procedure model can be specified as follows using the table entries (Tab. 1):

Tab. 1: Task formulation based on “W” questions

What?	How?	By which?	Measured against // Acceptance criteria:
Visualisieren u. Identifizieren	Visualisieren von (i) Raumluftaufbereitung Außenluftanlage - Konzept I, (ii) Raumluftaufbereitung Mischluftanlage - Konzept II, (iii) Raumluftaufbereitung Umluftanlage m. zentraler Außenluftaufbereitung - Konzept III. Visualisieren durch Berechnen von Luftbilanzen Identifizieren: Darlegen d. Zustandsänderungen feuchter Luft mittels hx-Diagramm für (iv) Raumluftaufbereitung Außenluftanlage - Konzept I, (v) Raumluftaufbereitung Mischluftanlage - Konzept II, (vi) Raumluftaufbereitung Umluftanlage m. zentraler Außenluftaufbereitung - Konzept III. Berechnen d. Medienbedarfs (WRG, Heizen, Kühlen/Entfeuchten, Befeuchten) für Konzept I bis III.	(i), (ii), (iii) mit Grundfließbildern; Luftmengendatenblatt; (iv), (v), (vi) mit hx-Diagrammen (Winter-/ u. Sommerfall); Medienbedarfsliste.	Systematisch, widerspruchsfrei.
Bewerten	Chancen u. Risiken, Produktionsfaktoren u. betriebswirtschaftliche Kenngrößen für WRG (KVS vs. Rotations-WT) Kühlen/Entfeuchten (KW-Register vs. Direktverdampfer) Befeuchten (Dampf vs. Adiab) Jeweils pro Konzept Chancen u. Risiken, Produktionsfaktoren u. betriebswirtschaftliche Kenngrößen für Konzept I bis III	Kriterienkataloge, FMEA ./ CMEA, Paretoanalyse f. WRG, Kühlen/Entfeuchten, Befeuchten innerhalb der Konzept I bis III. Kriterienkataloge, FMEA ./ CMEA, Paretoanalyse für Konzept I bis III	Objektiviert, reproduzierbar, plausibel. Auswahl / Festlegung des Konzeptes.
Definieren / Planen	Definieren von Aktionsfeldern, Entwicklungsfeldern, Qualitätssicherungsfelder im Hinblick auf Verfahren, Apparate, Gebäude / Layout, EMSR / Automatisierung auf Basis der Bewertung (FMEA / CMEA).	Grundfließbild, RLT-Schema inkl. Verschaltungen d. Medienverbraucher, Luftmengendatenblatt, Energie- u. Medienbedarfsliste, Aufstellungsplan RLT-Geräte.	[.-ING] Guidelines, DIN-Normen u. VDI-Richtlinien Raumluftechnik.
<i>Optional: Untersuchen / Auswerten</i>	<i>N/A.</i>	<i>N/A.</i>	<i>N/A.</i>

Para 2: The thesis should have the following temporal scope:

- (+) Die Arbeit soll nach der Genehmigung durch das Prüfungsamt im Zeitraum 01.09.2019 bis 28.01.2020 durchgeführt werden.
- (+) Daten und Erfahrungsberichte aus bereits laufenden Untersuchungen in den Industrieprojekten sollen hinzugezogen werden.
- (+) Die Arbeit ist eine Verschlussarbeit nach Maßgabe der zwischen [-ING] und HS Fresenius bestehenden Geheimhaltungsvereinbarung.

Para 3: The thesis should have the following subject-specific methodological scope according to (Table 2):

Tab. 2: Subject oriented Scope marked by check boxes within competence matrix

Master Class Series in Biochemical Process Engineering (M.Sc. / Ph.D.)				
Course Design:	Master Class Modules 1	Master Class Modules 2	Master Class Modules 3	Master Class Modules 4
Subject oriented competencies	Introduction to Pharmaceutical process industry <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial manufacturing of sterile dosage forms <input type="checkbox"/>	Industrial bioprocessing 1: Upstream processing <input type="checkbox"/>	Industrial bioprocessing 2: Downstream processing <input type="checkbox"/>
	Sterile process engineering & plant engineering <input checked="" type="checkbox"/>	High hygienic systems design <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial process automation <input type="checkbox"/>	State of the art Bioanalysis <input type="checkbox"/>
Methodological expertise	Process industry related Good Engineering Practice <input type="checkbox"/>	Advanced facility design & engineering <input type="checkbox"/>	Fit for Purpose and remediation planning <input type="checkbox"/>	Pharmaceutical in-process & quality control <input type="checkbox"/>
	Pharmaceutical process validation 1 <input type="checkbox"/>	Pharmaceutical process validation 2 <input type="checkbox"/>	Modern methods in process optimization <input type="checkbox"/>	Process development & intensification <input type="checkbox"/>
Professional leadership skills	Professional project management 1+2 <input type="checkbox"/>	Project related business transactions <input type="checkbox"/>	Program & portfolio management <input type="checkbox"/>	Leadership in modern process industry world <input type="checkbox"/>
In-depth modules & advanced studies	Kinetic of thermodynamics & fluid mechanics <input checked="" type="checkbox"/>	Sequencing of large biomolecules & biopolymers <input type="checkbox"/>	Mathematics & modelling of transport phenomena <input type="checkbox"/>	Introduction: Genetic & metabolic engineering <input type="checkbox"/>
	Biotechnology: General survey & fermentation kinetics <input type="checkbox"/>	Introduction to immunology & pharmacology <input type="checkbox"/>	Six Sigma Black Belt: Quality-by-Design & six-sigma-approach <input type="checkbox"/>	Six Sigma Black Belt Total Quality & Lean Management <input type="checkbox"/>

