

Bescheidempfänger	Sandoz GmbH
Sitz/Zustelladresse	6250 Kundl, Biochemiestraße 10
Standort	Werk Kundl
Anlage	Bau 201/202
Behörde	Bezirkshauptmannschaft Kufstein
Geschäftszahl	KU-BA-305/191-2021
Bescheiddatum	12.05.2021
Rechtsgrundlage	Gewerbeordnung 1994

Beschreibung:

Das im 1. Obergeschoß zur Herstellung von Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) angewandte Produktionsverfahren, das mit dem Bescheid der BH Kufstein vom 13.10.2020, Zahl: KU-BA-305/182-2020, genehmigt wurde, soll adaptiert werden. Die verfahrensgegenständliche Produktionsanlage, welche sich über Produktionsräume im Erdgeschoß und 1. Obergeschoß erstreckt, dient neben der Herstellung von Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) der Formulierung von mRNA zu Liponanopartikeln (LNP). Als Ausgangsstoff für den verfahrensgegenständlichen Prozess dient Plasmid-DNA (pDNA). Die Plasmide werden entweder aus der Produktionsanlage im EG, welche mit dem Bescheid der BH Kufstein vom 18.10.2019, Zahl: KU-BA-305/169-2019, genehmigt wurde, bezogen oder zugekauft.

Das gegenständliche Produktionsverfahren gliedert sich in folgende Verfahrensschritte:

- Vorbereitung pDNA für mRNA Produktion
- In-Vitro Transkription (IVT)
- Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)
- Ultra-/Diafiltration
- Formulierung zu Liponanopartikeln
- Ultra-/Diafiltration

Abschließend erfolgt die Abfüllung der hergestellten Liponanopartikel. Im bestehenden Kühllager im Erdgeschoß im Bau 202 werden die Wirkstoffe tiefgekühlt gelagert.

Neben wässrigen Pufferlösungen werden die für den Prozess erforderlichen Chemikalien wie Säuren, Laugen sowie die Lösemittel Acetonitril und Ethanol dem jeweiligen Prozessschritt zugeführt (händisch/automatisch).

Die Reinigung von Teilen der verfahrensgegenständlichen Produktionsanlage erfolgt durch Spülung mit Reinstwasser bzw. Natronlauge und Phosphorsäure (CIP – clean in place).

Allgemeines

In den verfahrensgegenständlichen Produktionsräumen werden sowohl im EG als auch im 1.OG jeweils zwei Linien zur Herstellung von mRNA (Produktionslinien DS 3 + 4 im EG, DS 1 + 2 im 1.OG) sowie jeweils eine Linie zur Formulierung der mRNA zu Liponanopartikeln (Produktionslinie DP 2 im EG, DP 1 im 1.OG) betrieben. Dazu wird diverses Produktionsequipment (wie z.B. Filter, Pumpen, Wärmetauscher, Waagen, Mixer, Prozessthermostate, Chromatographieeinheiten/-säulen, Ultra-/Diafiltrationspackages, mobile Produktionsbehälter) installiert und betrieben. Darüber hinaus werden Tischabzüge, Quellenabsaugungen, Sicherheits- und Laminar-Flow-Werkbänke zum Einsatz kommen.

Produktionsbehälter (Inhalt max. 500 L) sowie zugehörige Verbindungselemente (z.B. Schläuche, Leitungen) werden entweder als Single-Use-Equipment aus Kunststoff oder Multi-Use-Equipment aus Edelstahl verwendet. Die Verbindung der einzelnen Anlagenkomponenten erfolgt mittels Schläuchen (Klemmverbindung bzw. Verschweißung) bzw. fest verlegten Rohrleitungen.

Die für die einzelnen Verfahrensschritte erforderlichen Pufferlösungen werden in den verfahrensgegenständlichen Produktionsräumen im EG und 1.OG hergestellt und – teilweise mit Stickstoff überlagert – in Single-Use-Bags bzw. mobilen Edelstahltanks (Inhalt jeweils max. 500 L) bereitgehalten.

Zum Produktschutz erfolgt die Pufferbereitung sowie Teilschritte der mRNA-Formulierung erforderlichenfalls in einer im Produktionsraum zum Einsatz kommenden Reinraum-Werkbank (diese werden im Fortluftbetrieb betrieben).

Mobiles Produktionsequipment wird in definierten Bereichen in den Produktionsräumen unter Berücksichtigung von Verkehrs- und Fluchtwegen bereitgehalten und an geeigneten Stellen in den Räumen eingesetzt. Die im Plan festgelegten Verkehrs- und Fluchtwege werden garantiert.

Die Versorgung der Anlagen mit den im verfahrensgegenständlichen Produktionsbereich notwendigen Medien (z.B. Nutzwasser – WN, Reinstwasser – WRB, Wasser für Injektionszwecke – WFI, Reinstdampf – DBR, Schwarzdampf – SL, Kühlmedium – MKG, Betriebsluft – LB, Steuerluft – LS, Stickstoff – N₂, Natronlauge – NaOH) erfolgt durch Erweiterung bestehender Systeme in den Gebäuden Bau 201 und 202.

Die erforderlichen Einsatz- und Hilfsstoffe (Säuren, Laugen, Ethanol, Acetonitril, diverse Salze etc.) werden in bestehenden und dafür genehmigten Lagerräumen bereitgehalten und entsprechend den Anforderungen der Produktion in den Produktionsbereich transportiert.

Zur Manipulation werden händisch betriebene Flurfördergeräte eingesetzt.

