

O-COM

DAS OPTIMA MAGAZIN

**SCHNELL IN
PRODUKTION
GEHEN**

ABFÜLLLINIEN FÜR COVID-19-IMPfstOFFE IN REKORDZEIT

WETTlauf GEGEN DIE ZEIT

MIT TECHNOLOGIEN IN FÜHRUNG GEHEN



Gerhard Breu
Chairman,
Optima Pharma Division

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die vergangenen Monate haben gezeigt: Mit engen und verlässlichen Partnerschaften lässt sich alles erreichen. In Rekordzeit haben wir für unsere Kunden in aller Welt Abfüllanlagen für führende Covid-19-Impfstoffe realisiert und schnellstmöglich in Betrieb genommen. Das geht nur mit enger Zusammenarbeit und Ihrem Vertrauen. Dafür danke ich Ihnen!

In dieser Ausgabe der o-com lesen Sie, wieso Sie mit Optima einen Vorsprung am Markt haben. Mit unserem CSPE-Prozess und einer Menge Turnkey-Kompetenz bringen wir komplexe Pharma-Anlagen schnellstmöglich in die Produktion. Unser Erfolgskonzept CSPE hat sich bewährt. Mit den gewonnenen, wertvollen Erkenntnissen entwickeln wir mit interessierten Kunden bereits CSPE 2.0. Am Standort Schwäbisch Hall bauen wir zudem ein zweites CSPE-Center.

Die Führung übernehmen kann nur, wer auf führende Technologien setzt. In unseren Erfolgsstorys stellen wir Ihnen ein neues Innovationsprojekt zur Entwicklung von Produktionslösungen für Zelltherapeutika vor, nehmen Sie mit auf eine Reise um den Globus und lassen Sie teilhaben an den spannenden Projekten, die wir weltweit gemeinsam mit unseren Partnern realisiert haben.

Bleiben Sie gesund und zuversichtlich.

Ihr Gerhard Breu

IMPRESSUM

o-com ist der aktuelle Kommunikations-Service der OPTIMA packaging group GmbH

OPTIMA packaging group GmbH
Steinbeisweg 20 | 74523 Schwäbisch Hall | Germany

OPTIMA pharma GmbH
Otto-Hahn-Straße 1 | 74523 Schwäbisch Hall | Germany

Redaktion
Jan Deininger, Felix Henning, Dr. Ulla Reutner

V.i.S.d.P. Hans Bühler



26

Wettlauf gegen die Zeit

Mit Unterstützung von Optima Pharma startet Catalent am Standort Bloomington die Impfstoff-Abfüllung in Rekordzeit. Ein wichtiger Beitrag zur Pandemie-Bekämpfung. Mehr dazu auf den Seiten 26-31.



8

CSPE reloaded

Nach drei Jahren ist es Zeit, Bilanz zu ziehen. Was bringt CSPE und wie können wir es noch besser machen? Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division, gibt einen Ausblick.



12

Innovationsprojekt für Zelltherapeutika

Gemeinsam mit dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und dem Universitätsklinikum Heidelberg entwickelt Optima Pharma eine automatisierte Einheit für die dezentrale Produktion von Zelltherapeutika wie CAR-T-Zellen in Behandlungszentren. Ein Meilenstein in der Pharmaproduktion.

NEWS

6
Unsere Short News
 Alles Wichtige aus der Optima Welt auf einen Blick

STRATEGY

8
CSPE reloaded
 Das Erfolgskonzept wird noch besser

INNOVATION

12
Innovationsprojekt für Zelltherapeutika
 Eine Entwicklungspartnerschaft für die Arzneimittel der Zukunft

18
Whitepaper: Impfstoffabfüllung
 Thermo Fisher, Corning und Optima steigern Output um 70 Prozent

22
Der neue INTISO
 Smarte Isolator-Technologie für aseptische Prozesse

INSIGHTS

FLEXIBILITY
26
Catalent gegen Covid
 Dank CSPE und Turnkey-Kompetenz schneller zu sicheren Impfstoffen

32
Leuchtturmprojekt für Strategie BIO-S
 Maximale Flexibilität für hochaktive onkologische Arzneimittel

38
Peptide gefriertrocknen bei Bachem
 Flexible Gefriertrocknungsprozesse

42
Technologietransfer für Diagnostika in China
 Diffizile Diagnostikprodukte verarbeitet bioMérieux mit bewährten Methoden



46
Internationales Teamwork für USV India
 Die Erfahrung zählt

52
CDMO-Angebot hochwertig ergänzt
 Um maximale Produktausbeute geht es im Projekt mit Biovian



58
Digitale Features für mehr Sicherheit
 Zukunftsweisende Technologien im Einsatz

NEWS



Innovationskraft im Branchenvergleich

Vermutlich noch nie stand die pharmazeutische Industrie so sehr im Fokus der Öffentlichkeit wie aktuell während der Covid-19-Pandemie. Die schnelle Entwicklung mehrerer Impfstoffe in extrem kurzer Zeit wirft ein positives Licht auf die Innovationskraft der Branche. Dass diesen Innovationen auch unter Nicht-Pandemie-Bedingungen intensive Entwicklungsarbeit vorausgeht, zeigt sich in einer Studie des Verbands „Die forschenden Arzneimittelhersteller“ (VFA, Deutschland) für das Jahr 2018. Die (forschenden) pharmazeutischen Unternehmen befinden sich mit Abstand an der Spitze im Vergleich mit den wichtigsten Branchen in Deutschland. In Zahlen ausgedrückt: In den Unternehmen des Verbands arbeiten 25 Prozent des Personals in der Forschung und Entwicklung (F&E) bzw. 17 Prozent des Umsatzes fließen in diesen Bereich. Auf Platz Zwei liegt der Luft- und Raumfahrtsektor. Hier sind es 15 Prozent des Personals bzw. acht Prozent des Umsatzes, die für F&E eingesetzt werden. Die Automobilbranche folgt auf Rang Drei mit nahezu identischen Werten. Auf globaler Ebene liegen die Ausgaben der pharmazeutischen Industrie sogar noch höher: Einer Studie* zufolge waren es hier 23 Prozent des Umsatzes, die von der pharmazeutischen Industrie in Forschungs- und Entwicklungsprojekte (ohne Generika) reinvestiert wurden. (*EvaluatePharma®, „World Preview 2018, Outlook to 2024“)

Klimafreundlicher kühlen

Die Nachhaltigkeitsstrategie von Optima nimmt weiter Gestalt an. Auch im Pharmabereich lässt sich nachhaltiger produzieren. Viele Prozesse in der pharmazeutischen Industrie befinden sich aufgrund politischer Reglementierungen bezüglich des Klimawandels im Umbruch. Besonders betroffen ist die Kälteerzeugung, da herkömmliche Technologien immer weiter eingeschränkt werden. Bei Anlagen mit Lebenszeiten von über 30 Jahren stehen die Zukunftssicherheit und die Qualität der Anlagen im Fokus. Gefriertrocknungsanlagen sind auf stabile und verfügbare Kältemittel angewiesen. Unser Anspruch ist es, bei Sicherheit und Anlagenleistung keine Kompromisse einzugehen und Gefriertrocknungsprozesse so umweltverträglich wie möglich zu gestalten. Klimaschädliche Kältemittel in Gefriertrocknungsanlagen will Optima bis 2030 um 79 Prozent reduzieren. Deshalb setzt Optima bei Gefriertrocknungsanlagen bereits seit einiger Zeit erfolgreich Kältemittel mit relativ niedrigem Treibhauspotenzial ein und bietet Lösungen mit natürlichen Kältemitteln und Stickstoffkühlung an.



OPTIMA weiter auf Wachstumskurs

Trotz der anhaltenden Herausforderungen durch die Covid-19-Pandemie kann Optima auf ein erfolgreiches Geschäftsjahr 2020 zurückblicken. „Wir sind weiterhin auf Wachstumskurs und haben einen hohen Auftragsbestand“, berichtet Hans Bühler, geschäftsführender Gesellschafter der Optima Unternehmensgruppe. Der konsolidierte Umsatz lag bei über 420 Millionen Euro. Der Exportanteil beträgt weiterhin mehr als 85 Prozent. Über 2.650 Mitarbeiter sind weltweit für Optima tätig. Davon sind über 2.300 in Deutschland und mehr als 1.850 in Schwäbisch Hall beschäftigt. Mit mehr als 190 Auszubildenden und Studierenden im Unternehmen bildet Optima auch während der Pandemie überdurchschnittlich viele junge Menschen aus. „Dank der erfreulichen Geschäftslage bieten wir unseren Auszubildenden und Studierenden eine gute Zukunft, unseren Mitarbeitern sichere und spannende Arbeitsplätze und sind weltweit auf der Suche nach kompetenten Fachkräften, um weiter wachsen zu können“, so Bühler.



Digitale Kommunikationsformate wie Kunden-Webinare (auf dem Bild zu sehen), virtuelle Werksführungen und Factory Acceptance Tests ermöglichen es Optima, auch während der Pandemie erfolgreich in Kontakt zu bleiben.



Neuer Geschäftsführer bei der OPTIMA packaging group: Dr. Stefan König

Seit dem 1. März 2021 ist Dr. Stefan König Geschäftsführer bei der OPTIMA packaging group GmbH. Gemeinsam mit Hans Bühler (geschäftsführender Gesellschafter), Gerhard Breu (Chairman, Optima Pharma Division) sowie Jan Glass (CFO) verantwortet König die weitere Entwicklung der Unternehmensgruppe. Der Schwerpunkt liegt dabei auf dem Bereich Produkte und Märkte. Vor seinem Wechsel zu Optima war der 55-jährige promovierte Maschinenbauingenieur über 20 Jahre lang in leitenden Managementpositionen tätig, zuletzt als CEO bei Bosch Verpackungstechnik (heute Syntegon Technology).

Ressourcen schonen in der Pharmaproduktion

Wasser ist ein kostbares und begrenztes Gut, insbesondere in seiner reinen Form. Für das Reinigen von Vials wird hochsteriles Wasser (WFI) eingesetzt. Die Herstellung von WFI ist aufwendig und teuer. Die Reduktion des Wasserverbrauchs ist für uns und unsere Kunden ein wichtiger Punkt. Langfristige Wassereinsparung reduziert Kosten und schont die Umwelt. Optima verfolgt mehrere Ansätze, um den Wasserverbrauch an den Waschmaschinen in Abfülllinien zu senken. Ein neuer Ansatz verfolgt etwa die Steigerung der hydromechanischen Reinigungswirkung von Wasser. Neue Energie in Form von zusätzlicher Druckluft wird in das System gebracht. Reale Versuche zeigten, dass der Wasserverbrauch um bis zu 45 Prozent gegenüber der herkömmlichen Variante gesenkt werden konnte. Auf einer Website sind alle Informationen zum Thema Nachhaltigkeit bei Optima zusammengefasst.



Mehr zum Thema: www.optima-packaging.com/sustainability



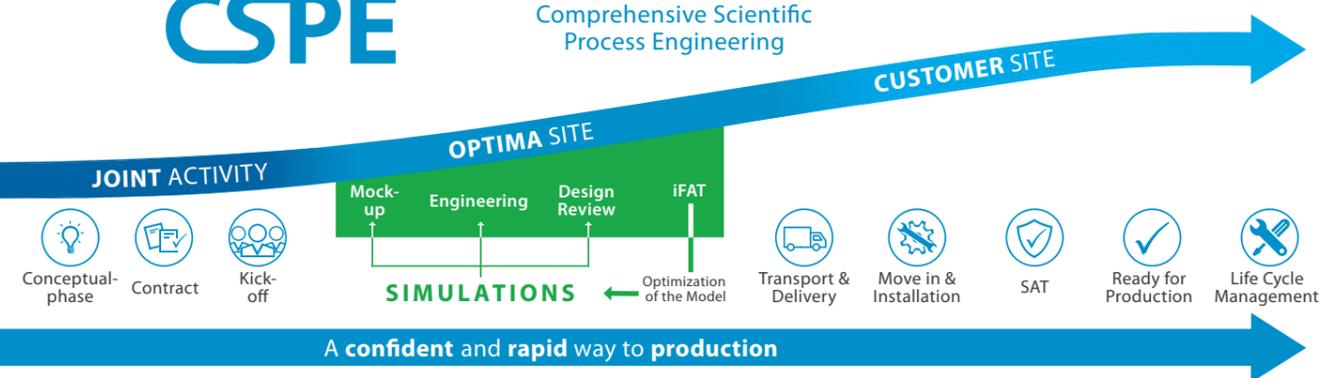
Das CSPE-Center in Schwäbisch Hall wird Ende 2021 durch eine weitere Halle ergänzt, in der ebenfalls integrierte FATs von Turnkey-Pharmalinen vorgenommen werden können.

CSPE ÜBERZEUGT IM PRAXISTEST

CSPE verkürzt die Zeitspanne von der Anlagenkonzeption bis zum Produktionsstart. Nach zahlreichen Turnkey-Projekten, bei denen der Turbo-Booster eingesetzt wurde, zieht Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division, Bilanz. Und er gibt einen Ausblick, wie CSPE künftig noch wirkungsvoller werden soll.

CSPE

Comprehensive Scientific Process Engineering



„Im Rahmen von CSPE 2.0 werden wir den Integrationsgrad der Pharmalinen noch weiter erhöhen.“

Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division

CSPE ist mehr als beschleunigtes Engineering. Risikoanalysen bereits vor Designstart gehören ebenso dazu wie die Nutzung der Potenziale des Digital Engineerings im Life Cycle Management.

„Comprehensive Scientific Process Engineering“ – ein wenig sperrig und komplex klingt er, der Begriff, der bei Optima Pharma 2018 geprägt wurde. Die Idee dahinter ist nicht minder komplex. Durch ein umfassendes, wissenschaftlich basiertes Konzept sollten große Turnkey-Anlagenbauprojekte nachhaltig beschleunigt und die damit verbundenen Risiken minimiert werden. Ist das gelungen?

Vakzin-Abfüllung ohne Zeitverlust

Viele Kunden, die seitdem von CSPE profitiert haben, meinen: ja, unbedingt. Darunter sind auch zwei Lohnhersteller, die zu Jahresbeginn 2021 bereits mehrere neue Anlagen für die Abfüllung von Covid-19-Impfstoffen in Betrieb nehmen konnten. Der Startschuss für die Entwicklung dieser Linien fiel, als gerade der erste Lockdown ganz Europa lähmte und die Impfstoffentwicklung noch in den Kinderschuhen steckte, also im Frühling 2020. Drei Fülllinien, die für andere Produkte vorgesehen waren, wurden in Windeseile umgeplant. In kürzester Zeit konnten sie ausgeliefert werden. Drei weitere Abfüllanlagen entstehen derzeit – und wieder soll CSPE dafür sorgen, dass die Phase bis zum Produktionsstart deutlich beschleunigt wird.

Optima Pharma hat das CSPE-Konzept entwickelt, um alles dafür zu tun, die Time-to-Market für Produkte seiner Kunden zu verkürzen. Als Gesamtsystemanbieter wickelt Optima dazu einen deutlich höheren Anteil der Leistungen bei der Erstellung komplexer Pharmaanlagen im eigenen Haus ab. So reduziert sich der Zeitaufwand zwischen Installations- und Produktionsstart beim Kunden vor Ort überproportional.

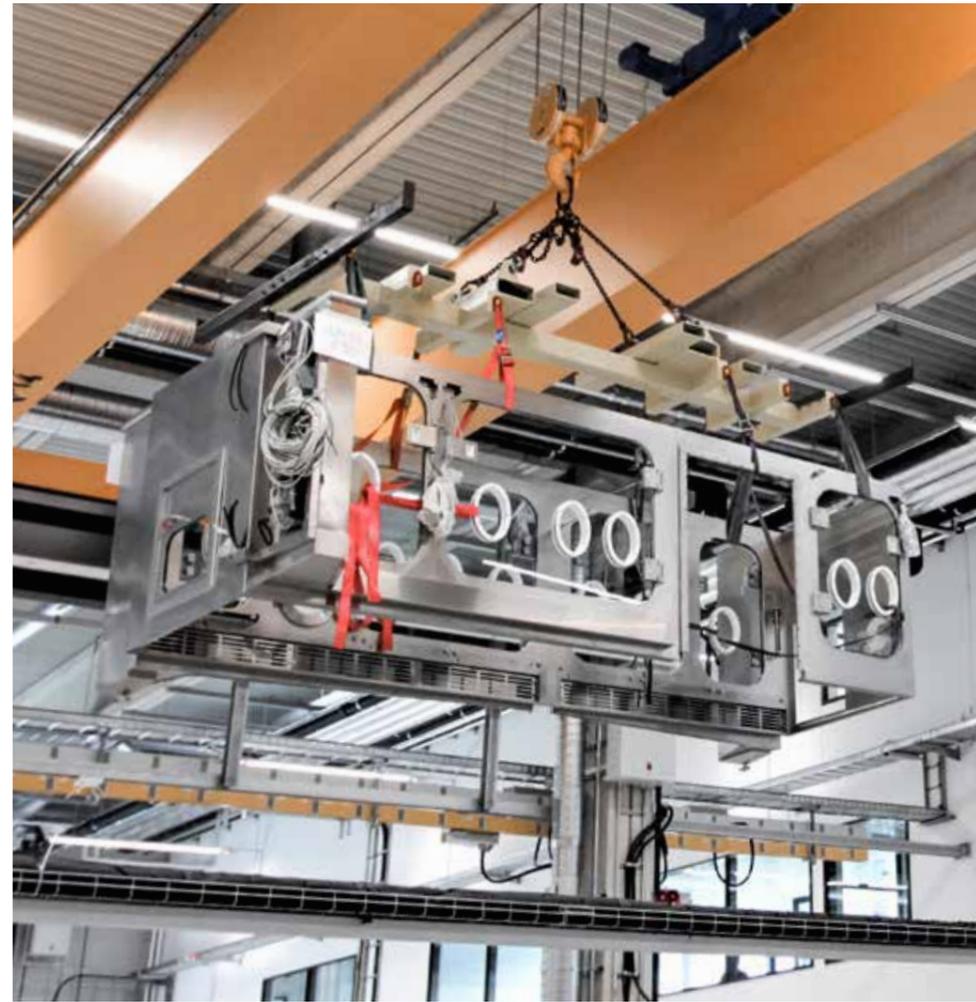
Simulation und Virtual Reality als Beschleuniger

Schon die Risikoanalyse vor dem eigentlichen Projektstart wird durch CSPE geprägt. Die Konsequenz, mit der alle Fachabteilungen mögliche Hürden identifizieren, ist beispielhaft. Sie ziehen dazu die Abläufe ähnlicher, vergangener Projekte heran. Jeder Arbeitsschritt, der früher einmal zum Zeiträuber wurde, wird nun optimiert. So wird die Basis für den reibungslosen Ablauf des aktuellen Projekts gelegt. In der Designphase setzen die Entwickler auf Digital Engineering – und das äußerst systematisch. Methodiken wie Strömungssimulation (CFD) und Festigkeitsberechnungen gehören zwar bereits seit etlichen Jahren zum



Die Modellierung von Anlagenteilen im Rahmen des Digital Engineering erlaubt es, Fehler in einer frühen Engineering-Phase zu eliminieren.

Fast wie in der späteren Produktion werden die Anlagen über die Medienrinnen im CSPE-Center mit Reinstwasser, Dampf, Kühlmittel etc. versorgt.



Zur aseptischen Abfüllung hochwertiger Pharmazeutika liefert Optima Pharma alles aus einer Hand. Das CSPE-Verfahren minimiert dabei die Risiken großer Anlagenbauprojekte. Kurze Lieferzeiten reduzieren die Time-to-Market neuer Pharma-produkte.

Die Montagehalle des ersten CSPE-Centers mit zwölf Metern Höhe und 3.600 Quadratmetern Fläche ist bereits nahezu ausgelastet.

Instrumentarium der Ingenieure. Im Rahmen von CSPE bekommen sie einen noch höheren Stellenwert, und zwar während des gesamten Lebenszyklus einer Anlage. Ändert der Kunde beispielsweise später bestimmte Prozessbedingungen, kann Optima Pharma virtuell „nachbessern“. Etwaige Probleme, die aus der Änderung resultieren könnten, lassen sich so voraussehen.