Master Thesis or Post Graduate Program (individual doctorate)

Para 4: The thesis is positioned according to the following illustration:

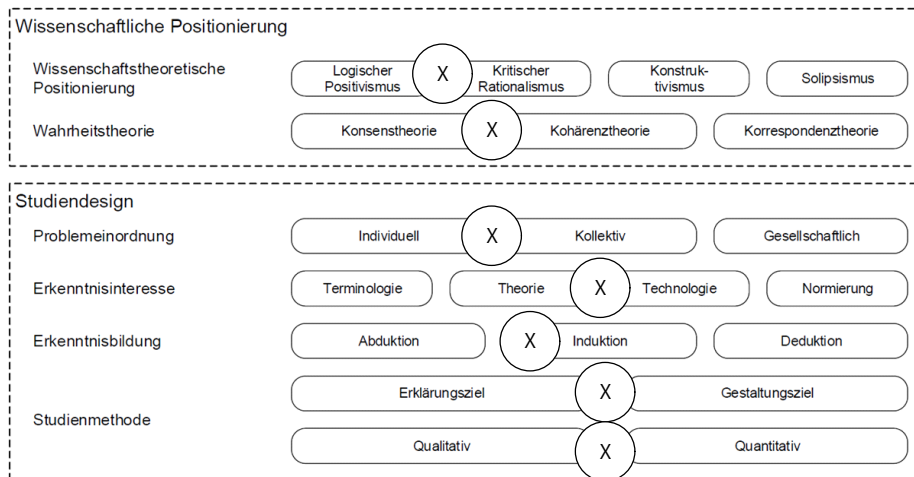


Illustration 1: Positioning regarding scientific classification and thesis design

Para 5: The thesis considers the following applicable rules, interfaces and battery limits as well as "non-goals": ...

- [M1] Die Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) in der aseptischen Herstellung von sterilen Arzneimitteln, wie sie anhand der amerikanischen und europäischen Arzneibücher (USP u. Ph. Eur.) sowie FDA- EU GMP angegeben sind sowie die zum Zeitpunkt der Erstellung aktuellen Empfehlungen der Inspektorate (FDA u. ZLG) und Fachverbände (PDA, ICH, PIC/S).
- [M2] Den Stand der Wissenschaft und Technik gemäß DIN EN ISO u. VDI Richtlinien für Raumlufttechnische Anlagen.
- [M3] Den Handhabungsrichtlinie zum Projektmanagement und -controlling der [.-ING].

M.SC. THESIS VANESSA LIMA COUTO (WS 2019/2020)

INITIAL ABSTRACT: RESEARCH QUESTIONS, SCIENTIFIC POSITIONING, AND THESIS DESIGN

Prepared ...

Idstein / Ts. (Germany), den 10.07.2019

Dipl.-Ing. Ruth Wohlfahrt

Idstein / Ts. (Germany), den 10.07.2019

Vanessa Lima Couto (B.Sc.)

Released ...

Idstein / Ts. (Germany), den 10.07.2019

Dipl.-Ing. Bernd Geis

Attachments

Keine.

Distribution

Original: Structural Organization File (TB2).

Copy: Via e-mail transmittal
Dipl.-Ing. Geis, Dipl.-Ing. Wohlfahrt, Vanessa Lima Couto (B.Sc.).

List of references

- | | |
|--------------------|--|
| [Geis, 2014] | [.-ING] (Hrsg.) ; Hochschule Fresenius Idstein (Veranst.) ; Process [.-ING] (Veranst.): Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering (1. jährliches Hochschulsymposium Eltville 2014). Tagungsmagazin Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering. Frankfurt / Main : [.-ING] Print, 2014. |
| [Daubenfeld, 2016] | Daubenfeld, Thorsten ; Geis, Bernd: Industrie 4.0 als Chance und Herausforderung in der chemischen Industrie. Adhibeo Wissenschaftsblog, 31.05.2016. |
| [Lier, 2015a] | Lier, Stefan ; Wörsdörfer, Dominik ; Grünewald, Marcus: „Wandlungsfähige Produktionskonzepte: Flexibel, Mobil, Dezentral, Modular, Beschleunigt“. In: <i>Chemie Ingenieur Technik</i> 87 (2015), No. 9, S. 1147-1158. |
| [Lier, 2016a] | Lier, Stefan ; Paul, Sarah ; Ferdinand, Dennis ; Grünewald, Marcus: "Modulare Verfahrenstechnik: Apparateentwicklung für wandlungsfähige Produktionssysteme". In: <i>Chemie Ingenieur Technik</i> 88 (2016), No. 10, S. 1444-1454. |