Die Böden in den Produktionsräumen werden flüssigkeitsundurchlässig und medienbeständig ausgeführt. Räume, in denen im Havariefall Flüssigkeiten austreten können, werden mit Bodenabläufen (Rigole/Gullys) ausgestattet. Die Ableitung eventuell austretender Flüssigkeiten erfolgt über die Bodenabläufe und weiter über fest verlegte Rohrleitungen in das bestehende Abwassersystem (WAC).

In den verfahrensgegenständlichen Produktionsbereichen werden, falls notwendig, Montageschienen zur Manipulation (Montage, Demontage, Wartungsarbeiten, ...) von Ausrüstungsteilen und Apparaten

installiert. Diese werden gemäß Arbeitsmittelverordnung nachweislich wiederkehrend geprüft und entsprechend betrieben.

Sicherheitstechnik / Emissionen

- 1.1 Verfahrensgegenständliche Apparate werden entsprechend der DDGV hergestellt und entsprechend der DGÜW-V eingestuft, betrieben und gegebenenfalls überwacht.
- 1.2 Bei den verfahrensgegenständlichen Geräten handelt es sich, sofern dies durch die MSV 2010 gefordert wird, um CE gekennzeichnete Maschinen und Geräte mit EG-Konformitätserklärung.
- 1.3 Kräne und sonstige Einrichtungen zur Lastbeförderung werden nur nach ordnungsgemäßer Abnahmeprüfung genutzt bzw. in Betrieb genommen.
- 1.4 Die Festlegung der Absicherungen der verfahrensgegenständlichen Behälter erfolgt im Zuge der internen Sicherheitsanalysen (HAZOPs). Die Behälter können unter anderem mit Sensoren für Temperatur, Druck und Füllstand sowie mit Füllstandschaltern als Überfüllschutz ausgestattet sein.
- 1.5 Betreffend den Prozess wird eine PRORA (Prozessrisikoanalyse) erstellt. Daraus abgeleitete bzw. erforderliche Maßnahmen werden umgesetzt.
- 1.6 Stahlbauelemente (Podeste, Stiegen, Geländer, ...) werden entsprechend der Darstellung in den beiliegenden Einreichplänen, unter Berücksichtigung der statischen Erfordernisse, installiert.
- 1.7 Bereiche mit Absturzgefahren werden durch entsprechende Einrichtungen abgesichert.
- 1.8 Die Emissionssituation (Schall, Geruch, Abwasser etc.) wird durch die gegenständlichen Änderungen in Anbetracht der vorhandenen, genehmigten Gegebenheiten im Werk Kundl nicht verändert.

2. IPPC

- 2.1 Mit dem Bescheid der BH Kufstein vom 13.10.2020, Zahl: KU-BA-305/182-2020, wurde die Produktionsanlage zur Herstellung von pDNA (pDNA-Aufreinigung) sowie mRNA als IPPC-Anlage gem. Anlage 3 Z 4.5 GewO 1994 eingestuft. Durch die verfahrensgegenständliche Änderung wird die Herstellung von mRNA – insbesondere das angewandte Verfahren – verändert bzw. um die Formulierung der mRNA erweitert.
- 2.2 Zu der auszuführenden Tätigkeit 4.5 der Anlage 3 GewO 1994, wurde im August 2006 das „Reference Document on Best Available Techniques for the Manufacture of Organic Fine Chemicals“ veröffentlicht. Das genannte BVT-Merkblatt beinhaltet Vorgaben zum Stand der Technik für Anlagen zur Herstellung organischer Feinchemikalien. Das bestehende Vergleichsdokument, welches den Einreichunterlagen zum Bescheid der BH Kufstein vom 13.10.2020, Zahl: KU-BA-305/182-2020, beigelegt war und die Ausführung der gegenständlichen IPPC-Anlage im Vergleich zu den besten verfügbaren Techniken des oben angeführten BVT-Merkblattes beschreibt und ebenso die Einhaltung der Vorgaben zum Stand der Technik darlegt, wurde entsprechend der verfahrensgegenständlichen Änderungen angepasst. Dieses Vergleichsdokument liegt den Einreichunterlagen bei.

2.3 Die Änderungen werden im Bericht über den Ausgangszustand von Boden und Grundwasser im Bereich der Betriebsanlage Kundl (Ausgangszustandsbericht Werk Kundl) berücksichtigt und eingearbeitet. Dieser wird der BH Kufstein nachgereicht.

Spruch

Die Bezirkshauptmannschaft Kufstein erteilt der Sandoz GmbH gemäß §§ 81a Z 1 iVm § 74 und 356b Gewerbeordnung 1994 unter Bedachtnahme auf § 93 ArbeitnehmerInnenschutzgesetz die gewerbebehördliche Genehmigung für die oben beschriebene Betriebsanlagenänderung gemäß folgender, einen wesentlichen Bestandteil dieser Genehmigung bildenden Projektunterlagen:

Diese Genehmigung wird unter folgenden Nebenbestimmungen erteilt:

a) Nebenbestimmungen zum Zwecke des Arbeitnehmerschutzes:

1. Die Zuführung von Chemikalien bei größeren Mengen als Handmengen hat – soweit produktionstechnisch möglich – automatisch zu erfolgen.
2. Auch bei mobilen Equipment müssen die Verkehrs- und Fluchtwege (z.B. durch Bodenmarkierungen) dauerhaft sichergestellt werden.
3. Im gesichertem Fluchtbereich darf die Flucht nicht durch Einbauten wie Gerätschaften oder Schaltschränke gefährdet sein.
4. Der Luftwäscher und der Schaltschrank im 1. OG sind brandschutztechnisch vom Stiegenhaus zu trennen.
5. Bei der Inertisierung durch Stickstoff sind Räume, bei den Stickstoffaustritt nicht völlig ausgeschlossen werden kann mit einer akustischen und optischen O₂-Warnung (bei Werten unter 18%) auszustatten.