Simulation und Digital Engineering unterstützen auch die Planung des Sterilisationsprozesses. Bei Optima findet bereits die Zyklusentwicklung statt. Mit Hilfe der Simulation wird die Verteilung von VHP (Vapour Hydrogen Peroxide) im Isolator optimiert. Zielsicher werden geeignete Positionen für die Bioindikatoren bei der Pre-Zyklusentwicklung bestimmt. In der späteren Performance Qualification kann das Simulationsergebnis als Nachweis eines sicheren Dekontaminationsprozesses herangezogen werden.

Aus dem Digital Engineering resultiert zudem ein virtueller Vorab-Mock-up. Konstrukteure und künftige Bediener erleben mit seiner Hilfe die Anlage in Virtual Reality. Schon vor dem Bau des Holz-Mock-ups können sie sich ein Bild von der Zugänglichkeit machen und etliche Verbesserungsvorschläge einbringen. Das Holz-Mock-up wird allerdings nach wie vor benötigt, unter anderem um die Handhabung schwerer oder besonders sensibler Bauteile zu testen. Der virtuelle Mock-up ist gleich doppelt nutzbar. Denn auch für Schulungszwecke leistet er gute Dienste.

Zweites CSPE-Center für Komplettanlagen

Äußerst hilfreich ist auch das Angebot, einen iFAT (integrierter Factory Acceptance Test) für Turnkey-Anlagen aus Füll- und Verschleißmaschinen, Isolatoren und Gefriertrockner durchzuführen. Dafür hat Optima Pharma 2019 das

CSPE-Center mit 4.600 Quadratmeter Fläche in Betrieb genommen. Es bietet ausreichend Platz für die großen Turnkey-Linien. Sie lassen sich hier – fast genauso wie in der späteren Produktion – real betreiben. Im Boden verlaufen Medienrinnen, an die alle Anlagenteile schnell angeschlossen werden können. So wird die fertiggestellte Pharmalinie für den integrierten Factory Acceptance Test (iFAT) mit Prozesswärme bzw. -kälte, vollentsalztes Wasser und Druckluft versorgt. Die durchgeführten Tests im CSPE-Center sorgen dafür, dass sowohl die spätere Installation als auch der Site Acceptance Test (SAT) beim Kunden deutlich schneller verlaufen.

Inzwischen ist das CSPE-Center vollständig ausgelastet – und das nächste im Bau. Es ist sogar um 25 Prozent größer ausgelegt als das erste. Ende 2021 soll es bereits fertiggestellt sein. Denn das CSPE-Konzept inklusive Pre-Zyklusentwicklung und iFAT überzeugt die Kunden von Optima rundum. Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division, freut sich über ihr sehr positives Feedback – und über

weiteren Input. Verbesserungsvorschläge schlagen sich bereits nieder. Breu kündigt an: „Im Rahmen von CSPE 2.0 soll der Integrationsgrad künftig noch höher werden. Arbeiten, die bislang typischerweise auf der Baustelle des Kunden stattfanden, werden wir in noch größerem Umfang bereits in einem unserer CSPE-Center leisten.“

CSPE greift – und wird künftig noch besser

Die Projekterfahrungen zeigen: CSPE ist erfolgreich. Die wissenschaftlich untermauerte, umfassende Herangehensweise im Engineering beschleunigt die Umsetzung von Turnkey-Projekten. Ohnehin profitieren die Kunden, die Komplettanlagen ordern, von weniger „Reibungsverlusten“, da etwaige Schnittstellenprobleme bereits beim Lieferanten behoben werden. So hält CSPE, was es verspricht: Die Anlage ist in Bestzeit „ready for production“.



AUTOMATISIEREN HILFT HEILEN

Personalisierte Tumorbehandlung ist teuer. Das gilt beispielsweise für individuelle Krebs-Therapien auf Basis von genmodifizierten T-Zellen. Sie werden derzeit manuell oder maximal teilautomatisiert hergestellt. Im Rahmen des Projekts „ProCell for Patient“ entwickeln nun zwei Kliniken zusammen mit Optima Pharma eine automatisierte Einheit für die dezentrale Produktion in Behandlungszentren. Diese soll den Zeit- und Kostenaufwand deutlich reduzieren.

Über 430.000 Menschen erhalten jährlich die Diagnose Leukämie. Weitere 500.000 erkranken an Non-Hodgkin-Lymphomen. Darunter sind Formen, bei denen Chemotherapie und Stammzellspende versagen. „Rund ein Viertel dieser vortherapierten Patienten können von CAR-T-Zellen profitieren“, sagt Prof. Dr. med. Michael Schmitt, der als Koryphäe für zelluläre Immuntherapie gilt. Er leitet die GMP Core Facility am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD). Dort werden T-Zellen gentechnisch verändert. „Wir modifizieren die Zellen so, dass sie anschließend als sogenannte Killerzellen Krebszellen angreifen können“, erläutert Prof. Schmitt.

Die Zellen erhalten dazu ein „Greifärmchen“, durch das sie die Krebszellen erkennen können. Dabei handelt es sich um einen sogenannten chimären Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR). Die genetische Information für den CAR wird mithilfe viraler Gentransfervektoren ex vivo (außerhalb des Körpers) auf die T-Zellen des Patienten übertragen. Die CAR-T-Zellen erhält der Patient zurück. In ihm vermehren sie sich weiter und bekämpfen die Krebszellen.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Bislang werden CAR-T-Zelltherapeutika industriell an wenigen Standorten weltweit mit hohem Aufwand produziert.
- Durch das Projekt ProCell for Patient wollen das Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (RBK), die Uniklinik Heidelberg und Optima Pharma eine dezentrale, automatisierte Herstellung von CAR-T-Zellen künftig direkt in Behandlungszentren ermöglichen.
- Der Prototyp des ersten Produktionssystems soll im Sommer 2022 am RBK installiert werden. Nach Testung und klinischen Studien ist der Rollout auf weitere Behandlungszentren sowie industrielle Lohnfertiger angedacht.
- Die Kosten für Zell- und Gentherapien könnten dadurch deutlich gesenkt werden.

PROCELL

Zentralisierte Herstellung bremst den Fortschritt

Weltweit wurden seit 2017 bereits fünf CAR-T-Zellprodukte zugelassen: Kymriah (Novartis), Yescarta und Tecartus (Kite/Gilead) sowie erst kürzlich Breyanzi (BMS) und Abecma (bluebird bio & BMS). Rund 1.200 weitere Zell- und Gentherapien befinden sich in der klinischen Pipeline. Mehrere tausend Patienten könnten jährlich von dieser Behandlung profitieren. Doch die aufwendige industrielle Herstellung der CAR-T-Zellen läuft derzeit weltweit an wenigen Standorten der Pharmaindustrie oder bei sogenannten CDMOs (Contract Development and Manufacturing Organisations, Vertragshersteller und -entwickler) ab. Die damit verbundene Logistik und die größtenteils manuelle Herstellung in Reinräumen der Klasse B oder A verursachen hohe Kosten. Inzwischen besitzen bereits viele Universitätskliniken das Know-how in der Herstellung von CAR-T-Zelltherapeutika, allerdings sind hier die Herstellprozesse aus der Forschung abgeleitet und daher sehr individuell und manuell. Eine standardisierte und automatisierte Herstellung an diesen Kliniken würde zu einer deutlichen Verbesserung der Patientenversorgung führen.

Prof. Schmitts GMP-Labor hält seit September 2018 eine Herstellungserlaubnis für CAR-T-Zellen. Sein Team kennt den manuellen Herstellprozess, aber auch sämtliche damit verbundene Regularien, Aufwände und Kosten im Detail. Kommerzielle CAR-T-Zell-Produkte kosten rund 300.000



Im GMP-Labor der Universität Heidelberg werden CAR-T-Zelltherapeutika derzeit manuell hergestellt. Dies ist äußerst personalintensiv und muss zudem in Reinraumumgebung der höchsten Klassen A oder B ablaufen. (Bildquelle: Universitätsklinikum Heidelberg)

Euro. Riesige Kosten, deren Reduktion von Versorgungsträgern dringend gefordert wird. Denn bei steigenden Patientenzahlen wäre das Gesundheitssystem andernfalls wohl schnell überfordert. Die dezentrale automatisierte Herstellung von CAR-T-Zellen kann hier einen wichtigen Beitrag zur Kostendämpfung leisten.

Es verwundert nicht, dass das UKHD der Wunschpartner für die strategische Partnerschaft des Robert-Bosch-Krankenhauses (RBK) Stuttgart und des Technologie- und Systemanbieters Optima Pharma war, als diese über die Entwicklung einer automatisierten Produktionseinheit für CAR-T-Zellprodukte nachdachten. Optima Pharma hatte bereits im Rahmen eines Vorgängerprojekts mit der Charité Berlin erste Schritte in Richtung einer geeigneten Produktionsplattform getan.

„Die Automatisierung der CAR-T-Zelltherapeutika-Produktion ist längst überfällig. Nicht nur aus Kosten- und Qualitätsgründen. Sie wird künftig den Innovationsprozess erleichtern.“

Prof. Dr. Walter E. Aulitzky, Chefarzt der Abteilung Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart (Bildquelle: Robert-Bosch-Krankenhaus/Fotostudio M42)

Das RBK bzw. seine Forschungseinheit, die Robert Bosch Gesellschaft für medizinische Forschung, hat die Leitung des Projekts übernommen. Prof. Dr. Walter E. Aulitzky, Chefarzt der Abteilung Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin am RBK, ist begeistert von den Möglichkeiten der CAR-T-Zelltherapie. Doch wenn er an die bisherigen Wege zur Herstellung denkt, wird er leidenschaftlich: „Bei einem derartig komplexen Prozess mit Hunderten von Schritten kann es doch eigentlich nicht sein, dass Medizinisch-technische Assistenten im Vier-Augen-Prinzip Töpfchen füllen. Die Automatisierung ist längst überfällig. Nicht nur aus Kostengründen. Es ist auch ein Qualitätsfaktor. Außerdem wird sie künftig den Innovationsprozess fördern. Denn Kliniken, die dezentral an der Herstellung beteiligt sind, können auch an der Optimierung oder Entwicklung neuer Zelltherapien mitwirken.“

In GMP-Räumlichkeiten am RBK sollte die erste, prototypische vollautomatische Anlage zur CAR-T-Zelltherapeutika-Produktion mit Technik von Optima Pharma entstehen. Was noch fehlte, war die spezielle Kompetenz zur Herstellung von CAR-T-Zellprodukten. „Uns war schnell klar, dass wir das Universitätsklinikum Heidelberg als professionellen Hersteller und Prof. Schmitt als sachkundige Person, die den Prozess aus dem Effeff kennt, gewinnen mussten“, erinnert sich Prof. Aulitzky. Dies fiel nicht schwer, denn auch Prof. Schmitt rechnet mit deutlichen Verbesserungen

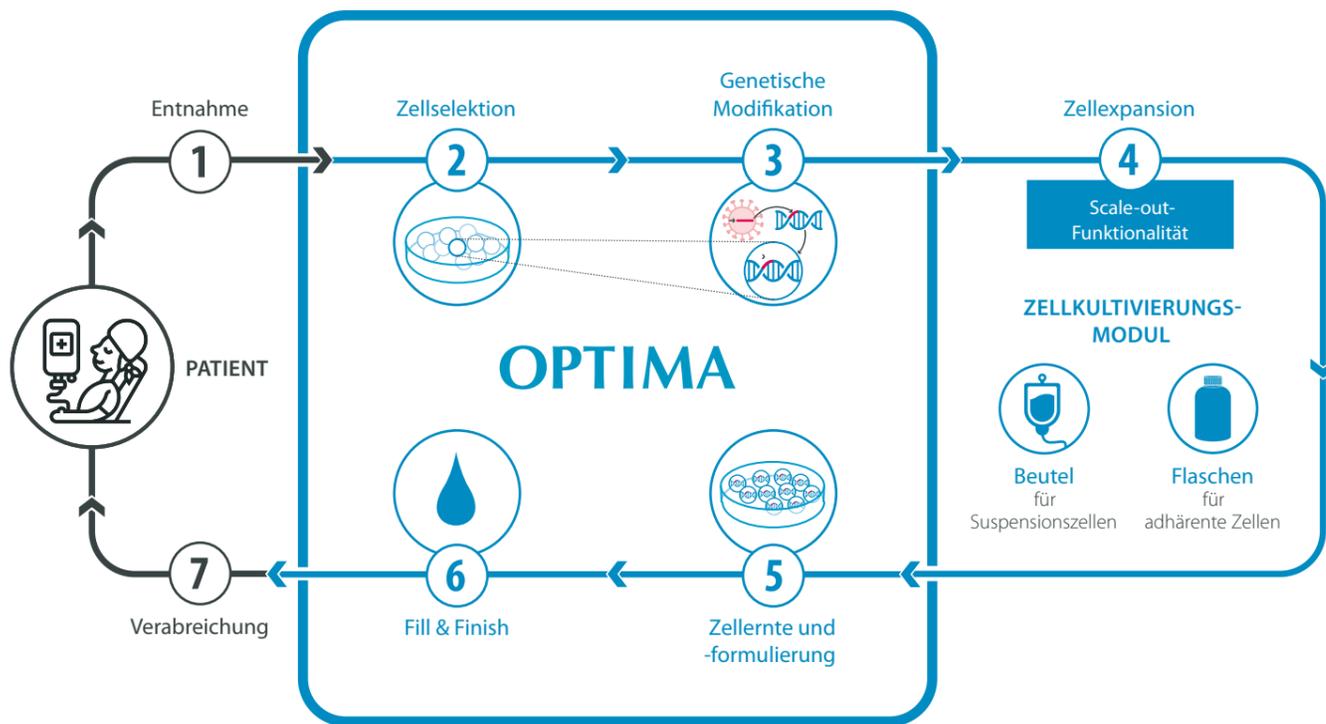
durch die Automatisierung: „Der Arbeitsaufwand wird sich wohl um mindestens 50 Prozent reduzieren lassen. Ein automatisierter Prozess kann zudem auch außerhalb der Regelarbeitszeit laufen.“

„ProCell for Patient“ im Zentrum eines künftigen Referenzzentrums

Im Oktober 2020 startete das Projekt „ProCell for Patient“, gefördert durch das Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Wohnungsbau Baden-Württemberg im Rahmen der Initiative Forum Gesundheitsstandort Baden-Württemberg. Vonseiten Optima Pharma wird es von Dr. Andrea Traube, die den Bereich Market Development mit Schwerpunkt Systemlösungen für Zell- und Gentherapeutika bei Optima Pharma leitet, begleitet. „Die ersten Schritte, die detaillierte Prozessanalyse des CAR-T-Prozesses in Heidelberg und die Erstellung der User Requirement Specification (URS), sind gemeistert“, sagt Dr. Traube. Ihre Kompetenz bei der Automatisierung von Zellkulturprozessen soll laut Prof. Aulitzky sicherstellen, „dass wir den händischen Prozess nicht nur 1:1 abbilden, sondern auch mögliche Prozessanpassungen durchführen, um die vollen Potenziale der Automatisierung zur Optimierung des Herstellprozesses zu nutzen.“ Hier habe Optima eine einzigartige Kompetenz.

Mit Unterstützung der Landesregierung Baden-Württemberg entwickeln Akteure aus der Gesundheitswirtschaft Maßnahmen, die das Land als Gesundheitsstandort auf ein höchstmögliches Niveau bringen sollen.





„Der Arbeitsaufwand, also die Stundenzahl, die qualifiziertes Personal heute mit der Herstellung von CAR-T-Zellen beschäftigt ist, wird sich mit Hilfe der ProCell-for-Patient-Anlage wohl um mindestens 50 Prozent reduzieren lassen.“

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Schmitt, MHBA,
 Siebeneicher-Professor für Zelluläre Immuntherapie, Leiter der GMP Core Facility,
 Sachkundige Person gem. §14 AMG, Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg
 (Bildquelle: Universitätsklinikum Heidelberg)

Das Stuttgart-Heidelerger ProCell-for-Patient-Modell sieht vor, dass wesentliche Schritte (blau) der Herstellung von Zelltherapeutika vollautomatisch in einem Isolator ablaufen. Der Prototyp wird im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart installiert.

Der Prozess umfasst sechs Hauptschritte: Zellselektion, Zellaktivierung, genetische Modifikation zu CAR-T-Zellen, Zellvermehrung, Zellernte und Formulierung sowie Fill & Finish. Dank der Isolatortechnik von Optima soll die Anlage nicht – wie im Heidelberger GMP-Labor – in der höchsten Reinraumklasse stehen, sondern in Reinräumen der Klasse C oder D. Erste Hürden wurden bereits bei der URS-Erstellung genommen. Prof. Schmitt erinnert sich: „Es erforderte für uns ein neues Denken, den händischen Prozess in das Format der Kybernetik zu übersetzen.“ Bestimmte Prozessschritte erwiesen sich dabei als besonders herausfordernd: etwa das Einschleusen von biologischem Material. Denn die Isolatortechnik erfordert eine Begasung durch Wasserstoffperoxid, das jedoch schädlich für das ungeschützte Zellmaterial sein kann.

Betriebskonzept zur Integration in Klinikabläufe

Nun sind Optima und RBK in der Pflicht. Während die Experten bei Optima Pharma die Entwicklung der Funktionsmodule angehen, beschäftigt sich das RBK mit dem

Betriebskonzept und der Erarbeitung eines Konzepts für eine klinische Studie, in deren Rahmen die Anlage ihre Eignung für die dezentrale CAR-T-Zellproduktion unter Beweis stellen soll.

Im zweiten Quartal 2021 wurde damit begonnen, erste Funktionsmodule aufzubauen und zu testen. So wird frühzeitig sichergestellt, dass die lebenden Zellen nicht geschädigt werden, etwa durch zu große Scherkräfte. Der Testbetrieb am RBK wird im Sommer 2022 starten. Auch dann werden die UKHD-Experten noch eine wichtige Rolle spielen, um bei jeder kleinsten Abweichung geeignete Anpassungen vorzunehmen. Am Ende soll schließlich ein sicheres Produkt stehen, das der Patient als Infusion erhält.

Einsatz möglich in Kliniken und Industrie

Arbeitet das ProCell-for-Patient-Modell erfolgreich, ist beabsichtigt, den Prototypen in ein marktfähiges Produkt zu überführen. Dr. Andrea Traube erläutert: „Die Anlage kann künftig nicht nur in weiteren Tumor-Behandlungszentren, sondern auch in der Pharmaindustrie zum Einsatz

kommen.“ Dank des modularen Aufbaus rechnen die Projektpartner damit, dass die Produktionsplattform zur Herstellung weiterer Zell- und Gentherapeutika genutzt werden kann. Diese bergen großes Potenzial. Bis 2025 rechnen die EU- und US-Zulassungsbehörden mit zehn bis 20 neuen Produkten pro Jahr.

So könnten langfristig zahlreiche Kliniken und ihre Patienten vom Projekt ProCell for Patient profitieren. Allen voran das RBK. Prof. Aulitzky rechnet mit drei bis sechs Monaten nach Ablauf des Projekts, um die Herstellerlaubnis zu erlangen. Von dieser würde auch die Uniklinik Heidelberg partizipieren, die zunächst vom RBK mitversorgt würde.

Mittelfristig will Prof. Schmitt jedoch zu den ersten für einen Rollout der Technologie gehören: „Wir möchten mehrere robotisierte Produktionsisolatoren in einer Werkhalle aufstellen.“ Weitere Kliniken sind ebenfalls interessiert. So wird der Standort Baden-Württemberg von einer Technologieführerschaft bei der dezentralen Produktion von personalisierten Zell- und Gentherapeutika profitieren und dazu beitragen, die Akzeptanz bei Gesundheitsträgern und Aufsichtsbehörden zu gewinnen. Patienten würden somit künftig schneller mit einer Therapie versorgt werden, die ihnen auch dann eine erfolgreiche Behandlung verspricht, wenn alle anderen Möglichkeiten versagt haben. ●



AUTOREN

Tobias Dombrowski¹
 Jan Deininger²
 Matthew Hall³
 Stephen Closs⁴
 Luca Andretta⁵

VOLLGAS FÜR DIE IMPFSTOFFABFÜLLUNG

Im Frühjahr 2020 begann die Pharmaindustrie, an der Entwicklung von Impfstoffen gegen Covid-19 zu arbeiten. Thermo Fisher Scientific erweiterte daraufhin seine Auftragsentwicklung und -fertigung, um die Produktion von Therapieprodukten und Impfstoffen zu unterstützen. Von Zulieferern wie Optima wurde verlangt, neue Fülllinien mit Isolatoren bereitzustellen. Nun besteht die Möglichkeit, die Abfüllkapazitäten innerhalb kurzer Zeit weiter zu erhöhen. Im Mittelpunkt stehen dabei neue, sehr schnelle Abfüllanlagen von Optima mit technologisch neuen Vials von Corning. Vertreter der beteiligten Unternehmen haben dazu eine sorgfältige Untersuchung durchgeführt.



Seit dem Ausbruch der Pandemie hat Optima Pharma alles unternommen, um bestehende Abfüllanlagen für Impfstoffe anzupassen und neue Anlagen zu bauen. Und zwar so schnell wie möglich. „Unsere Mitarbeiter sind weltweit extrem gefordert und liefern Höchstleistungen“, so Jürgen Rothbauer, Managing Director der OPTIMA pharma GmbH. Ein Beispiel für eine erfolgreiche Zusammenarbeit in der Pandemie ist die Kooperation mit Thermo Fisher (Hauptsitz in Waltham, Massachusetts, USA).

◀ **Abbildung 1: Der Impfstoff wird mehrstellig in die Vials dosiert.**
 (Optima)



Dessen Geschäftsbereich Pharma Services bietet Entwicklungs- und Herstellungsleistungen auf Auftragsbasis. Dazu gehört die sterile Abfüllung von Covid-19-Impfstoffen und anderen wichtigen Medikamenten für Pharmaunternehmen weltweit. Optima verfügt über das technologische Know-how und die Ressourcen für die End-to-end-Entwicklung und Herstellung von Wirkstoffen und Arzneimitteln. Als strategischer Partner hilft Optima deshalb, die Abfüllkapazitäten für Impfstoffe an mehreren Standorten von Thermo Fisher so schnell wie möglich zu erhöhen.

In Rekordzeit von der Anlagelieferung zum Produktionsstart

Optima Pharma scheut keine Anstrengungen, um die Lieferzeiten so kurz wie möglich zu halten: „Der Ausbau der weltweiten Impfstoffabfüllung rettet Leben. Wir haben deshalb alle Hebel in Bewegung gesetzt, um die Fertigstellung und Lieferung der Abfülllinien für Thermo Fisher zu beschleunigen“, erklärt Rothbauer. Neben dem großen Engagement der Mitarbeiter trug ein ganzes Maßnahmenbündel zu den extrem schnellen Produktionsstarts bei. Dazu zählen das CSPE-Verfahren (Comprehensive Scientific Process Engineering), die schnelle Anpassung bereits im Bau befindlicher Anlagen sowie die gleichzeitige Entwicklung von Impfstoffen und Abfüllanlagen. Die Nutzung digitaler Methoden und Werkzeuge im Rahmen des CSPE-Verfahrens hat viel Zeit gespart. Von Anfang an wurden effektive und hochwertige Anlagen projektiert. Bereits die

3D-Modelle und Simulationen erreichten eine hohe Präzision und dies setzte sich bei der Installation fort. Eine weitere wesentliche Zeitersparnis brachte die Montage des Isolators und der kompletten Abfüllanlage im CSPE-Center von Optima in Schwäbisch Hall. Dort wurde die komplexe Technologie gründlich getestet.

Wege zu höherer Abfüllkapazität

Sowohl schnelle Projektabläufe als auch die Wahl des Primärpackmittels bieten Potenzial für höhere Abfüllkapazitäten. Mit der Covid-19-Pandemie stieg auch die weltweite Nachfrage nach Primärverpackungsmaterialien an. Führenden globalen Lieferkettenanbietern zufolge stellen Vials eine Schwachstelle der Lieferkette dar. Dies gilt für Covid-19-Produkte ebenso wie für andere Produkte [1].

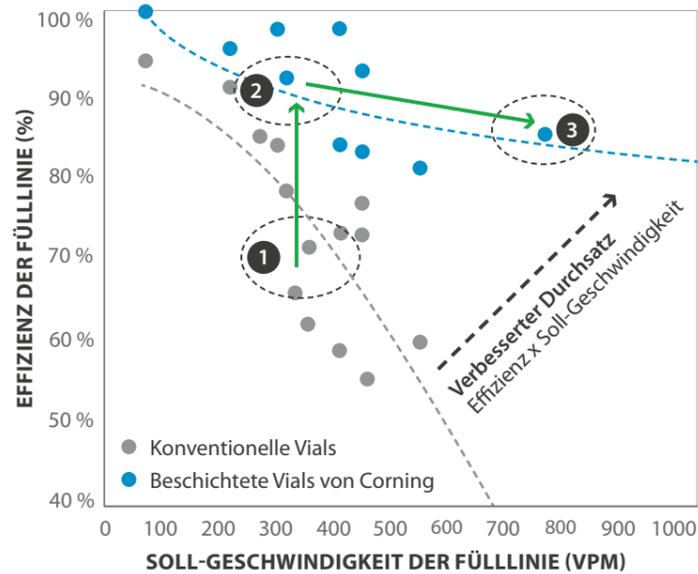
Ein neuer Leitfaden der FDA (US Food and Drug Administration) hebt diesen Aspekt hervor. Er zeigt Wege auf, um Änderungen an Vials und Stopfen zu erleichtern [2]. Die FDA verweist hierbei auf Vergleichbarkeitsprotokolle (CPs). Diese seien für Änderungen der Vials geeignet (wie der Wechsel zu Valor® Glass von Corning). CPs unterstützen Änderungen im breiteren Sinne, auch wenn mehrere Produkte denselben Behälter verwenden (z. B. gruppenweise Ergänzungen, trans-BLAs). Der neue Leitfaden fordert Hersteller auf, in bestimmten Fällen mit der FDA Kontakt aufzunehmen. Das gilt für modifizierte Meldekategorien nach der Zulassung und andere risikobasierte Ansätze.

[1] Landscape of Current COVID-19 Supply Chain and Manufacturing Capacity, Potential Challenges, Initial Responses, and Possible „Solution Space“, März 2021, https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2021/03/Summit_Landscape_Discussion_Document.pdf

[2] COVID-19 Container Closure System and Component Changes: Glass Vials and Stoppers, Guidance for Industry, März 2021, <https://www.fda.gov/media/146428/download>

¹ Project Engineering Manager, OPTIMA pharma GmbH, Otto-Hahn-Straße 1, 74523 Schwäbisch Hall, Deutschland, tobias.dombrowski@optima-packaging.com
² Group Communications Manager, OPTIMA packaging group GmbH, Steinbeisweg 20, 74523 Schwäbisch Hall, Deutschland, jan.deininger@optima-packaging.com
³ Applications Engineering Manager, Corning Incorporated, 1 Riverfront Plaza, Corning, NY 14831, USA, hallMM2@corning.com
⁴ Vice President, Pharma Services Technical Operations, Thermo Fisher, 168 Third Ave, Waltham, MA 02451, USA, stephen.closs@thermofisher.com
⁵ Senior Director, Pharma Services Technical Operations, Thermo Fisher, Viale G.B Stucchi, 110 20900 Monza (MB), Italy, luca.andretta@thermofisher.com

Abbildung 3: Die Effizienz von Abfüllanlagen mit herkömmlichen Vials nimmt mit zunehmender Verarbeitungsgeschwindigkeit häufig rasch ab. Im Vergleich dazu bieten Corning Valor® Vials eine hohe Anlageneffizienz, selbst bei wesentlich höherer Geschwindigkeit. (Corning)



Bis zu 50 % höhere Anlageneffizienz

„Corning hat seine beschichteten Vials auf zahlreichen Kundenanlagen getestet. Dabei wurde wiederholt demonstriert, dass die Anlageneffizienz im Vergleich zu herkömmlichen Vials um 20 bis 50 Prozent zugenommen hat“, so Brendan Mosher, General Manager bei Corning. Corning (Hauptsitz in Corning, NY, USA) beschäftigt weltweit mehr als 50.000 Mitarbeiter.

Die Zusammenarbeit zwischen Thermo Fisher, Corning und Optima Pharma hat dies bestätigt. Corning Valor Glass

wurde bei Optima Pharma in Deutschland getestet. Dabei ging es darum, zwei Situationen zu beurteilen: Einerseits die Nachrüstung bestehender Optima Abfüllanlagen, um mit Vials aus Corning Valor Glass höhere Geschwindigkeiten zu erreichen. Andererseits neue, noch schnellere Anlagen,

ohne Abstriche bei etablierten Qualitätsfeatures. Solche Features sind beispielsweise 100 %-In-Prozess-Kontrollen oder Technologien für eine maximale Produktausbeute wie Re-dosing, Re-stoppering und Re-capping.

Höhere Produktionssicherheit und Produktqualität

Beim Testen der Vials aus Valor® Glass kam es zu keinem Glasbruch, nicht einmal unter provozierten Worst-Case-Bedingungen. Tobias Dombrowski, Project Engineering Manager bei Optima Pharma, berichtet: „Mit ihrer reibungsarmen Oberfläche und Festigkeit besitzen die Vials hervorragende Eigenschaften.“ Für die kritischen Situationen

beim Abfüllen mit höchster Geschwindigkeit hat dies mehrere Vorteile. Kosmetische Beeinträchtigungen, Bruch und statische Aufladung werden vermieden. Außerdem zeigen Anlagenkomponenten wie Führungen und Sternräder weniger Verschleiß. Verglichen mit herkömmlichem Borosilikatglas sind weniger Eingriffe erforderlich und die Verarbeitbarkeit ist besser. Das ergibt eine höhere Anlageneffizienz.

70 % höhere Anlagen-Ausbringung

„Allein die Verwendung der Valor Vials anstelle der herkömmlichen Vials bringt im Betriebsablauf sofort Vorteile“, erläutert Mosher. Illustriert wird dies durch die Differenz zwischen den Punkten 1 und 2 in Abbildung 3. Er ergänzt: „Bei herkömmlichen Vials haben wir häufig beobachtet, dass die Anlageneffizienz rasch absinkt. Dies ist auf zunehmende Stillstandszeiten zurückzuführen.“ Valor Vials zeichnen sich durch besseres Verhalten im Produktionsfluss, Beständigkeit gegen Beschädigung und weitere Eigenschaften aus. Dies ermöglicht einen effizienten Betrieb mit bis zu 750 Fläschchen pro Minute. Siehe Punkt 3 in Abbildung 3.

Um diese Erkenntnisse auf Thermo Fisher anzuwenden, führte das gemeinsame Expertenteam von Corning, Thermo Fisher und Optima Pharma noch gründlichere Untersuchungen durch. Ziel des Projekts waren höchste Geschwindigkeit und Qualität für die sterile Endabfüllung bei Thermo Fisher.

Für Pharmaunternehmen spielen neben den Investitionskosten auch die Betriebskosten eine große Rolle. Deshalb wurde bei diesem Projekt großer Wert auf die Abschätzung des benötigten Platzbedarfs (Reinraum und Isolator) gelegt. Während die Geschwindigkeit um fast 70 % anstieg (von 450 auf 750 Fläschchen pro Minute), nahm der Platzbedarf nur um 25 % zu. Die Zugänglichkeit der Anlage

„Unsere Mitarbeiter sind weltweit extrem gefordert und liefern Höchstleistungen.“

Jürgen Rothbauer,
Managing Director der OPTIMA pharma GmbH



Abbildung 2: Vials aus Valor Glass (Corning)

wurde dabei nicht beeinträchtigt. Abbildung 4 zeigt, dass die von Corning erwarteten Ergebnisse durch die gründlichen Untersuchungen bestätigt wurden.

Luca Andretta, Sr. Director im Pharma Services Technical Operations Team bei Thermo Fisher, kommentierte die technischen Versuche: „Die Versuche mit Corning Glass haben ergeben, dass dessen Qualität höher ist. Dank dem niedrigeren Reibungskoeffizienten durch die Beschichtung ist das Risiko von Glasdefekten wesentlich geringer als normal. Weniger Ausschuss ergibt höheren Durchsatz. Das erlaubt den Betrieb unserer Abfüllanlagen mit höherer Geschwindigkeit und bewirkt eine verbesserte Anlagenleistung. Anhand unserer Erfahrungen mit Corning Glass sind wir zu dem Schluss gelangt, dass erhebliche Betriebs- und Qualitätsverbesserungen erreichbar sind. Die Auswirkungen hinsichtlich Qualifikation und Regulierung sind dabei gering.“ [2]

Neue Vials als Nachrüstopion

Anhand einer Analyse von bestehenden Abfüllanlagen bei Thermo Fisher wurden die Anforderungen an eine Nachrüstung definiert. Die durch Nachrüstung verursachten Stillstandszeiten sollten dabei so kurz wie möglich sein. Eine Erweiterung ganzer Stationen oder Anlagenteile

kommt nicht in Frage und hätte Folgewirkungen wie eine Revalidierung des Dekontaminationszyklus für den Isolator. Mit gut durchdachten, minimalen Eingriffen in die bestehende Anlage erhöht sich, abhängig vom jeweiligen System, die Leistung um 10 bis 20 %. Mosher fasst es folgendermaßen zusammen: „Die höhere Effizienz (bis zu 50 %) bei höheren Betriebsgeschwindigkeiten führt zu einer markanten Verbesserung der pharmazeutischen Produktionskapazität.“

Primärpackmittel und Highspeed-Abfüllanlagen als Game Changer

Stephen Closs, Vice President im Pharma Services Technical Operations Team bei Thermo Fisher, betont: „Die Pharmaindustrie und unsere Kunden sind darauf angewiesen, dass wir die Kapazität für sterile Abfüllanlagen hochfahren. Sie muss an die wachsenden Bedürfnisse der Patienten angepasst werden. Das gilt sowohl für die Covid-19-Pandemie und Notfallmedikamente als auch für viele lebensrettende mRNA- und andere Therapien. Corning Valor® Vials auf Hochgeschwindigkeits-Abfüllanlagen von Optima sind geeignet, die Qualität, den Durchsatz und die Kapazität zu erhöhen. Wir betrachten dies als eine bahnbrechende Lösung, um Patienten besser versorgen zu können.“

Abbildung 4: Zunahme der abgefüllten Vials pro Minute (vpm) und des Platzbedarfs mit Corning Valor® Vials auf einer Abfüllanlage von Optima. (Optima)

Geschwindigkeit bei 2R	Relative Geschwindigkeit	Platzbedarf
450 vpm	Standardlinie	Standardlinie
600 vpm	33 % schneller	20 % mehr
750 vpm	67 % schneller	25 % mehr



MEHR ZUM THEMA



www.optima-packaging.com/whitepaper-impfstoffe

DER NEUE INTISO: SMARTE ISOLATOR- TECHNOLOGIE FÜR ASEPTISCHE PROZESSE

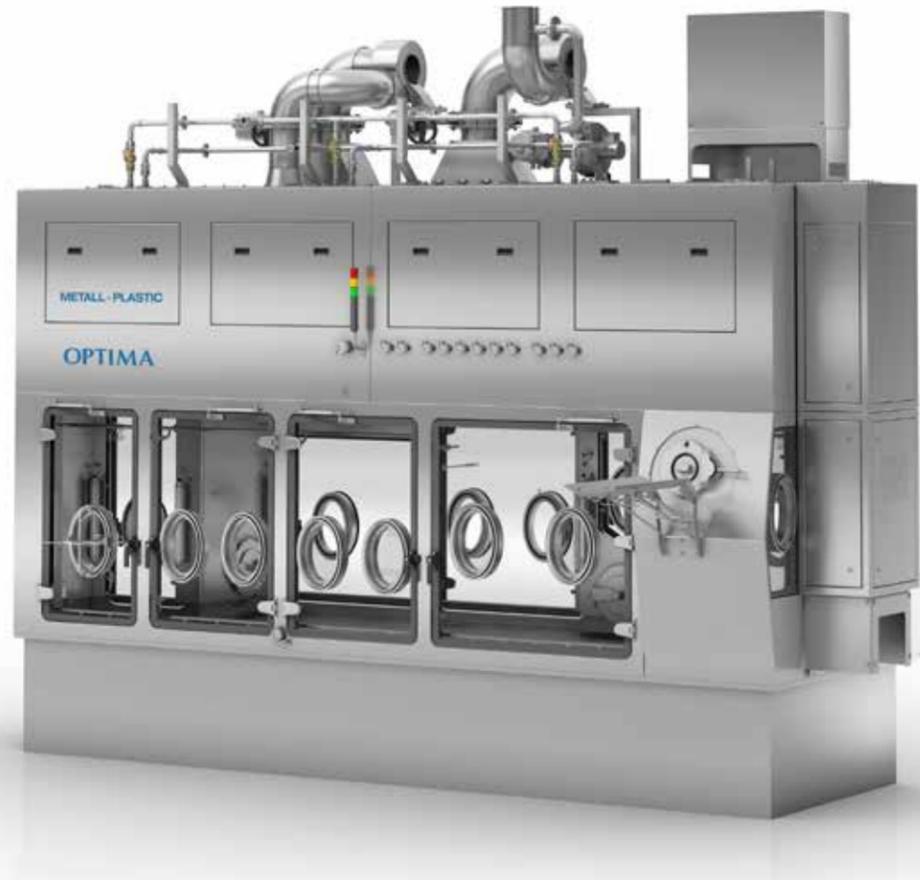
Isolatortechnik in neuer Ausführung: Der Verzicht auf eine HVAC-Einheit und die aus dem Technikgeschoss in das Isolator-Plenum verlagerten Kühl- und Lüftungseinheiten kennzeichnen den INTISO von Metall+Plastic. Auch sein modularer Aufbau ist innovativ. Welche Vorteile und Einsatzszenarien sich damit in der Praxis ergeben, zeigt dieser Beitrag auf.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neuer Isolator-Typ: Der INTISO von Metall+Plastic kommt ohne die HVAC-Einheit im Technikgeschoss aus.
- Lüftungs- und Kühleinheiten werden im Isolator-Plenum installiert. Der INTISO übernimmt die vorkonditionierte Luft des Reinraums.
- Erhebliche Zeit- und Kostenersparnis
- Ideal für Standardanwendungen
- Verbesserte Zugänglichkeit
- Der modulare Aufbau des INTISO unterstützt die Zeit- und Kostenersparnis.

Beim INTISO ist die Lüftungs- und Kältetechnik auf Wesentliche reduziert. Für Standardanwendungen bietet er höchste pharmazeutische Sicherheit, Kosten- und Zeitvorteile. >



Beispielsweise inaktivierte Impfstoffe oder Insulin erfordern meist keine besonderen klimatischen Anforderungen in der aseptischen Verarbeitung – ideale Einsatzgebiete für den neuen Isolator-Typ INTISO. >



Fotografien von Isolatoren in Reinräumen können nur einen Teil der gesamten komplexen Isolorteknik zeigen. Gewissermaßen unsichtbar befindet sich über dem Isolator im Technikgeschoss die HVAC-Einheit (HVAC: Heating, Ventilation and Air Conditioning). Könnte man auf die große HVAC-Einheit und die umfangreichen Verrohrungen verzichten, ließe sich der Aufwand im Isolatorbau sowie der Aufwand für die Installation und Inbetriebnahme erheblich reduzieren.

Metall+Plastic ist es gelungen, wesentliche Funktionen des HVACs in das Isolator-Plenum zu verlagern. Bei der neu positionierten Technik handelt es sich um die Lüftung sowie die Kühlungseinheit. Mit diesem Aufbau ist der INTISO für Standardanwendungen geeignet, die unter typischen klimatischen Bedingungen von Reinräumen stattfinden, was etwa einer Raumtemperatur von ca. 20 °C und einer Luftfeuchtigkeit von ca. 40 bis 50 Prozent entspricht. Denn der INTISO verwendet die vorkonditionierte Luft des Reinraums und gibt diese wieder an den Reinraum (oder auch über ein Dach) ab.

> Das Plenum des Isolators ist der Bereich, der sich über der Maschineneinhausung bzw. der Manipulationseinheit mit den Handschuheingriffen befindet und in der Regel bündig mit der Decke des Reinraums abschließt.

Eine neue Generation von Isolatoren

Was den INTISO exklusiv auszeichnet und von ähnlichen Konzepten am Markt unterscheidet, ist eine unterstützende Temperaturregelung. Mit dieser im Isolator-Plenum integrierten Kühlungseinheit kann eine Temperaturanpassung von rund +/- 6 °C durchgeführt werden. In der Praxis lässt sich damit die Abwärme beispielsweise von Ventilatoren oder anderen Komponenten des Isolators ausgleichen und – unabhängig von Batchgrößen – konstante Temperaturbedingungen erzeugen. Auch die im Reinraum auftretenden Temperaturschwankungen egalisiert der INTISO mittels der integrierten Kühl- und Lüftungstechnik.

Zwischenfazit: Dieser Isolator-Typ ist somit bei Standardanwendungen ebenso sicher, dabei jedoch kostengünstiger und schneller verfügbar als kundenspezifische Ausführungen. Bei von Standardanwendungen abweichenden Szenarien – wenn etwa Arzneimittel eine Kaltbelastung erfordern oder hochaktive Wirkstoffe verarbeitet werden, die eine sehr hohe Luftwechselrate erfordern – ist weiterhin ein kundenspezifischer Isolator von Metall+Plastic die geeignete Wahl. Doch für nahezu alle Standard-Sterilabfüllungen wird der INTISO ab sofort nicht nur eine

interessante Alternative, sondern erste Wahl werden, zeigt sich Matthias Aster, Team Leader Sales bei Metall+Plastic, überzeugt.

Der INTISO wird mit einer DECOpulse® Dekontaminationseinheit ausgestattet. Es bestehen somit keine Unterschiede in den realisierbaren Dekontaminationszeiten und H₂O₂-Restkonzentrationswerten im Vergleich zu den kundenspezifischen Isolatoren. Die von Metall+Plastic erzielten Werte

liegen auch im Marktvergleich auf sehr niedrigem Niveau. Der INTISO entspricht darüber hinaus allen Anforderungen gemäß cGMP Annex 1. Dazu zählen beispielsweise individuelle Filterintegritätstests gemäß DEHS/DOP. Genauso sind die Monitoring-

„Dieser Isolator-Typ ist bei Standardanwendungen ebenso sicher, dabei jedoch kostengünstiger und schneller verfügbar als kundenspezifische Ausführungen.“

Matthias Aster, Team Leader Sales, Metall+Plastic

Einheiten identisch zu kundenspezifischen Anlagen aufgebaut. Weiterhin entspricht das SCADA-System des INTISO der bisherigen Ausführung und ist mit dem HMI der Füll- und Verschleißanlagen kombinierbar.

Modularität unterstützt die Zeit- und Kostenersparnis

Was den INTISO darüber hinaus kennzeichnet, ist sein modularer Aufbau. Dazu hat Metall+Plastic für den INTISO ein Baukastensystem für die Manipulationseinheit eingeführt, sodass die Zargen nun vorkonstruiert sind. Das damit vereinfachte Engineering trägt dazu bei, den Kostenaufwand zu reduzieren. Gleichzeitig bleibt das System so flexibel, dass Anpassungen an Kundenwünsche jederzeit durchführbar sind. Genauso bleibt der Anschluss an die Füll- und Verschleißmaschinen von Optima und anderen Herstellern davon unberührt.

Nicht zuletzt verbessert sich beim INTISO die Zugänglichkeit der Technik, da beispielsweise Filter oder Schläuche über die Revisionsklappen am Plenum erreichbar sind. Die gesamte Technik führt Metall+Plastic in diesem Bereich werkzeuglos aus, beispielsweise mit Crimp-Verschläüssen, damit eine potenzielle Partikelbelastung im Reinraum vermieden wird.

Die Vorteile, die der neue INTISO für Standardanwendungen in der Sterilabfüllung bietet, sind überzeugend. Diverse Aufträge, die Metall+Plastic für den INTISO bereits erhalten hat, können dies unterstreichen. Ein erstes Projekt steht kurz vor der Inbetriebnahme. ●



Als wichtigste
Maßnahme,
um schwere
Krankheitsverläufe
zu vermeiden, gelten
weiterhin Impfungen
gegen Covid-19. >

CATALENT GEGEN COVID: WETTLAUF GEGEN DIE ZEIT



Als die pharmazeutische Industrie ab dem Frühjahr 2020 die Forschung nach einem Impfstoff gegen Covid-19 aufnahm, stand nahezu zeitgleich die Frage nach den Herstell- und Verpackungskapazitäten im Raum. Die Produktionsvorbereitungen liefen bei Catalent Pharma Solutions, einem führenden Entwicklungs- und Herstellpartner für pharmazeutische Unternehmen, bald schon unter Hochdruck. Teil dieser Vorbereitungen waren neue Optima Füll- und Verschließmaschinen mit Isolatoren, die zum Zeitpunkt erteilter Arzneimittel-Notfallzulassungen quasi auf Knopfdruck starten sollten.



Bei Catalent kommt die OPTIMA VFVM 18000 Abfüll- und Verschließanlage zum Einsatz. Die gesamte Fülllinie beherrscht das Waschen, Sterilisieren, Befüllen und Verschließen der Vials unter Isolator.

Catalent arbeitet eng mit seinen Kunden zusammen, für die das Unternehmen lebensverlängernde und lebensrettende Arzneimittel herstellt, darunter Covid-19-Medikamente und -Impfstoffe. Noch vor Ausbruch der Pandemie hatte Catalent eine Erweiterung des Standorts Bloomington im Bundesstaat Indiana (USA) angekündigt, um der Kundennachfrage und dem erwarteten Wachstum im Bereich des Fill and Finish entsprechen zu können. Dann wurde bald deutlich, dass eine noch nie dagewesene Menge an Medikamenten und Impfstoffen benötigt würde, um Covid-19 effektiv bekämpfen zu können. Von diesem Moment an setzte Catalent alle Hebel in Bewegung, um die Expansion mit zusätzlichen Kapazitäten so früh wie möglich zur Verfügung stellen zu können.

Neue Kapazitäten in Rekordzeit

Catalent beauftragte bei Optima zwei Vial-Anlagen, die zu den neuen, global erforderlichen Kapazitäten beitragen sollten. Typischerweise erfordern Projekte dieser Größenordnung Jahre, bis die Produktion starten kann. Hier wurde indessen die Projektierung und Realisierung beider Vial-Linien massiv beschleunigt, um die Nachfrage der Catalent-Kunden nach den Biologika, einschließlich der Covid-19-Impfstoffe, so schnell wie möglich befriedigen zu können.

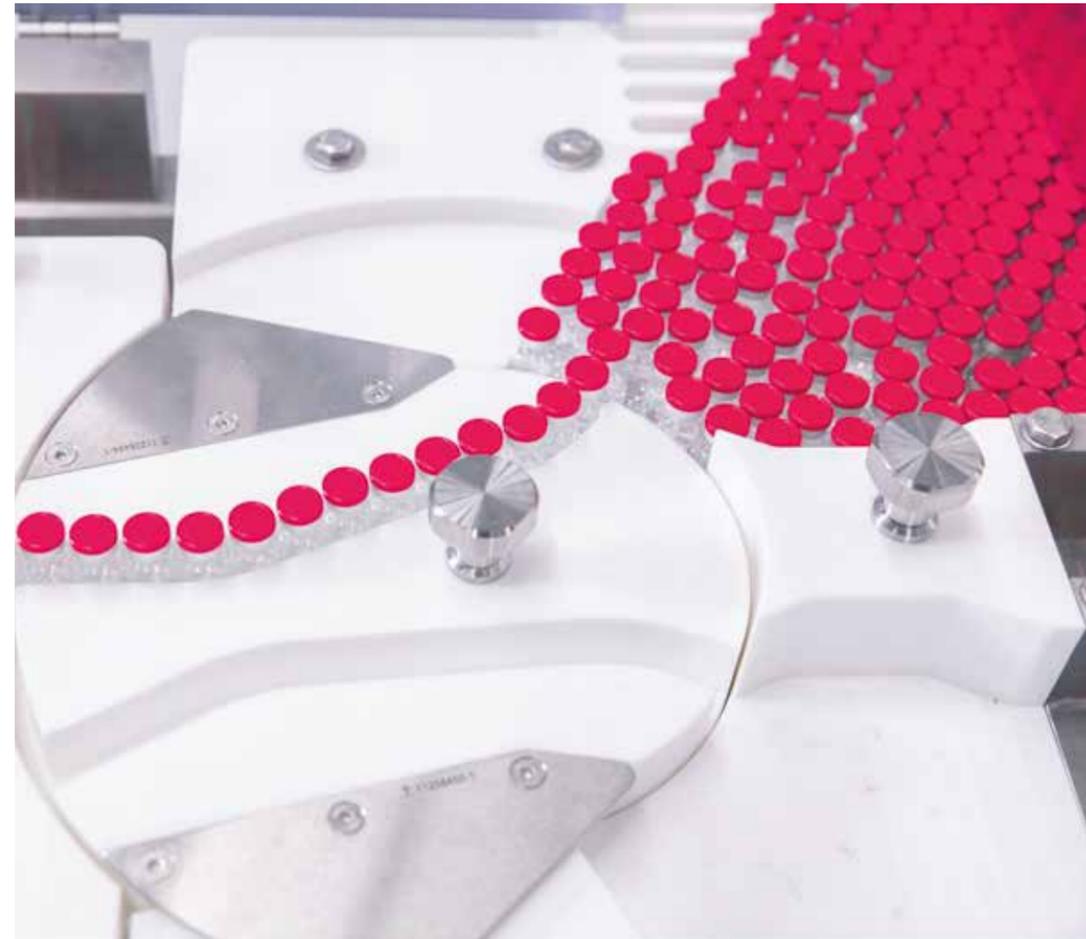


FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Extrem kurze Projektlaufzeiten für zwei Vial-Anlagen, die für Impfstoffe gegen Covid-19 eingesetzt werden.
- Unter Pandemie-Bedingungen war der Zeitfaktor noch wichtiger als jemals zuvor. Nur eine außerordentliche Teamleistung im engsten Verbund mit dem Kunden führte zum Erfolg.
- Die Maßnahmen zur Minimierung der Lieferzeit beinhalteten u. a. das CSPE-Verfahren für komplexe Turnkey-Anlagen bei Optima, ein besonderes Logistikkonzept sowie den unermüdlichen Einsatz aller Projektbeteiligten.
- Die gesteckten Zeit- und Qualitätsziele wurden erreicht und die Produktion bei Catalent ab Dezember 2020 aufgenommen.
- Hochgeschwindigkeit, Füllpräzision und Flexibilität charakterisieren die zukunftssicheren Anlagenkonzepte beider Vial-Linien.



⬆️ Hochgeschwindigkeit und Präzision beim Abfüllen: Bis zu 24.000 Impfstoff-Vials verlassen die Anlage pro Stunde. Eine In-Prozess-Kontrolle prüft 100 Prozent der Behältnisse.



⬆️ Mit Impfstoffen befüllte und geprüfte Vials werden mit einem Trayloader aufgereiht und kompakt gruppiert.



„Catalent wollte eine Highspeed-Linie, um mehr lebensrettende Arzneimittel so schnell und sicher wie möglich auf den Markt zu bringen.“

Rebecca Mullis, Lead Process Engineer bei Catalent Biologics

Im Rahmen der noch vor Ausbruch der Pandemie angekündigten Erweiterungen am Standort Bloomington hatte Catalent eine erste Vial-Linie bei Optima in Auftrag gegeben. Diese bis dato sich in Planung befindende Vial-Linie

sollte sich als sehr gute Basis für das Verarbeiten von Vakzinen erweisen. Dennoch musste das technische Konzept in Rekordzeit und kompromisslos auf die neuen Anforderungen des Covid-19-Impfstoffs des Catalent-Kunden umgestellt werden. Für die zweite neue Vial-Linie konnte man eine andere bei Optima sich in Planung befindende Linie transferieren – auch hier unter den gleichen zeitlichen Restriktionen sowie mit neuem, spezifischem Anlagendesign.

Ab diesem Zeitpunkt waren Optima und Catalent – die eine jahrelange, gewachsene Partnerschaft verbindet – gefordert, das Unmögliche möglich zu machen. Ein neues Gebäude war die erste Voraussetzung für die Anlagen. Hier hatte Catalent die Planungen selbst in der Hand und den Bau um zehn Monate vorgezogen. Bei Optima wurden beide Linien priorisiert.

Da Anlagenplanung und Impfstoffentwicklung parallel abliefen, war zunächst eine gewisse Flexibilität in der technischen Konzeption gefordert. Rebecca Mullis, Lead Process Engineer bei Catalent Biologics, zu den Zielen: „Die Ausbringung der Linien ist sehr wichtig. Catalent wollte eine Highspeed-Linie, um mehr lebensrettende Arzneimittel so schnell und sicher wie möglich auf den Markt zu bringen.“

Die Ausbringung wurde mit bis zu 24.000 Vials/h konzipiert, die mit 2R-Vials und zehnstelliger Verarbeitung erreicht wird. Die Linie für das zweite Vakzin dosiert mit einer Leistung von bis zu 16.200 Vials/h in 10R-Vials. Gleichzeitig sollte eine hohe Füllgenauigkeit erzielt werden. Beide Linien arbeiten mit einer 100 %-In-Prozess-Kontrolle und sollten mit Optima Isolator-technik ausgerüstet werden.

(Zeit-)Vorsprung durch Technik

Aufgrund des von Optima Pharma praktizierten Turnkey-Anlagenbaus konnte sich Catalent auf einen zentralen Ansprechpartner für die Gesamtlösung konzentrieren. Sowohl Linie Eins als auch Zwei profitierten in der Folge davon, dass Isolator und Füll- und Verschleißmaschinen grundlegend aufeinander abgestimmt sind, von den mechanischen Passungen über das EMS-System bis hin zur Elektrik und den Steuerungen. Äußerlich wird dies am besten in der Softwareintegration des Isolators in die Maschinensteuerung sichtbar – alle Anlagenteile werden über ein zentrales HMI bedient. Potenzielle Fehlerquellen sind damit stark reduziert, was neben der vereinfachten Projektorganisation erhebliche Zeitvorteile ergibt.

Ein weiterer Ansatz, der bei Optima Pharma praktiziert wird, ist das CSPE-Verfahren (Comprehensive Scientific Process Engineering). CSPE ermöglichte es, die Schnittstellen zwischen Isolator und Füll- und Verschleißmaschine vorab virtuell über Standorte hinweg zu prüfen. Beide Linien wurden im CSPE-Center komplett mit Isolator aufgebaut. Denn

aufgrund der hohen Komplexität der beteiligten Systeme ist es auch in einem Turnkey-Projekt sinnvoll, für den Factory Acceptance Test (FAT) die gesamte Einheit so umfassend wie möglich zu testen, um damit vor Ort beim Kunden massive Zeitvorteile zu erzielen.

Zudem besteht bei Optima Pharma eine Bibliothek mit Software-Modulen, die zugleich als Standard in der Programmierung dienen. Die erprobten Bausteine konnten für viele Funktionen beider Linien verwendet werden und sparten ebenfalls Zeit. Zudem verlief die Softwareentwicklung und -konfiguration parallel zum Design der Anlage. Nicht zuletzt waren es auch ganz praktische Dinge, die eine schnelle Umsetzung ermöglichten. „Optima hat Catalent extrem engagiert geholfen. Wir wurden dabei unterstützt, die Projekte zu beschleunigen, und die dafür notwendigen Ressourcen wurden von Optima zur Verfügung gestellt, sodass wir den äußerst engen Zeitplan einhalten konnten. Oft wurden über Nacht Telefonkonferenzen anberaumt, um gleich am nächsten Tag den Dialog mit den Experten zu eröffnen“, beschreibt Rebecca Mullis die Zusammenarbeit unter Hochdruck.

➤ EMS steht für Environmental Monitoring Systems. In der Isolator-geschützten Maschine werden zahlreiche Parameter gemessen und ausgewertet. Dazu zählen insbesondere Partikelzähler für die Luftqualität, Keimsammler sowie Sensoren für die Lufttemperatur und -feuchtigkeit.



Die zweite Anlage für Catalent im CSPE-Center von Optima Pharma: Genügend Platz ist für die Air Handling Units vorhanden, die bei Catalent im Technikgeschoss untergebracht sein werden.

Montage der CG-Membran. Die Füllmaschine und der Isolator werden beim anschließenden integrierten Factory Acceptance Test (iFAT) gemeinsam getestet.

Wertvolle Fracht: Mehrere Schwerlasttransporte transportieren Teile der Füll- und Verschleißtechnik zunächst von Schwäbisch Hall zu einem europäischen Frachtflughafen.

Zwischenstopp Cargo-Flughafen: Eines der weltgrößten Frachtflugzeuge, eine Antonov An-124, wird beladen.

Zeitgleich zum Anlagenbau wurde bei Optima bereits die Logistik ausgeklügelt. Ein Teil von Linie Eins wurde Anfang August per Seefracht in die USA verschifft. Ende August hob dann eines der weltweit größten Frachtflugzeuge, eine Antonov An-124, in Richtung Chicago ab. An Bord: 38 Tonnen Hightech-Anlagenmodule, die zuvor mit mehreren Schwerlast-LKW von den Standorten Schwäbisch Hall und Radolfzell (Isolatortechnik) an einen europäischen Flughafen transportiert wurden. In der mittels Luftweg-Logistik gewonnenen Zeit wurden die Füllmaschine und der Isolator vollends fertig gestellt.

Bei Catalent trafen alle Komponenten gemeinsam und auf den Tag genau pünktlich ein. Mit diesen speziellen Transportwegen konnte zudem die Re-Kommissionierung, also der erneute Zusammenbau der Anlage beim Kunden aus möglichst wenigen Komponenten, beschleunigt stattfinden.

Hightech in der Luft, Impfstoffe auf dem Weg

„Optima stellt Qualitätsausrüstung her, die Präzision in all ihren Teilen und Systemen aufweist und exakt gearbeitet ist. Bereits die 3D-Modelle weisen eine Detailtreue auf, mit

denen Optima hohe Genauigkeiten sowie eine hohe Reproduzierbarkeit erzielt. Dies ermöglicht es, von Anfang an qualitativ hochwertige Linien aufzubauen“, sagt Rebecca Mullis. Während der Inbetriebnahme von Linie Eins halfen zudem Softwareparameter aus bereits realisierten, ähnlichen Projekten, die Anlagenfunktionen schnell zum Leben zu erwecken.

Im Herbst 2020 fand der erste Site Acceptance Test (SAT) bei Catalent in Bloomington statt. Seit Beginn der Anlagenmontage unterstützten dabei auch Optima Experten des Standorts Green Bay in den USA. Gearbeitet wurde mit Hygienekonzept in zwei Schichten sowie am Wochenende, um hier, im erlaubten Rahmen, das Maximale an (Arbeits-) Zeit zu gewinnen.

Erste Engineering-Runs, mit denen die Anlage ihren „Feinschliff“ erhielt, folgten gegen Ende 2020. Selbst bei der Zyklusentwicklung für den Isolator profitiert man von der Turnkey-Systemintegration und den vorhandenen Erfahrungswerten. Das DECOpulse® Dekontaminationssystem konnte eingerichtet und die Zyklusentwicklung innerhalb weniger Wochen abgeschlossen werden. Im Anschluss führte Catalent die Prozessqualifizierung durch. Dabei referenzierte das Unternehmen – in enger Abstimmung mit den Behörden und unter Einhaltung sämtlicher Regularien – teilweise auf Werte, die von Optima im Projektverlauf

gewonnen wurden und nicht wiederholt werden mussten. Mit diesem Ansatz konnte die Prozessqualifizierung schneller vorangetrieben werden.

Auf diese Weise ist es Optima gelungen, beide Projekte massiv zu beschleunigen. Nicht nur die zeitlich gesteckten Ziele konnten bei beiden Anlagen erreicht werden. Viel wichtiger noch ist, dass dabei Anlagen und Verarbeitungsprozesse entstanden, die den extrem hohen qualitativen Anforderungen der pharmazeutischen Branche und Catalents entsprechen. Voraussetzung dafür war eine äußerst enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit beider Seiten.

Engagement aller Beteiligten

Als Catalent die ersten kommerziellen Vakzine-Batches auf der neuen Linie abfüllte, ging das Rennen gegen Covid-19 unverändert weiter. Unter anderem mit Linie Zwei: Bei dieser wurde ein integrierter FAT der Füllmaschine mit Isolator im Herbst 2020 durchgeführt, gefolgt von einem SAT Anfang des Jahres 2021 und dem sich bald darauf anschließenden Produktionsbeginn. Auch mit bereits zuvor vorhandenen Optima Anlagen hat Catalent Impfstoffe und Arzneimittel gegen Covid-19 verarbeitet. Format- und Füllsystemflexibilität sind Bestandteile des Konzepts.

Optima Projektleiter David Di Palo, der, wie alle Beteiligten bei Optima und Catalent, über Monate eine sehr hohe Arbeitsleistung absolvierte, zieht ein bemerkenswertes Fazit: „Das Thema Covid-19 betrifft uns alle und es macht mich durchaus stolz, Teil eines Projektes zu sein, das dazu beiträgt, einen Impfstoff auf den Markt zu bringen, der Menschen auf der ganzen Welt hilft.“

Die Bedeutung dieser Anstrengungen seitens Catalent und aller Partnerunternehmen wurde zudem durch einen Besuch des damaligen US-Vizepräsidenten Mike Pence deutlich, der den Standort Bloomington am 15. Dezember 2020 besuchte und sich vor Ort ein Bild von den Füll- und Verschleißkapazitäten machte. ●



MEHR ZUM THEMA



Einen TV-Bericht dazu finden Sie unter: <https://bit.ly/3ascQkO>

ONCOLOGY



FÜR SIE ENTSCHIEDEND

- Mit der OPTIMA MultiUse-Anlage inklusive des Isolators für hochpotente Produkte und des Gefriertrockners vervollständigt Servier seine erste biotechnologische Produktionsstätte Bio-S in Gidy, Frankreich.
- Die flexible Linie für Vials, Spritzen und Karpulen wird künftig den ersten klinischen Bedarf für Biologika und kleine Moleküle abdecken.
- Die 100 %-Gewichtskontrolle sorgt für eine hohe Ausbeute der hochpreisigen Produkte.
- Der integrierte Gefriertrockner ist so dimensioniert, dass man ihn mit möglichst kurzen Prozesszeiten betreiben kann.
- Durch die Integration des Linien-SCADA in die übergeordnete IT kann Servier die elektronischen Chargenprotokolle über das hauseigene MES verwalten.

LEUCHTTURMPROJEKT FÜR STRATEGIE BIO-S

Das französische Pharmaunternehmen Servier erweitert sein Geschäftsmodell. Auf dem Weg zum anerkannten Akteur in der Onkologie investiert es im Rahmen seiner BIO-S-Strategie in Produktionskapazitäten für Biologika und kleine Moleküle. Für möglichst große Flexibilität soll dabei eine MultiUse-Linie sorgen, die Injektionslösungen in Spritzen und Vials abfüllen kann. Servier entschied sich für eine Komplettanlage inklusive Gefriertrockner und Isolator für hochpotente Produkte, wie sie nur Optima liefern kann.

Mit 22.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist Les Laboratoires Servier Industrie weltweit aktiv. Der Pharmakonzern, traditionell stark in der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, reinvestiert mehr als 20 Prozent seines Umsatzes in die Forschung und Entwicklung. Außergewöhnlich ist die Produktionsstrategie der Servier-Gruppe mit einem Netzwerk von 16 Produktionsstandorten. 98 Prozent der Wirkstoffe entstehen in Frankreich.

Auch bei der aktuellen [Ausweitung seiner strategischen Ausrichtung auf die Onkologie](#) bleibt der französische Pharmakonzern bei dieser Tendenz. In Gidy, rund 15 km nördlich von Orléans, betreibt Servier sein größtes Werk mit drei Produktionsstätten. Eine davon wird seit 2018 umgebaut: In der als Bio-S bezeichneten Produktionsstätte sollen künftig unter anderem monoklonale Antikörper für präklinische und klinische Phasen zur Behandlung von Krebs entstehen. Serviers erste Produktionsstätte für Biopharmazeutika soll im Jahr 2023 den Betrieb aufnehmen.

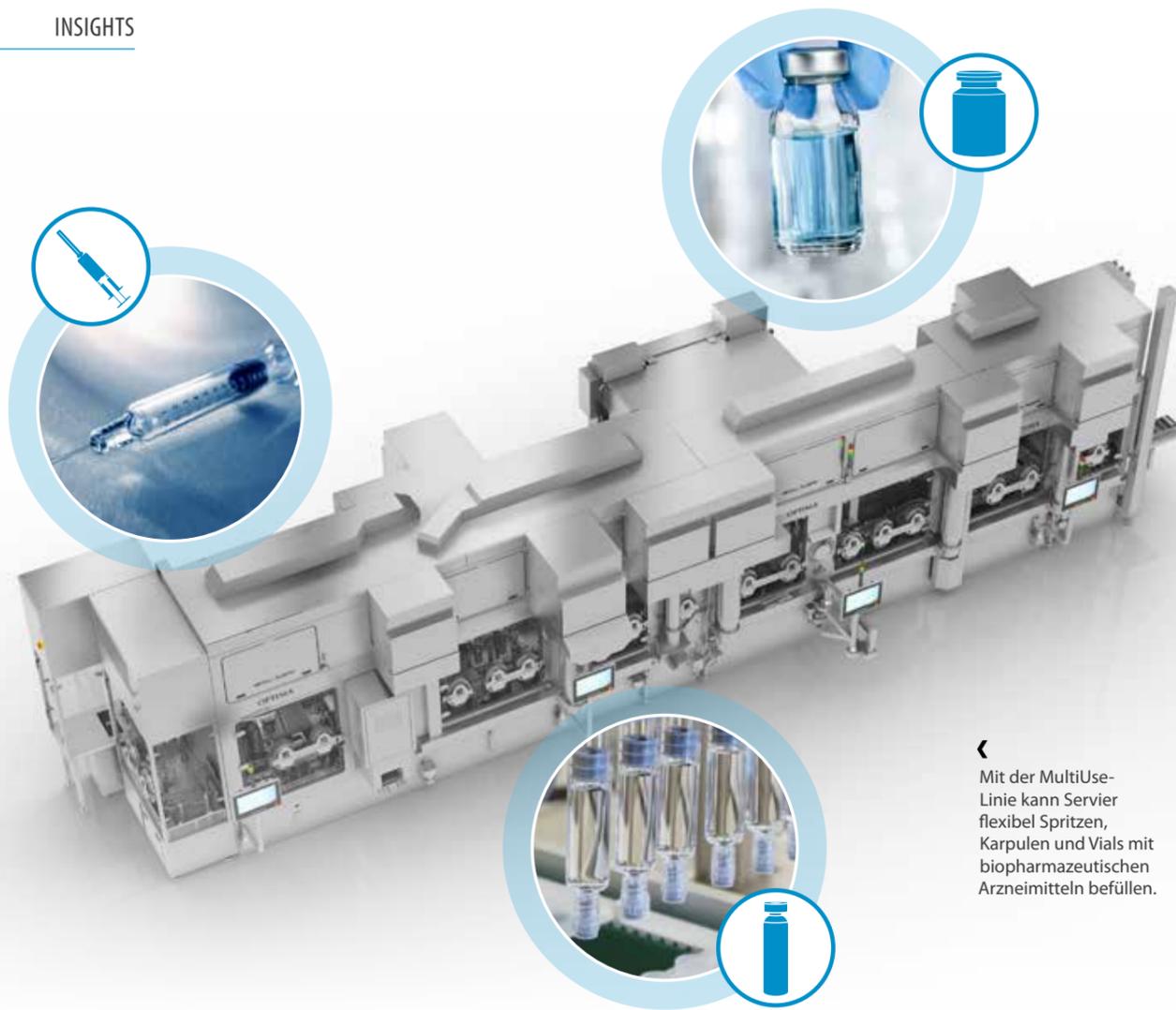
Nicht nur der Aufbau von Kapazitäten für die biotechnologische Herstellung lebender Zellen fordert den bislang auf feste Darreichungsformen fokussierten Hersteller. Auch die künftige Abfüllung der neuen Arzneimittel stellt andere Anforderungen als

› Servier erweiterte seine Pipeline für Onkologie und Hämatologie auch mit einigen Akquisitionen: das Onkologie-Geschäft von Shire, Irland, im Jahr 2018 sowie die Unternehmen Symphogen, Dänemark, im Jahr 2020 und Agios, USA, im Frühling 2021.

gewohnt. Denn diese sind zur Injektion vorgesehen. Christophe Aussourd, Leiter Pharmaceutical Industrial Development bei Servier, erläutert: „Wir wollten eine flexible Linie, um den ersten klinischen Bedarf für Biologika und kleine Moleküle und die potenzielle kommerzielle Herstellung in der Zukunft zu decken.“ Schon im Jahr 2016 streckte Servier seine Fühler nach geeigneten Lieferanten aus. Günstig war, dass für einige Servier-Mitarbeiter mit Kompetenzen in der Bioproduktion der Name Optima alles andere als unbekannt war.

Turnkey-Gedanke als Schlüssel zum Erfolg

So waren die Weichen für Optimas Leuchtturmprojekt für den französischen Markt gestellt. Denn die OPTIMA MultiUse-Anlage für hochwirksame Wirkstoffe, ausgeführt als Turnkey-Projekt mit Abfülllinie, Isolator und Gefriertrockner aus einer Hand, sollte die erste ihrer Art in Frankreich werden. Vorher galt es, Vertrauen aufzubauen. Fabrice Escourrou, Sales Manager Optima Pharma Frankreich, berichtet: „In das Projekt waren sehr viele Servier-Mitarbeiter involviert, darunter auch etliche, die uns nicht



◀ Mit der MultiUse-Linie kann Servier flexibel Spritzen, Karpulen und Vials mit biopharmazeutischen Arzneimitteln befüllen.

„Neben der integrierten Projektierung von Abfüllanlage, High-Potent-Isolator und Gefriertrockner überzeugte uns die hochmoderne Technologie der flexiblen Anlage und deren ,4.0-Konformität.“

*Christophe Assourd,
Leiter Pharmaceutical Industrial Development bei Servier*

kannten. Nach einem Besuch der Projektbeteiligten in Schwäbisch Hall konnten wir sie überzeugen, dass wir die richtigen, innovativen Techniken aus einer Hand bieten. Für die Verantwortlichen von Servier war es sehr wichtig, nur einen Ansprechpartner für die gesamte Linie zu haben.“

Christophe Assourd sagt: „Ein objektiver Vergleich der Angebote mehrerer Wettbewerber führte dazu, dass wir uns für Optimas Lösung entschieden haben. Neben

den Kriterien der integrierten Konzeption und Projektentwicklung von Abfüllanlage und Gefriertrockner sowie des Isolators für hochpotente Produkte überzeugte uns die hochmoderne Technologie der flexiblen Anlage und deren ,4.0-Konformität‘. Schließlich war auch der partnerschaftliche Geist beim technischen Austausch mit ausschlaggebend.“

Mit der Ausführung der Anlage als MultiUse-Füll- und Verschleißlinie für Spritzen, Karpulen und Vials in Verbindung mit High-Potent-Produkten bewies Optima Pharma seine hohe Kompetenz. Rainer Göller, der für die Projektierung der Fülllinie verantwortlich war, erinnert

sich: „In der Projektierungsphase wurde schnell klar, dass es Servier auf eine besonders kompakte Anlage ankam. Daher haben wir ein erstes Layout in L-Form verworfen und die Anlage aus Fülllinie und Gefriertrockner linear designt.“ Rachid Azzouzi,



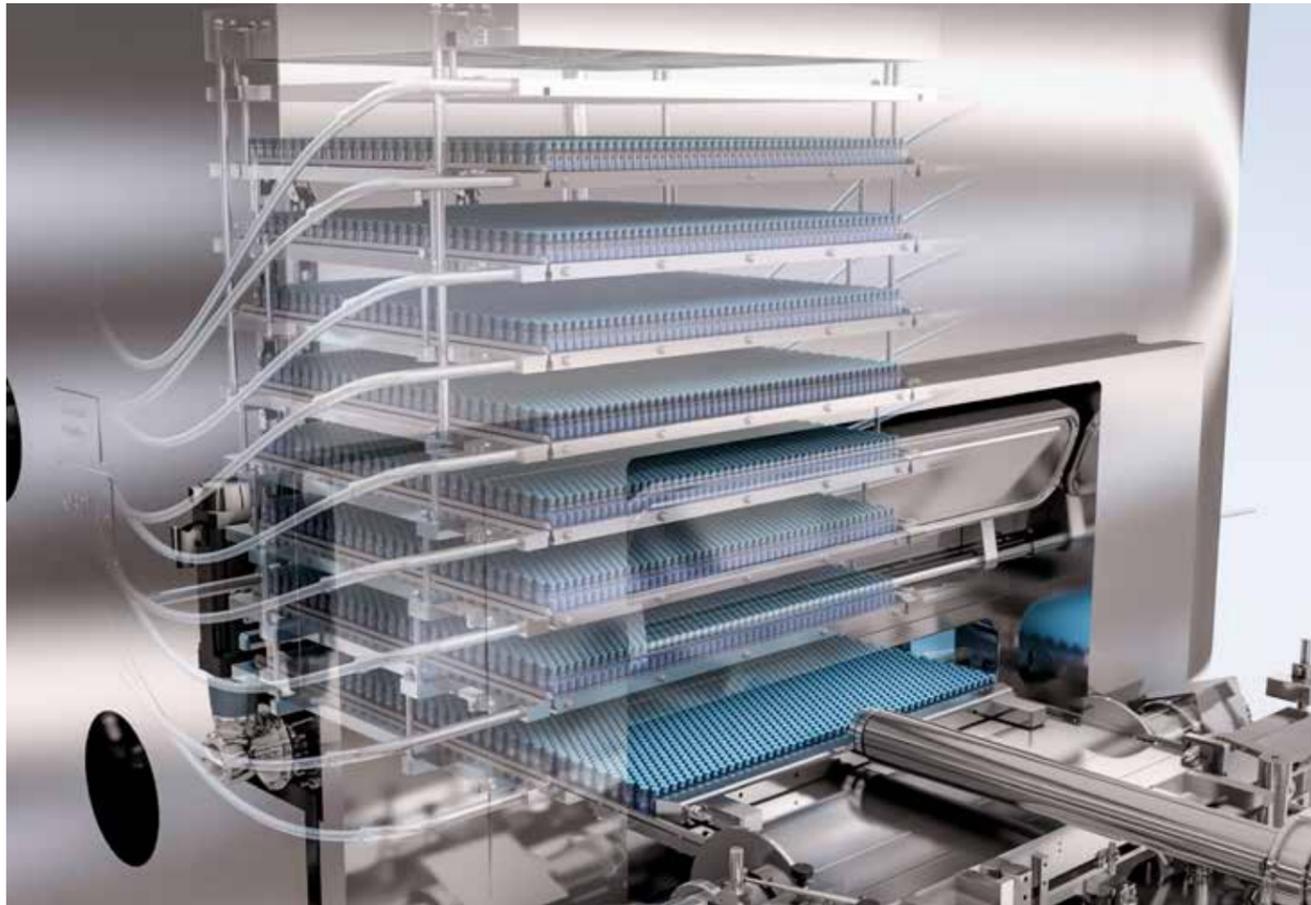
^ Der Tyvek Removal Roboter zieht die verschweißte Folie vom Nest ab, bevor die darin enthaltenen Behälter vereinzelt werden.

verantwortlich für Fill-and-Finish bei Servier, zeigt sich zufrieden mit der Projektarbeit: „Wir waren bei jedem Schritt des Projekts involviert, insbesondere beim Mock-up und in der Konstruktionsphase, um die von Optima vorgeschlagenen technischen Lösungen, etwa die Pick & Place-Technologie und den Füllsatz, abzustimmen.“

Maximale Ausbeute bei hochpreisigen Produkten

Servier kam es nicht auf eine hohe Ausbringung, sondern vielmehr auf möglichst große Produktausbeute an. Die MultiUse-Linie bei Servier befüllt bis zu 3.000 Behältnisse in der Stunde. Alle Packmittel werden genestet und vorsterilisiert zugeführt. Nach dem zum Teil manuellen, zum Teil halbautomatischen Entpacken und dem Abziehen der Schutzfolie durch den Tyvek-Removal-Roboter werden die Gefäße vereinzelt und befüllt. Eine 100 %-In-Prozess-Kontrolle und gegebenenfalls Nachfüllung minimiert den Produktverlust. Zur Befüllung nutzt die Servier-Linie Peristaltikpumpen. Sie bringen nur geringe Scherkräfte ein, was vor allem bei biologischen Produkten wichtig ist. Bei Produktwechsel lässt sich der Single-Use-Produktpfad, der mit der Flüssigkeit in Kontakt kommt, einfach austauschen. Eine aufwendige Reinigung und Sterilisation dieser Einheit entfällt.

Nach der Befüllung werden die Spritzen und Karpulen verschlossen und ausgeleitet. Vials dagegen können im nächsten Schritt gefriergetrocknet werden. Bei der Auslegung dieses Prozesses wurden die Anforderungen exakt berücksichtigt. Das Optima Team achtet strikt auf jedes Detail, das die schonende Lyophilisierung beeinflusst.



Der integrierte Gefriertrockner wird durch ein automatisches Be- und Entladesystem ergänzt, das die Vials Reihe für Reihe in den Gefriertrockner schiebt. Beim Entladen werden die Vials wieder vereinzelt.

Harald Galonska, der zuständige Project Engineering Manager, erläutert: „Zum Beispiel muss die Größe des Zwischenventils zwischen Trockenkammer und Kondensator passen. Nur dann kann entstehender Wasserdampf schnell genug abtransportiert werden.“ Andernfalls könnte die gesamte Charge antauen und unbrauchbar werden. Dies würden bei hochpreisigen Biotech-Produkten, wie sie künftig bei Servier entstehen, einen Verlust von mehreren 100.000 Euro bedeuten. Galonska fragt daher grundsätzlich nach den Worst-Case-Szenarien. Er beschreibt: „Der kompakte Servier-Gefriertrockner GT C-4 ist so gestaltet, dass man ihn für sämtliche Produkte mit möglichst kurzen Prozesszeiten betreiben kann.“

Dass der Gefriertrockner Teil einer integrierten Anlage sein wird, erfordert intern eine enge Abstimmung bei Konstruktion, Dokumentation und Terminplanung. „Da wir einen Großteil der Gefriertrockner im Rahmen von Turnkey-Projekten ausliefern, sind wir darin geübt“, sagt Dominic Reeh, der als Projektmanager für den GT zuständig war. Die zentrale Steuerung der Gesamtanlage verläuft über ein Linien-SCADA. Zudem wünschte Servier eine Integration in seine übergeordneten Systeme. Automation Manager Franck Durtchi von Servier erläutert: „Unsere 4.0-Servier-Bio-S-Arbeitsgruppe hat die Anforderungen entwickelt, um die Kommunikation der Multi-Use-Linie, des Gefriertrockners und des Isolators mit der Bio-S-Produktionsstätte



Wichtiger Zwischenschritt auf dem Weg zur integrierten Linie: Der Factory Acceptance Test des Gefriertrockners am Optima Pharma Standort Mornshausen fand bereits im September 2020 unter Berücksichtigung der Corona-Vorschriften statt.



Das Turnkey-Projekt, in dem die MultiUse-Linie mit dem Gefriertrockner und dem Isolator vereint wurde, erforderte eine enge Abstimmung der verschiedenen Einheiten von Optima.

sicherzustellen. Wir haben das Ziel, elektronische Chargenprotokolle über unser MES (Manufacturing Execution System) zu verwalten. Dafür sollen Produkt- und Umgebungsdaten erfasst, historisiert und ausgewertet werden.“

Projektmanager Luc-André Claustres, Leiter F & F bei Servier, resümiert: „Wir sind mit dem Projektmanagement sehr zufrieden. Es war von einer kollaborativen und anwenderorientierten Denkweise geprägt.“ Anfang März 2021 wurden Gefriertrockner, Isolator und MultiUse-Abfüllanlage an Serviers Bio-S-Plattform geliefert. „Die Flexibilität der Anlage ist ein echter Mehrwert“, lobt Claustres. „Dank der Möglichkeit, unterschiedliche Behältnistypen sowie verschiedene Arten von Arzneimitteln, ob hochwirksam oder nicht, flüssig oder gefriergetrocknet, Biologika oder kleine Moleküle, zu handhaben, können wir künftig unseren Bedarf an klinischen Produkten decken.“ Zudem empfindet er das automatische Be- und Entladesystem für Vials und den schnellen Wechsel der Formateile ohne Werkzeug als großen Vorteil. Somit wird die hochmoderne Linie zu einem wichtigen Element, damit aus Serviers Bio-S-Projekt eine Erfolgsgeschichte wird. ●

„Die Flexibilität der Anlage ist ein echter Mehrwert.“

Luc-André Claustres,
Leiter F & F und Projektmanager bei Servier



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Umfassende Anpassung der Anlagen an die Kundenbedürfnisse, speziell an die Peptide-Produktion vor Ort.
- Optimale Raumnutzung, beispielsweise durch Monoblock-Bauweise, bei der Kammer, Kondensator, Kälteanlage und Schaltschrank auf einem Rahmen installiert sind.
- Kurze Projektlaufzeiten, u. a. durch die Monoblock-Bauweise und den vereinfachten Wiederaufbau vor Ort.
- Noch weit vor Inbetriebnahme des ersten Gefriertrockners folgten seitens Bachem zwei weitere Aufträge für zusätzliche Gefriertrocknungsanlagen.

PEPTIDE GEFRIERTROCKNEN BEI BACHEM

Die Verkettung von Aminosäuren zu stabilen Peptiden zählt zum besonderen Know-how der Schweizerischen Bachem AG. Bachem beliefert forschende Institute, Labore sowie pharmazeutische Unternehmen. Letztere setzen die bei Bachem produzierten Peptide als Wirkstoff in final formulierten Arzneimitteln ein – mit großem Erfolg, denn die Nachfrage steigt. Die hochspezialisierte Produktion wird aktuell mit Gefriertrocknungsanlagen von Optima erweitert.

Am Ende des Herstellprozesses bei Bachem liegen Peptide gelöst in Flüssigkeit vor. Um diese Peptide nun in feste Form zu bringen, wird mit Hilfe des Gefriertrocknungsprozesses die Flüssigkeit ausgetrieben. Damit werden die Peptide in stabile Form gebracht und können den Bachem-Kunden in Mikrogramm- bis hin zu großen Einheiten zur Verfügung gestellt werden, berichtet Alex Trippmacher, der als Projektleiter im Engineering mit der Projektierung, Beschaffung und Installation der Gefriertrocknungsanlage inklusive des neu zu erstellenden Reinraums betraut wurde.

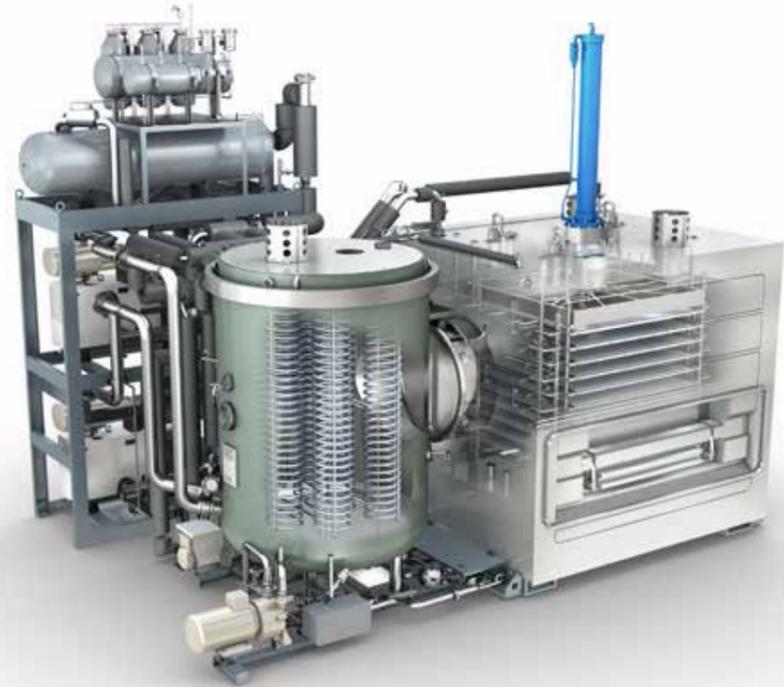
Nicht von der Stange

Die Spezialisierung des Unternehmens auf Peptide bringt zwei Besonderheiten mit sich. Zum einen eine jahrzehntelange Erfahrung mit Gefriertrocknungsprozessen und das damit verbundene tiefgreifende Know-how. Zum anderen wurden über die Jahre Gefriertrocknungsprozesse und -anlagen weiterentwickelt, die exakt an den Bedürfnissen der Peptide-Produktion ausgerichtet sind und sich von anderen in der pharmazeutischen Branche unterscheiden.

Um der stark steigenden Nachfrage gerecht zu werden, hatten die Bachem-Verantwortlichen 2019 entschieden, in eine neue Gefriertrocknungsanlage zu investieren. Bachem erteilte im Juli des Jahres den Erstauftrag an Optima als neuen Lieferanten.

Optima Projektmanager Dominic Reeh betont, wie wichtig es gerade in diesem Projekt war, die spezifischen Kundenwünsche und -erfahrungen von Bachem in die Erweiterung der Kapazitäten soweit wie möglich einzubeziehen. Das beinhaltete etwa, definierte Bauteile wie Sensoren zu übernehmen, die Bachem bereits in vorhandenen Anlagen einsetzt. Dies insbesondere, um die Ersatzteilversorgung und Lagerhaltung zu vereinfachen.

Zusammen mit einem Schweizer Unternehmen hat Bachem eine Software entwickelt, die ebenfalls schon in vorhandenen Gefriertrocknungsanlagen verwendet wird und exakt auf die Bedürfnisse des Peptide-Spezialisten zugeschnitten ist. Somit ist auch das Bedienpersonal auf diese Software bestens eingespielt. Optima hat daraufhin flexibel die spezifische Anlagen-Hardware, inklusive Sensorik und Schaltschranke, entwickelt, geliefert und installiert.



Der Gefriertrockner OPTIMA LYO-S in zwei Ansichten. Dieser wurde im Rahmen des Erstauftrags bei Bachem installiert und bewährt sich bereits in der Praxis. Beim ersten Nachfolgeauftrag handelt es sich nahezu um Kopien dieses Typs. Diese und weitere werden noch 2021 bei Bachem in Betrieb genommen.



Wenig Raum, maßgeschneidertes Konzept

Um das begrenzte Platzangebot des Standorts bestmöglich auszunutzen, zogen die Optima Konstrukteure alle Register. Für diese Fälle bietet sich der Anlagentyp OPTIMA LYO-S an, bei dem die Gefriertrocknungskammer und die Kälteanlage kompakt auf einem gemeinsamen Rahmen angeordnet sind. Von Bachem wurde die Aufstellfläche der Gefriertrocknungsanlage so bemessen, dass sie einerseits zu den flexiblen Produktionsanforderungen passt und andererseits die Kapazitätserweiterung so groß wie möglich ausfiel. Dabei handelt es sich um den aktuell größten Anlagentyp, den Bachem einsetzt.

„Bei Bachem gibt es eine sehr große Varianz an Produkten. Unsere Gefriertrocknungsanlagen sind für einen typischen Mehrzweckbetrieb ausgelegt“, sagt Alex Trippmacher. „Zudem sind die Produkte sehr wertvoll“, erklärt er weiter. In der Ausgestaltung der Optima Anlagen sind daher als Redundanz Kältekompressor und Vakuum-Aggregat zweifach vorhanden. Bei einem Ausfall einer Komponente würden diese einen Batch retten.

„In der Summe“, sagt Reeh, „haben wir in sehr transparentem, offenem Austausch auch das technische Know-how des Kunden für die Anlagen einbinden können. Das Gefühl war und ist das einer Teamarbeit.“ Auch in internen Meetings bei Optima wurde dieses Prinzip fortgesetzt und Kundenfeedback konsequent umgesetzt.



Zu sehen ist die Gefriertrocknerkammer mit Tür. Bachem setzt jetzt erstmals Gefriertrocknungsanlagen von Optima ein.

Blick in die Peptide-Produktion bei Bachem.



Produktion bei Bachem: Die Verkettung von Aminosäuren zu stabilen Peptiden zählt zum besonderen Know-how des Unternehmens.



Schnell, aber mit Fingerspitzengefühl

Ein weiteres wichtiges Ziel der Firma Bachem war, die Gefriertrocknungskapazitäten schnellstmöglich zu erweitern. Ein Jahr nach der Auftragsvergabe fand im Juli 2020 bereits der Factory Acceptance Test (FAT) der Anlage statt. Zeit gespart habe die bereits erwähnte Monoblock-Bauweise. Diese vereinfacht insbesondere den Wiederaufbau der Anlage vor Ort aus weniger Komponenten, die im Juli 2020 startete.

Auf dem Weg ins Bachem-Gebäude war nochmals Fingerspitzengefühl gefragt. Mit Schwerlastrollen wurde die Anlage über Gänge an ihren finalen Standort transportiert. Da der Weg über einen Lastenaufzug führte, hat Optima im Vorfeld die Stellplatten aus der Anlage entfernt, um die maximale Traglast dieses Warenaufzugs nicht zu überschreiten. Im September wurde der Site Acceptance Test (SAT) in Kombination mit der Bachem-internen Qualifizierung durchgeführt, was nochmals half, Zeit zu sparen. Im Oktober 2020 konnte mit der kommerziellen Produktion gestartet werden.

Mehr als nur ein Vertrauensbeweis

Damit ist noch keineswegs der Schlusspunkt erreicht. Denn bereits zuvor, inmitten der Realisierungsphase der ersten Anlage, erhielt Optima einen Auftrag für weitere Gefriertrockner. Dabei handelt es sich in der ersten Tranche um exakte Kopien der ersten Anlage – lediglich sollte eine davon gespiegelt ausgeführt werden. In einer zweiten Tranche folgen noch etwas kleinere Anlagen gleichen Bauprinzips. Die Zeitplanung sieht hier für die erste Tranche Mai 2021 und für die zweite Tranche Ende 2021 als SAT-Termine vor.

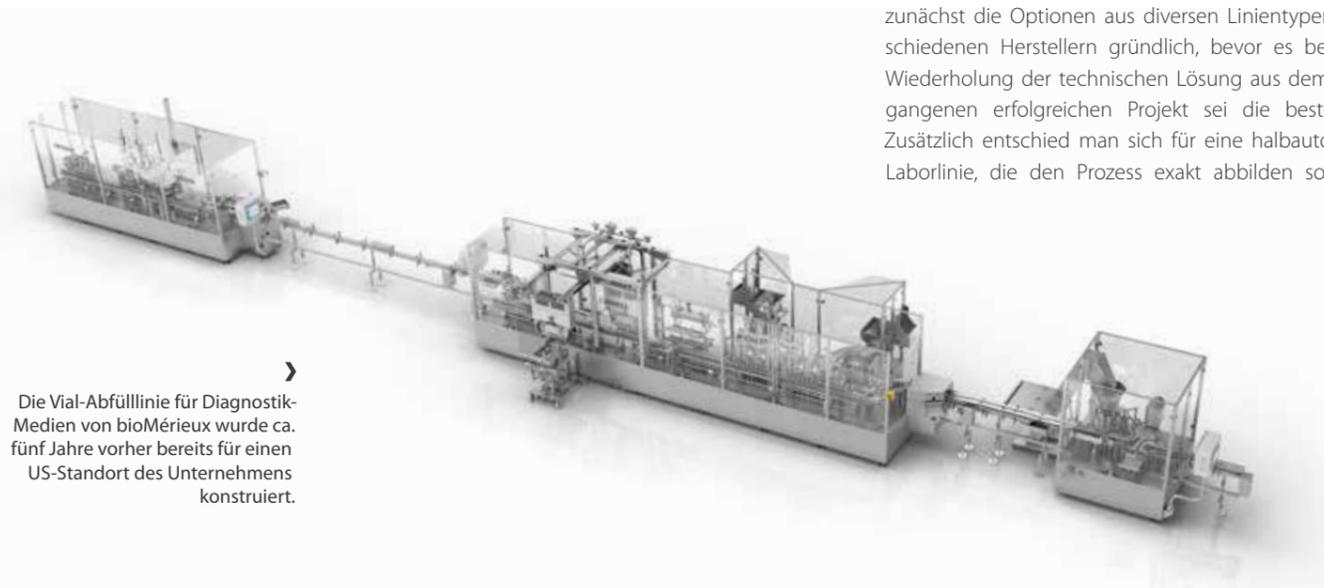
Innerhalb von rund 15 Monaten werden somit alle benötigten neuen Gefriertrocknungsanlagen von Optima bei Bachem ihren Betrieb aufgenommen haben. Auch hier gilt wieder ein enges Zeitkorsett: Die bei den baugleichen Anlagen entfallende Engineering-Phase wurde direkt einkalkuliert, sprich: die Time-to-Market verkürzt. Denn bei der steigenden Nachfrage nach den Bachem-Peptiden ist Zeit noch immer ein knappes Gut.

Und die ersten Praxiserfahrungen? „Sehr gut, läuft“, sagt Alex Trippmacher. Der Interviewer hakt nach: „Wie gewünscht und erwartet?“ „Ja, zuverlässig.“ Dem ist nichts hinzuzufügen. ●

TECHNOLOGIETRANSFER FÜR DIAGNOSTIKA IN CHINA

Ein Vial, ein Füllstoff, ein Verschluss – fertig. So einfach ist es nicht immer. Bei der Abfüllung eines diagnostischen Produkts von bioMérieux sind es vielmehr vier sehr unterschiedliche Medien. Optima Pharma entwickelte dafür bereits 2016 eine geeignete Linie. Nach dem Prinzip „never change a running system“ entschied sich das Unternehmen nun für eine Kopie dieser Anlage für seine chinesische Produktionsstätte Suzhou. Vorab können die dortigen Betreiber den Prozess anhand einer Labor-Pilotlinie von Optima Pharma kennenlernen, um den Zulassungsprozess durchzuführen.

Suzhou, durchzogen von vielen Kanälen, gilt als Venedig des Ostens. Die Stadt mit ihren vielen Gärten und Tempeln zieht nicht nur zahlreiche Touristen an. In der boomenden Metropole, ca. 100 km westlich von Shanghai, haben sich zahlreiche internationale Unternehmen wie Apple, Bosch und GlaxoSmithKline niedergelassen. Auch bioMérieux, ein weltweit führendes Unternehmen in der In-vitro-Diagnostik, unterhält dort eine von insgesamt sechs Niederlassungen in China. Dort soll im Rahmen neuer Produktionsstätten eine Vial-Abfülllinie für einen der Bestseller des Herstellers entstehen. In den USA produziert bioMérieux das Diagnostik-Produkt bereits – auf einer komplexen Sonder-Prozesslinie, die vor gut fünf Jahren bei Optima entstanden ist.



Die Vial-Abfülllinie für Diagnostik-Medien von bioMérieux wurde ca. fünf Jahre vorher bereits für einen US-Standort des Unternehmens konstruiert.



Kapazitätserhöhung und Markteroberung zugleich

Angesichts der großen Markterfolge des Produkts stand eine Kapazitätserhöhung an – und zugleich die Eroberung des asiatischen Markts. Das Projektteam aus den USA und dem französischen Standort des Mutterkonzerns prüfte zunächst die Optionen aus diversen Linientypen von verschiedenen Herstellern gründlich, bevor es befand: Die Wiederholung der technischen Lösung aus dem vorangegangenen erfolgreichen Projekt sei die beste Option. Zusätzlich entschied man sich für eine halbautomatische Laborlinie, die den Prozess exakt abbilden sollte. Alain



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- bioMérieux wird künftig ein erfolgreiches Diagnostik-Produkt auch in China produzieren.
- Das Duplizieren einer bewährten Optima Anlage aus den USA erleichtert und beschleunigt das Engineering.
- Die Dosierung von vier Medien erfordert die Beherrschung unterschiedlichster Dosierverfahren. Synergieeffekte innerhalb der Optima Gruppe führen zum Erfolg.
- Mit einer halbautomatischen Labor-Pilotlinie macht sich die chinesische Betriebsmannschaft mit der komplexen Technik vertraut.

Die Nachfrage nach diagnostischen Tests steigt in Asien kontinuierlich. bioMérieux entspricht dem mit einer neuen Anlage zur Produktion diagnostischer Produkte in China.



Durch die Kombination verschiedener Verfahren meistert die Linie die Dosierung von vier Medien mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften – von der Sprühdosierung einer Flüssigkeit bis zur Zugabe des harzähnlichen Reagens.



Neben der vollautomatisierten Produktionsanlage lieferte Optima Pharma eine Labor-Pilotanlage, mit der das chinesische Personal den Prozess kennenlernen und trainieren kann.

Gourmelon, Senior Vice President Global Manufacturing Support & Industrialization bei bioMérieux, erläutert die Zielsetzung: „Damit wollen wir bereits im Vorfeld das entsprechende Know-how an unserem chinesischen Standort aufbauen. Die Mitarbeiter dort können sich bereits mit der benötigten Technik vertraut machen. Dies wird das reibungslose Hochfahren der Produktionslinie gewährleisten.“ Zudem unterstützt man mit der Pilotlinie vorab das Zulassungsverfahren des Produkts für China, um bei Auslieferung der Produktionslinie direkt in Produktion gehen zu können.

Um den Prozess zu verstehen, lohnt sich ein Blick in die USA. Dort steht bereits der große Bruder der künftigen chinesischen Linie – mit doppelter Kapazität. Die diversen Dosier- und Füllmodule sowie die Verschleißmaschine sind in den USA zweifach ausgeführt. Die beiden Linien dort kreuzen sich an einem Ofen, in dem die teilweise befüllten Vials erhitzt werden. Für Suzhou wird all dies nur einmal benötigt.

„Die Linie beinhaltet mehrere Füllstationen für sehr unterschiedliche Medien, die nicht einfach zu handhaben sind. Dies ist auf die große Komplexität des Produkts von bioMérieux zurückzuführen.“

Claudio Schneider, Project Engineering Manager, Optima Pharma

Weltweiter Erfahrungsaustausch ist Teil der bioMérieux-DNA

Nahezu 100-prozentiger Technologietransfer – dabei ist bioMérieux äußerst konsequent. „Der weltweite Austausch von Erfahrungen und Praktiken ist Teil der DNA von bioMérieux, um gemeinsam zu lernen und zu wachsen. Wir ziehen es daher vor, auf die etablierte Technik unserer bewährten Lösung zu setzen“, sagt Will Darrigran, Vice President Engineering Americas. Dies vereinfacht den künftigen Support, den das mit der Linie vertraute US-Team künftig für die chinesische Mannschaft leisten kann.

Claudio Schneider und Mark Seitz, die Project Engineering Manager bei Optima Pharma, die Anfang 2019 mit der Projektierung der neuen Linie betraut wurden, konnten also auf bestehende Technologien aufbauen. „Die Linie beinhaltet mehrere Füllstationen für sehr unterschiedliche Medien, die nicht einfach zu handhaben sind. Dies ist auf die große Komplexität des Produkts von bioMérieux zurückzuführen“, erläutert Schneider. Verschiedene Abfülltechniken für sehr unterschiedliche Medien und Volumen sind zu kombinieren. Zudem differieren auch die Anforderungen an die Füllgenauigkeit stark.

Die Linie beinhaltet drei Dosiermodule. Nach der Tara-Bestimmung erreichen die Vials die erste Station, in der ihre Innenwände über eine Mikrodosiervorrichtung mit dem ersten Medium besprüht werden. Ohne weitere Zwischenverweigung führt die nächste Station eine weitere Flüssigkeit zu. Nach einer Kontrollwägung laufen die Flaschen durch einen Tunnelofen, in welchem die zugeführten Komponenten eingetrocknet werden. Danach folgt die zweite Füllmaschine, in der – nach einer weiteren Kontrollwägung – ein Harz-ähnliches Medium eingebracht wird. Diesen Schritt, der mithilfe eines Schneckendosierers gemeistert wird, bezeichnet Schneider als besonders diffizil: „Die Dosierung dieser Komponente ist in starkem Maße abhängig von ihrer Feuchte. Die Erfahrungswerte, die bei der Auslegung der US-Linie gemacht wurden, sind dabei sehr hilfreich.“ Nachdem die korrekte Dosierung an der nächsten In-Prozess-Kontroll-Wägezelle abgesichert wurde, werden jeweils zwölf der Vials gleichzeitig mit einem weiteren, flüssigen Medium befüllt. Zum Abschluss werden sie mit einem Stopfen verschlossen und mit einer Kappe versehen, die schließlich verbördelt wird.

Komplexe Technik auch in der Labor-Pilotlinie

Auch in der Labor-Pilotlinie werden diese Techniken genutzt, wobei diverse Arbeitsschritte jedoch per Hand vollzogen werden. Sie wurde bereits ausgeliefert und ist

einige Monate vor der Produktionsanlage zum Einsatz bereit. Mehrere 1.000 Vials werden bis zum Anlauf der Hauptanlage wohl produziert werden, was unter anderem das Training des Teams und den Know-how-Aufbau vor Ort unterstützt.

Die technische Basis für die Dosierung der Schlüsselkomponenten bildet jeweils die OPTIMA VFVM Füllmaschine, bei der ein Rechen den sicheren Transport der Flaschen sicherstellt. Insgesamt sichern fünf In-Prozess-Kontrollpunkte die Qualität, indem sie die korrekte Befüllung mit den Einzelkomponenten des diagnostischen Produkts überprüfen. Das Ende der Linie bildet die OPTIMA VVM2428 Verschleißmaschine, die die Objekte ebenfalls schonend transportiert.

In wenigen Monaten soll die Linie nach China geliefert werden. Es ist davon auszugehen, dass Aufbau und Anlauf reibungslos verlaufen werden. Hersteller und Anwender können sich auch dabei an den erprobten Prozessen der Vorgänger-Anlage orientieren. Technologietransfer zahlt sich demnach aus. „So werden wir ein weiteres Mal von Optimas Erfahrung und der Zuverlässigkeit seiner Technik profitieren“, erwartet Foster Zhang, Senior Director of Manufacturing bei bioMérieux China. 



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Die geforderte Flexibilität wurde in einer Füll- und Verschleiß- sowie einer Safety-Devices-Anlage für den Kunden USV in Indien umgesetzt.
- Zuverlässigkeit, Ausbringungsleistung und Füllgenauigkeit wurden voll erfüllt.
- Time-to-Market um vier Monate reduziert
- Laut Kunde USV „exzellenter Service“ vor Ort in Indien durch Optima India sowie Optima Pharma Deutschland
- Ideale Verknüpfung aus lokalem Know-how in Indien und Experten-Back-up aus Deutschland



INTERNATIONALES TEAMWORK FÜR USV INDIA

1961 gegründet und heute in 75 Ländern global aktiv – die indische USV Private Limited ist eine Erfolgsgeschichte, die auf unternehmerischem Mut und pharmakologischem Know-how fußt. USV hat seit September 2019 am Standort Daman (Indien) zwei flexible Optima Anlagen im kommerziellen Betrieb. Wie sich hier das Know-how des indischen Optima Standorts und der deutschen Zentrale eng verzahnen und USV davon profitiert, zeigt dieser Bericht.

Die USV Private Limited hatte im Januar 2015 erstmals Optima mit einer hochflexiblen, kombinierten Etikettier- und Montagemaschine für Safety Devices wie beispielsweise Fingerauflagen an Spritzen beauftragt. Nur vier Monate später folgte bereits ein Folgeauftrag. Eine hochflexible Füll- und Verschleißmaschine sollte eine bei USV vorhandene Anlage ersetzen. Nach längerem Zulassungsverfahren blickt USV inzwischen auf über eineinhalb Jahre kommerzielle Produktion mit den Anlagen zurück.

Zeit und Kosten sparte USV dank Optima zunächst durch einen gemeinsamen Factory Acceptance Test (FAT) der beiden Maschinen in Schwäbisch Hall, berichtet Akshay Chikodi (Director Sales & Service bei Optima India) rückblickend. Der weitaus größere Vorteil wurde damit jedoch in der Time-to-Market realisiert. Denn die in der Qualifizierung und Zulassung aufwendigere Füll- und Verschleißmaschine konnte in der Folge vor der Montagemaschine installiert und qualifiziert werden. Rund vier Monate Zeit wurde so gewonnen, um die wichtigen Arbeiten dafür sowie Media Fills so früh wie möglich zu beginnen.



Enge Zusammenarbeit auch über Kontinente hinweg: Im Service setzt Optima digitale Technologien ein.



Flexible Füllprozesse für Fertigspritzen und Vials. Die Zahl der Füllstellen lässt sich zudem je nach Batchgröße anpassen.

Flexibilität, das Maß der Dinge

In der Entwicklungsphase sollte die Füll- und Verschließmaschine zunächst an einzelne bei USV vorhandene Prozesse, die durch die Vorgängermaschine gegeben waren, angepasst werden, sagt Chikodi. Daher ist das Entpacken der Tubs aus der Folie heute nicht vollautomatisch, sondern halbautomatisch ausgeführt. In der sich anschließenden Prozessabfolge dann Vollautomatisierung durch und durch: Das Abziehen der aufgesiegelten Folie des Tubs mit dem OPTIMA TRR Roboterarm sowie das Entfernen der Tyvek-Abdeckung, das Füllen mit integrierter 100 %-In-Prozess-Kontrolle und bei Bedarf mit Begasung, auch für das Verschließen der Behälter mit Stopfen. Mit fünf Füllstellen ist die Anlage auf eine Leistung von bis zu 10.000 Behältnissen/h ausgelegt.

In erster Linie kennzeichnet jedoch Flexibilität die Anlagenkonzeptionen von Optima. USV verarbeitet auf der OPTIMA SV125 aktuell genestete Fertigspritzen in den Formaten 1 ml long, 3 ml (in unterschiedlichen Ausführungen bzw. Formaten) und 5 ml. Darüber hinaus werden Cartridges gefahren. Mit einem werkzeuglosen Formatwechsel und codierten Formateilen ist die Anlage schnell und sicher umgerüstet.

Für ein Maximum an Sicherheit: In-Prozess-Kontrollen

Zwei Füllsysteme decken die unterschiedlichen Produkteigenschaften ab: Rotationskolbenpumpen sind als Standard installiert und überwiegend für die Peptide-basierten Arzneimittel von USV im Einsatz. Jederzeit kann USV auf ein fünfstelliges Peristaltikpumpensystem für andere Arzneimittel zurückgreifen, das auf einem Trolley bereitsteht. Die In-Prozess-Kontrolle sorgt für die hohe Füllgenauigkeit und sichert somit die Qualität der Produkte. Die Konzeption der Maschinen und Prozessabläufe wurde in enger Abstimmung mit dem Projektteam bei USV, bestehend aus Hoshi



Gleich wird ein OPTIMA TRR Tyvek-Removal-Roboter die Schutzfolie abziehen.



Eine zweite Optima Anlage bei USV India montiert Safety Devices. Zudem werden die Spritzen etikettiert.

Edulji (VP Commercial), Vijay Prabhu (Associate Vice President), Mangesh Gupte (General Manager – Projects), Shailesh Mukkirwar (General Manager – Projects) und Mahesh Italiya (Senior Assistant General Manager – Operation), abgestimmt und finalisiert.

USV wertet die Füllgenauigkeiten für alle Formate nach strengen Akzeptanzkriterien aus, berichtet Mahesh Italiya. Die Anlage überzeugt den Kunden in dieser Hinsicht und blieb außerdem bis heute ohne nennenswerte Ausfälle. Da bei USV auch kleinere Batches verarbeitet werden, kann außerdem die Zahl der Füllstellen an der Optima Anlage von fünf auf zwei reduziert werden.

Auch die zweite Optima Anlage, die Montagemaschine, ist primär auf Flexibilität ausgelegt. Hier werden befüllte und verschlossene Fertigspritzen unterschiedlicher Formate und Hersteller mit Safety Devices ausgestattet. Zunächst durchlaufen die Spritzen einen OPTIMA EKK Etikettierer mit Drucker, auch für spezifische Aufdrucke. Diese werden inline per Kamera geprüft. Dann werden die Kolbenstangen von der OPTIMA VSM Montagemaschine in die Spritzen eingesetzt. Final erhalten die Spritzen Safety Devices wie beispielsweise Fingerauflagen. Auch hier ist die erzielte Formatbandbreite sehr groß.

Lokal und international vernetzt – Feedback aus der Praxis

Doch wie sieht sie nun aus, die enge Zusammenarbeit über Grenzen und Kontinente hinweg? Die, so berichtet Mahesh Italiya stellvertretend für das Projektteam, eines der zentralen Argumente bei der Auftragsvergabe an Optima war. Die Kooperation soll das lokale Know-how der indischen Tochtergesellschaft Optima India mit dem vertieften pharmazeutischen Know-how des deutschen Standorts verknüpfen.



Das pharmazeutische Unternehmen USV in Indien legte bei der Auftragsvergabe größten Wert auf die Flexibilität der Abfülllösung. Die OPTIMA SV125 verarbeitet derzeit genestete Fertigspritzen in den Formaten 1 ml long, 3 ml in unterschiedlichen Formaten) und 5 ml sowie Cartridges.

Lokales Know-how – das heißt insbesondere die Herausforderungen in der pharmazeutischen Produktion beim Kunden vor Ort genau zu verstehen. Und so gelang dem deutsch-indischen Team eine Konzeption, welche diese Kundenbedürfnisse heute exakt spiegelt. Bei der Installation der Anlagen war wiederum ein deutsch-indisches Optima Montageteam vor Ort bei USV. Dieses lernte dabei die kundenspezifischen Features und die Auslegung der Anlage genau kennen, was bei späteren Service-Einsätzen Vorteile bietet. Bei der Qualifizierung setzte sich diese internationale Vorgehensweise fort. Hier bildete der deutsche Optima Standort den Support und das Back-up für Optima India.

Noch vor der kommerziellen Inbetriebnahme fanden die ersten Trainings durch Optima India für die Mitarbeiter des Kunden statt. Der direkte Draht ohne sprachliche Barrieren war auch bei der Beratung wichtig, welche Ersatzteile USV bei sich auf Vorrat nehmen sollte. Hier ging es darum, die Erfordernisse des Kunden und die der Maschinen bestmöglich aufeinander abzustimmen und das Ersatzteilmanagement am USV-Standort Daman einzurichten, sagt Akshay Chikodi.

Weitere lokale Trainings fanden statt, erstens, um die USV-Mitarbeiter für Ownership-Verhältnisse „ihrer“ Optima Maschinen zu qualifizieren, und zweitens, um bei auftretenden technischen Fragen zielgenau kommunizieren zu können. Weiter ging es mit den ersten neuen Formateilen, die für Erweiterungen der USV-Produktpalette angefragt wurden. Die kompetente Beratung vor Ort sorgte hier für Sicherheit auf beiden Seiten.



Das Abziehen der aufgesiegelten Folie des Tubs sowie das Entfernen der Tyvek-Abdeckung geschieht vollautomatisch.



Als Standard-Dosiersystem verwendet USV in der OPTIMA SV125 Rotationskolbenpumpen. Darüber hinaus kann USV jederzeit auf ein fünfstelliges Peristaltikpumpensystem zurückgreifen.

Eine weitere Optima Anlage etikettiert und statet unterschiedlichste Fertigspritzenformate mit Safety Devices aus.

Aseptische Prozesse und schnelle Einsätze vor Ort

Sollte es einmal zu ungeplanten Maschinenausfällen kommen, würde sich die räumliche Nähe ganz besonders bezahlt machen. Die gleiche Zeitzone, in der sich USV und Optima India befinden, ist hier bares Geld wert, wenn empfindliche biologische Arzneimittel in aseptischen Prozessen innerhalb eines Zeitlimits weiterverarbeitet werden müssen. Zudem wären die Optima Mitarbeiter bei Bedarf spätestens nach einem halben Tag bei USV vor Ort.

Über Remote Access haben sich indische Service-Mitarbeiter schon mit den Service-Kollegen in der deutschen Unternehmenszentrale verbunden, um Lösungen abzustimmen und umzusetzen. Nicht zuletzt führt Optima Indien vorausschauende Wartungsarbeiten an den beiden Anlagen durch.

„Die Service-Leistungen von Optima India und Optima in Deutschland sind exzellent“, befindet Ashok Saxena (Senior VP – Operations). Sein Gesamtfazit ist eindeutig: „Alle unsere Erwartungen haben sich bestätigt!“ USV betreibt Anlagen, die laut Mahesh Italiya „komplett zuverlässig sind“ und zu exakt reproduzierbaren Ergebnissen führen. Sie sind ein wichtiger Pluspunkt, um die Internationalisierung weiter voranzutreiben. Internationale Lizenzabkommen mit bekannten Global Playern hat USV inzwischen abgeschlossen. ●

CDMO-ANGEBOT HOCHWERTIG ERGÄNZT

Der wachsende Biopharmamarkt bietet ein attraktives Betätigungsfeld für Lohnhersteller. So etwa für Biovian aus Finnland. Der One-Stop-Shop-CDMO hat vor kurzem seine Produktionsausstattung durch eine vollautomatische Vial-Fülllinie ergänzt. Zwei wesentliche Anforderungen galt es zu erfüllen: Die Anlage sollte Verluste der wertvollen Therapeutika beim Abfüllen minimieren und sich in die besonderen baulichen Bedingungen im Turku Bioscience Centre einfügen.

› CDMOs unterstützen Pharmahersteller auf vielfältige Weise. Sie helfen bei Kapazitätsproblemen, reagieren durch flexible Prozessentwicklung auf die Bedürfnisse und übernehmen das Up-Scaling zur GMP-Produktion: Die Partnerschaft mit einem CDMO kann vielen Entwicklern biopharmazeutischer Arzneimittel einen Vorsprung verschaffen. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die umfassende Dienstleistungen anbieten und kleine bis mittelgroße Chargen für klinische Studien und darüber hinaus produzieren können. Eines der Unternehmen, das mit breitgefächerten Services auf die steigende Nachfrage reagieren kann, ist Biovian. Das vor 18 Jahren gegründete finnische Unternehmen verfügt in Turku, ca. 170 km westlich von Helsinki, über 1300 m² GMP-gerechte Produktionsfläche. Diese wurde in den vergangenen Jahren mit modernstem Equipment, unter anderem mit Single-use-Bioreaktoren, ausgerüstet.

CDMOs unterstützen Pharmahersteller auf vielfältige Weise. Sie helfen bei Kapazitätsproblemen, reagieren durch flexible Prozessentwicklung auf die Bedürfnisse und übernehmen das Up-Scaling zur GMP-Produktion: Die Partnerschaft mit einem CDMO kann vielen Entwicklern biopharmazeutischer Arzneimittel einen Vorsprung verschaffen. Dies gilt insbesondere für diejenigen, die umfassende Dienstleistungen anbieten und kleine bis mittelgroße Chargen für klinische Studien und darüber hinaus produzieren können. Eines der Unternehmen, das mit breitgefächerten Services auf die steigende Nachfrage reagieren kann, ist Biovian. Das vor 18 Jahren gegründete finnische Unternehmen verfügt in Turku, ca. 170 km westlich von Helsinki, über 1300 m² GMP-gerechte Produktionsfläche. Diese wurde in den vergangenen Jahren mit modernstem Equipment, unter anderem mit Single-use-Bioreaktoren, ausgerüstet.



◀ Lohnhersteller benötigen flexible und leicht bedienbare Maschinen, um unterschiedliche Vials mit verschiedenen Pharmazeutika zu befüllen.



^ Das aseptische Fill-and-Finish vervollständigt Biovians GMP-gerechte Dienstleistungen in der Biopharma-Herstellung.

Insbesondere die wachsende Nachfrage nach Arzneimitteln für die Gentherapie führte zur Erweiterung der Produktionskapazitäten. Das Unternehmen versteht sich als One-Stop-Shop-CDMO, deckt also die gesamte Wertschöpfungskette der biopharmazeutischen Herstellung von der frühen Entwicklung bis hin zur Abfüllung und Etikettierung ab.

Vollautomatische Befüllung

Biovians Kunden werden auch mit der kommerziellen GMP-Herstellung von Chargen der Biopharmaprodukte inklusive des Fill-and-Finish unterstützt. Für die Direktorin für Entwicklung und Herstellung, Pirkko Kortteinen, stand Anfang 2019 fest, dass das Unternehmen eine vollautomatische Abfüllanlage benötigt, die Chargengrößen bis zu

10.000 Vials abdeckt und auf die Überarbeitung von Anhang 1 des EU-GMP-Leitfadens vorbereitet ist. Projektmanagerin Ulla Myllymaa erhielt die Aufgabe, einen Lieferanten zu finden, der neben den genannten Anforderungen auch den besonderen baulichen Rahmenbedingungen des künftigen Aufstellortes entsprechen konnte. Dies sollte den künftigen Lieferanten Optima noch besonders fordern.

Die Suche nach einer geeigneten Maschine gestaltete sich alles andere als einfach. Ulla Myllymaa musste feststellen: Die Optionen auf dem Markt sind recht begrenzt. Daher richtete sie sogar den Blick auf die Hersteller einzelner Komponenten. Zunächst wollte sie sich bei Optima Pharma über Füllmaschinen informieren. Technical Sales Manager Thorsten Meiser erinnert sich: „Im Gespräch kamen wir schnell darauf, dass wir von Optima die komplette Maschine zur Vial-Befüllung inklusive Einheiten zum



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Als Bio-CDMO benötigte Biovian eine vollautomatische Vial-Füll- und Verschleißmaschine, die für die Revision von Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens „Manufacture of Sterile Medicinal Products“ gerüstet ist.
- Die neueste Version der Vial-Anlage VFVM231 erfüllt diese Anforderungen.
- Dank hoher Flexibilität erlaubt sie die Abfüllung verschiedener Fläschchen-Größen und Füllmengen. Bei Biovian werden 2R- bis 100H-Vials mit 0,2 bis 100 ml befüllt.
- Diverse Funktionen zur Minimierung des Produktverlusts sind wichtig, da relativ kleine Chargen von äußerst wertvollen Arzneimitteln abgefüllt werden.
- Die auf die Kundenanforderungen angepasste Höhe des Barriersystems und der modulare Aufbau der Maschine ermöglichten es, sie am geplanten Aufbauort in Biovians Produktionsstätte im Bioscience Centre zu installieren.

Biovian in Turku, Finnland, hat seine Produktionsgebäude mit neuestem Equipment zur Herstellung viraler Vektoren für Gentherapien und rekombinante Proteine ausgerüstet. >



> RABS: Restricted Access Barrier System, Barriersystem mit beschränktem Zugang – durch feste transparente Verkleidungen und sicherheitsverriegelte Türen. Manuelle Eingriffe erfolgen über fest installierte Handschuhe.

Verschließen sowie RABS und integriertem System für die Luftprobenahme liefern können. Das war genau das, was Biovian suchte.“ Er konnte der Projektmanagerin sogar ein gerade neu aufgelegtes Maschinenkonzept anbieten, das gegenüber bisherigen Vial-Füll- und Verschleißmaschinen in einigen Details verbessert worden war. Glücklicherweise stand in Schwäbisch Hall gerade eine entsprechende Maschine kurz vor der Auslieferung bereit. Ulla Myllymaa konnte das System im Detail inspizieren und auch die Erreichbarkeit jedes Teils durch die Handschuhöffnungen testen. Meiser: „Sie war begeistert und hätte die Maschine, so wie sie war, am liebsten sofort mitgenommen.“ Doch die Maschine war für einen deutschen Kunden reserviert, an den sie nach erfolgreichem FAT kurz darauf ausgeliefert wurde. Bald darauf erfuhren Meiser und die zuständige Projektmanagerin Sabine Wildenhain, dass Biovian spezifische Anforderungen hatte, die die scheinbare Standardmaschine einzigartig machen sollte.

Niedrige Deckenhöhen fordern das Optima Team

Denn Biovian hatte vor, die Vial-Abfülllinie im siebten Stock seines Bioscience Centres aufzustellen. Dort ist die Deckenhöhe mit 2,40 m deutlich geringer als in üblichen Produktionsstätten. Dies musste bei der Ausführung des

RABS-Containments berücksichtigt werden. Meiser erläuterte: „Mit Hilfe einer Studie konnten wir die Höhe der Laminar-Flow-Einheit entsprechend reduzieren. Natürlich mussten wir evaluieren, dass dennoch ein ausreichender Luftstrom besteht, um die geforderte Partikelfreiheit sicherzustellen.“ Dies war die größte Hürde. Als sie genommen war und Optima eine Lösung präsentieren konnte, ging es schnell.

In kurzer Zeit entstand das Lastenheft. Meiser führt dies auf großes gegenseitiges Vertrauen zurück: „Die Verantwortlichen von Biovian haben uns von Optima als Experten wahrgenommen, die wissen, was sie tun.“ Folgerichtig lief auch das finale Meeting vor Auftragserteilung reibungslos. Im Sommer 2019 besprachen Ulla Myllymaa und Kaisa Paasimaa, eine Technik-Expertin von Biovian, mit dem Team von Optima die letzten Details. Zwei Tage waren dafür geplant; an einem Tag war bereits alles erledigt. Ein wichtiges Thema war, wie man die neue Vial-Füllmaschine über enge Wege und Kurven in den siebten Stock bringen könnte. Schließlich wurde beschlossen, die Maschine in zwei Teilen anzulegen – sowohl mechanisch als auch elektrisch –, die leicht transportiert und vor Ort schnell zusammengebaut werden können. Die Abfüllmaschine wurde zudem mit Kompensationszellen ausgerüstet, die Schwingungen ausgleichen, welche die Genauigkeit und Stabilität der Wägungen bei der Dosierung beeinträchtigen könnten.



Die neue vollautomatische Vial-Füll- und Verschleißlinie mit RABS ging bei Biovian Anfang 2021 in Betrieb. Sie verarbeitet eine Reihe von Vial-Größen bis zu einer Batch-Größe von 10.000. <

Mit Funktionen wie Redosing on Request, bei der unzureichend befüllte Vials an der IPC-Stelle nachdosiert werden, werden Produktverluste vermieden. <

Produktverluste minimiert

Wie von Biovian gewünscht, kann die an die Kundenanforderungen angepasste Vial-Anlage VFVM231 verschiedene Fläschchen-Größen von 2R bis 100H handhaben und Füllmengen zwischen 0,2 bis 100 ml realisieren. Die Vials werden „ready to use“ in Trays, verpackt in Beutel, geliefert. Angesichts der kleinen Chargen werden die Beutel innerhalb der Containment-Umgebung händisch entfernt, vom Bediener auf der Turning-Station gedreht und auf einen Drehteller geschoben.

Weiter geht es vollautomatisch. Die zu füllenden Objekte werden in ein Rechensystem eingebracht, gewogen und mit Hilfe einer Peristaltikpumpe gefüllt. Deren Schlauch kann als Single-use-Komponente bei jedem neuen Batch einfach ausgetauscht werden. Bei der Befüllung ist Flexibilität gefordert, denn die Produkte können unterschiedlich dickflüssig sein und neigen zum Teil zum Schäumen. Die meisten der von Biovian abzufüllenden Biopharmazeutika sind hochpreisig. Daher implementierten die Optima Experten spezielle Funktionen im Füllbereich, etwa das sogenannte Redosing-on-Request (RoR, Nachfüllen bei Bedarf) im Rahmen der In-Prozess-Kontrolle. Dazu läuft die Füllnadel einem unzureichend befüllten Vial bis zur

Kontrollwägezelle nach. An dieser IPC (In-Process-Control)-Stelle wird dann nachdosiert. Auch beim Anfahren eines Batches, also einer Phase, in der sich Luft im Förderschlauch befinden könnte, hilft diese Funktion. Beim Leerfahren sorgt sie dafür, dass das komplette Material einer Charge verwendet wird. Derartige Product Saving Features gibt es auch an der Verschleißmaschine. Fehlt beispielsweise ein Stopfen, wird ein neuer Stopfen aus dem Sortiertopf nachgefördert. All dies zielt darauf ab, dass angesichts der kleinen, sehr wertvollen Chargen möglichst wenig teilweise gefüllte oder nicht ordnungsmäßig verschlossene Vials ausgeschleust werden müssen. Schließlich werden die Fläschchen mit einer Kappe final verschlossen und verbördelt.

Im CDMO-Geschäft sind Chargen- und Produktwechsel häufig. Die Maschine sowie ihre Steuerung wurden daher so ausgelegt, dass das von Optima Experten geschulte Biovian-Personal die Maschine selbst auf neue Produkteigenschaften oder Vial-Größen anpassen kann. Die verwendeten Formateile lassen sich leicht handhaben und bei Bedarf austauschen. Die Kompaktheit der Maschine bringt weitere Vorteile. Sie erlaubt es, dass auch kleinere Bedienerinnen und Bediener via Handschuh alle Stellen der Maschine erreichen.

Beim Stopfensetzen gibt es ein weiteres Product Saving Feature, das unzureichend verschlossene Vials verhindert. Danach werden diese mit einer Kappe verschlossen und verbördelt. >



Beim Entpacken der „ready to use“ angelieferten Vials wird noch auf Automatisierung verzichtet. Die Beutel werden innerhalb der Containment-Umgebung manuell entfernt. >



Reibungsloser Ablauf, pünktliche Lieferung

Der Versand und die Montage der Maschine liefen wie am Schnürchen. Optima lieferte sie vor Weihnachten aus, „absolut termingerecht“, freut sich Sabine Wildenhain, die Optima Projektmanagerin. Sichtlich zufrieden berichtet sie vom perfekten Zusammenspiel aller Beteiligten und der Tatsache, dass dieses Projekt von Frauenpower geprägt war – sowohl bei Biovian als auch bei Optima. Sie berichtet: „Wir hatten eine Projektmanagerin im Vertrieb, eine Konstrukteurin für die Maschine, eine für die Füllereinheit, eine Qualifiziererin und auch für die Luftaufbereitung und Partikelmessung war eine Frau zuständig.“ Zur Höchstform lief auch das Montageteam auf: Es arbeitete Hand in Hand mit der Konstrukteurin und trug mit seiner großen Erfahrung und seinem Gespür für Kundenwünsche maßgeblich zu rundlaufenden Prozessen und einer Maschine von höchster Qualität bei.

Die Projektpartner beim Kunden waren zufrieden. Ulla Myllymaa bestätigt: „Die Kooperation mit Optima war vom Anfang bis zum Ende wirklich gut. Alle Komponenten wurden im Angebot spezifiziert. Wir haben regelmäßige Updates über die Prozessschritte in Form von Bildern und Telekonferenzen erhalten. Zudem schätze ich die Tatsache, dass wir eine einzige Ansprechpartnerin bei Optima hatten, eine sehr sachkundige Projektmanagerin. Künftig können wir Kunden, die uns besuchen, ein hochwertiges Equipment für die Abfüllung präsentieren.“

Die kundenspezifische Füllmaschinen-RABS-Einheit wird eventuell eines Tages in ein anderes Fabrikgebäude umziehen. Dank des modularen Aufbaus wird dies leicht zu bewerkstelligen sein. Bei Bedarf ließe sich dann der Maschinenschutz (Containment) von jetzt 1,70 m erhöhen, was größeren Maschinenbedienern zugutekommen würde. Mit der neuen, flexiblen Optima Maschine hat Biovian sein One-Stop-Shop-Angebot zukunftssicher gemacht. ●



MEHR ZUM THEMA



<https://go.nature.com/397We1Y>

IM INTERVIEW

Umfassende Dienstleistungen für weltweiten Kundenstamm

Drei Fragen an Ulla Myllymaa
Projektmanagerin bei Biovian

Welche besonderen Anforderungen hatten Sie an die neue Füllmaschine?

Die Biopharma-Unternehmen, für die wir als CDMO-Partner tätig sind, entwickeln innovative Medikamente der Zukunft. Das heißt, die uns anvertrauten Produkte sind äußerst wertvoll. Viele der Medikamentenkandidaten, die wir GMP-gerecht herstellen und aseptisch abfüllen, sind sogenannte „First-in-human“-Produkte für bislang ungedeckte medizinische Bedürfnisse. Aus diesem Grund ist minimaler Produktverlust bei kleinen Chargengrößen notwendig. Die Abfüllanlage muss robust und zuverlässig sein. Vollautomatisierung und automatische Volumenkontrolle gehören zu den wichtigen Merkmalen.

Wie waren Sie mit dem Ablauf des Projekts zufrieden?

Die Arbeitsweise war von Anfang bis Ende höchst professionell. Optima hat auf Änderungswünsche, die wir während des Projektverlaufs einbrachten, schnell reagiert. Darüber hinaus hielt Optima das genaue Lieferdatum ein.

Welche Bedeutung wird die neue Vial-Füllmaschine für Biovian in der Zukunft haben?

Fill-and-Finish ist eine Kernkompetenz von Biovian und ein wesentlicher Bestandteil unseres One-Stop-Shop-CDMO-Konzepts. Es war wichtig für uns, in das hochmoderne automatisierte System mit RABS zu investieren, das die aktuellen und zukünftigen regulatorischen Anforderungen (Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens „Manufacture of Sterile Medicinal Products“) erfüllt. Die Optima Maschine wird unsere Fähigkeiten stärken, unserem weltweiten Kundenstamm qualitativ hochwertige, umfassende Dienstleistungen anzubieten.





DIGITALE FEATURES FÜR MEHR SICHERHEIT



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Ein global tätiges Pharmaunternehmen hat erstmals in einem Projekt mit Optima zusammengearbeitet.
- Realisiert wurde eine Turnkey-Abfülllinie für Vials mit Isolatoren und Gefriertrocknungsanlagen, die für die Abfüllung von Hämophilie-Medikamenten und Lösungsmitteln vorgesehen ist.
- Smarte Digitalisierungstechnologien wurden integriert, welche die Produktionssicherheit erhöhen.
- Die integrierten Massenspektrometer in den Gefriertrocknungsanlagen wurden erstmals als SCADA-Integration eingesetzt, welche ebenfalls die Produktionssicherheit erhöhen und eine Prozesskontrolle ermöglichen.
- Die Optima Smart Services „Changeover Scan“ und „Video Monitoring“ maximieren die Anlagenverfügbarkeit und die Produktausbeute.
- Mit dem CSPE-Verfahren lässt sich die Zeit bis zum Produktionsstart auch bei komplexen Turnkey-Projekten effektiv verkürzen.
- Der Kunde ist mit dem Projektverlauf und den Ergebnissen der Anlage im Betrieb sehr zufrieden.

Optima Pharma hat eine Vial-Abfülllinie mit Isolatoren und Gefriertrocknungsanlagen realisiert, die mit einer Vielzahl von digitalen Sicherheitsfeatures und Massenspektrometern ausgerüstet ist. Der Kunde, ein global tätiges Pharmaunternehmen, legt großen Wert auf Produktionssicherheit und den Einsatz zukunftsweisender Technologien.

Der Global Player stand Ende 2018 vor der Herausforderung, die Produktionskapazitäten zu erhöhen. Neue Produkte standen in der Pipeline: Gefriergetrocknete Medikamente zur Therapie der Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, und weitere Arzneimittel für die Behandlung seltener Bluterkrankungen sollten produziert werden.

Optima punktet mit Turnkey-Kompetenz

Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die vor allem bei Männern auftritt, die Blutgerinnung hemmt und zu lebenslangen Einschränkungen führt. Darüber hinaus werden auf der Linie Lösungsmittel abgefüllt, die zusammen mit dem Produkt verabreicht werden.

Von Anfang an stand fest, dass der Lieferant der Abfüll- und Verschließanlage inklusive Isolator und Gefriertrocknungstechnologie alles aus einer Hand liefern soll – ein klassisches Turnkey-Projekt. Und damit ein Projekt, für das Optima Pharma prädestiniert ist. Ergänzend sollte das Unternehmen führend in der Isolatortechnologie sein und in der Lage, ein komplettes Qualifizierungspaket zu liefern. Aufgrund dieser Aspekte entschied sich das Unternehmen erstmals für Optima als Partner. „Eine Abfülllinie in Kombination mit Gefriertrocknungsanlagen ist ein komplexes Projekt. Darüber hinaus war die fast vollständige Durchführung der GMP-Qualifizierung eine neue Herausforderung für beide Seiten“, beschreibt der zuständige Projektmanager beim Kunden die Ausgangssituation.

›
Durch das Abscannen von Formatteilen und das Verifizieren des DMC-Codes ist sichergestellt, dass die richtigen Teile eingebaut werden.



Ein weiterer Zusatznutzen des Video Monitoring: Bediener haben einen besseren Überblick über die Anlage, da die Kameras Livebilder zum HMI übertragen.



CSPE: In Bestzeit zum Produktionsstart

Mit CSPE verfügt Optima Pharma über ein bewährtes und umfassendes technisch-wissenschaftliches Verfahren, mit dem sich die Zeit bis zum Produktionsstart durch eine Vielzahl von Maßnahmen wie Digital Engineering und vielem mehr verkürzen lässt. Von dieser ganzheitlichen Vorgehensweise hat auch dieser Kunde profitiert: „Von der Vertriebsphase an während des gesamten Projektverlaufs bot das Turnkey-Konzept von Optima Pharma große Vorteile“, sagt der Projektmanager. Dies wirkte sich positiv auf die Abstimmung von Gesamt-Design, Kommunikation, Schnittstellen (funktional, elektrisch, mechanisch und Software) sowie Anlagensteuerung aus. Hinzu kommt der eine Ansprechpartner bei Optima, der in allen Belangen des Gesamtprojekts berät.

Wie die meisten Projekte für Abfülllinien umfasst der Lieferumfang von Optima auch in diesem Fall Prozessfunktionen für das Waschen und Sterilisieren der Vials. Anschließend werden diese in der OPTIMA VFVM 7000 Füll- und Verschließmaschine befüllt und verschlossen. Die OPTIMA VFVM als Maschinenkonzept eignet sich für Injektions- und Infusionsflaschen mit einer Dosiermenge von 0,1 ml bis

500 ml. Die Leistung beträgt je nach Produkt und Füllmenge bis zu 30.000 Objekte pro Stunde. Daran schließt sich jeweils eine Be- und Entladeeinheit für die beiden Gefriertrockner des Typs LYO-D an. Diese bieten pro Gefriertrockner neun Quadratmeter Stellfläche. Über der Füllmaschine und über den beiden Be- und Entladeeinheiten wurde ein Isolator integriert. Nach dem Gefriertrocknungsprozess werden die Vials mit einer Kappe versehen und magaziniert, dies geschieht teilweise unter einer laminaren Strömung. Die Anlage ist zunächst vorgesehen für die Abfüllung von Hämophilie-Medikamenten und dazugehörigen Lösungsmitteln in Vials mit 2,5 und 12 ml.

Massenspektrometrie für noch mehr Sicherheit

100 %-In-Prozess-Kontrollen im Füllbereich und diverse Kameras, die das korrekte Stopfensetzen und das Verschließen mit einer Kappe prüfen, sorgen für maximale Prozesssicherheit. Eine Besonderheit sind die in den Gefriertrocknungsanlagen integrierten Massenspektrometer, die Optima Pharma mitgeliefert hat. Diese prüfen in festgelegten Zyklen die Atmosphäre innerhalb der Anlagen auf

unerwünschte Fremdstoffe und erkennen so sowohl während als auch vor dem Gefriertrocknen selbst kleinste Mengen Öl. Das ist auch der Grund, wieso sich der Kunde dafür entschieden hat. Neben einem Plus an Sicherheit durch den Integritätstest der Umgebung lassen sich damit zwei Ziele erreichen, erklärt Jörg Rosenbaum von Optima Pharma in Mornshausen: „Mit dem Massenspektrometer lässt sich der Gefriertrocknungsprozess sehr gut kontrollieren. Das Gerät kann auch für die Prozessoptimierung zum Einsatz kommen, um die Produktionskapazität noch besser auszuschöpfen.“ Das Massenspektrometer ist auch als Stand-alone-Lösung verfügbar und kann somit auch als Wartungsgerät eingesetzt werden.

Unterstützung beim Formatwechsel

Das Pharmaunternehmen legt nicht nur bei der Gefriertrocknung besonderen Wert auf den Einsatz zukunftsweisender Technologien. Die zweite Besonderheit an der Anlage sind die digitalen Features. Denn Digitalisierung spielt beim Changeover und der Line Clearance eine zunehmend wichtige Rolle. Dabei werden beispielsweise Produktpfade manuell ausgetauscht oder entleert und Packmittel entfernt. Schließlich wird die Anlage gereinigt und sterilisiert, bevor die nächste Kampagne gefahren werden kann. Marcel Biedermann, Project Engineering Manager bei Optima Pharma, weiß: „Hierbei bestehen Risiken,

„Nach nun fast zwei Jahren sehen wir die Früchte unserer Arbeit – eine Abfülllinie, die alles übertrifft, was Optima Pharma und wir jemals erreicht haben.“

Verantwortlicher Projektmanager beim Kunden



die den Produktionsprozess massiv beeinträchtigen können. Daher unterstützen wir hier den Bediener aktuell und zukünftig mit Features aus unserem digitalen Produktportfolio IPAS (Intelligent Production Assistance System).“

Eines davon ist der Changeover Scan. Dieser Smart Service von Optima ist ein Tool zur Unterstützung von Anlagenbedienern und steht Kunden aller Unternehmensbereiche zur Verfügung. Die Mitarbeiter des Kunden können mit Scannern zu wechselnde Formateile abscannen und anhand eines DMC-Codes verifizieren, ob die richtigen Teile verwendet werden. Der korrekte Einbau muss am HMI bestätigt werden. Das Risiko von Maschinenstillständen aufgrund des Einbaus von falschen Formateilen lässt sich so effektiv minimieren und die Verfügbarkeit nimmt zu. Da Crashes innerhalb der Maschine so vermieden werden, werden auch Produktverluste auf ein Minimum reduziert. Ein weiterer Vorteil: Bedienpersonal kann schneller eingelernt werden.

Kameras: das Zusatzauge des Produktionsleiters

Ein weiterer verfügbarer Smart Service in der Anlage ist das Video Monitoring. Kameras im Maschineninnenraum zeichnen dabei permanent Livebilder auf, die Mitarbeiter des Kunden an ihrem Produktionsstandort aus ihrem Firmennetzwerk einsehen können. Das gibt dem

Unternehmen im Falle eines Falles eine Nachweismöglichkeit gegenüber Behörden und das Verwerfen ganzer Batches kann vermieden werden. Nicht zuletzt verbessern die Kameras die Übersicht für das Bedienpersonal. Möglich ist auch die Nutzung im Alarmfall. Stellt die Maschinensteuerung einen Fehlerfall fest, wird eine gewisse Sequenz vor und nach dem Alarm gespeichert und mit einem Zeitstempel sowie weiteren Produktionsdaten wie der Batchnummer versehen. Damit lassen sich Alarmer schnell und einfach analysieren, Störungen können behoben und Produktverluste minimiert werden. „Wenn eine Produktionsabweichung in einer aseptischen Produktionsanlage auftritt, ist es eine sehr zeitaufwändige Aufgabe, diese zu untersuchen. Deshalb benötigen wir schnellstens so viele Informationen wie möglich, um die Ursache zu finden. Hierbei hilft uns das Video Monitoring“, so der Projektmanager.

In Kombination erhöhen beide Tools die Verfügbarkeit der Anlagen und sorgen für ein noch höheres Maß an Produktionssicherheit. „Unser Ziel ist, dass unsere Produkte durch Echtzeit-Qualitätskontrolle und -sicherung sofort freigegeben werden können“, begründet er die Entscheidung für die Smart Services von Optima. Kontinuierliche, automatisierte und geschlossene Produktionsprozesse sind daher von großer Bedeutung für das Unternehmen.

Mit den Ergebnissen im laufenden Betrieb bei Optima Pharma ist das Unternehmen sehr zufrieden: „Nach nun fast zwei Jahren sehen wir die Früchte unserer Arbeit – eine Abfülllinie, die alles übertrifft, was Optima Pharma

Ein wachsames Auge auf die Produktion: Kameras im Inneren der Füll- und Verschleißanlage zeichnen jeden Schritt auf.



Das Video Monitoring ermöglicht die kontinuierliche Aufzeichnung des Füllprozesses und speichert Filmsequenzen im Alarmfall.



Das Risiko von Maschinenstillständen lässt sich mit dem Changeover Scan effektiv minimieren und die Verfügbarkeit nimmt zu.



und wir jemals erreicht haben“, resümiert der verantwortliche Projektmanager. Die Linie funktioniert wie erwartet und nun wartet man gespannt auf die Lieferung. Er hebt vor allem das einfache und elegante Design hervor, die gute Reinigbarkeit und Füllgenauigkeit, die hohe Zahl von In-Prozess-Kontrollen sowie das schonende Produkthandling bei minimierter Scherbelastung. „Die Systeme von Optima sind im Vergleich zu anderen Anbietern die besten, die wir je geprüft haben“, sagt der Projektmanager.

Bereit für den Einsatz

Da ein Großteil der Qualifizierung vollständig bei Optima durchgeführt wird, bleibt die Anlage allerdings noch einige Monate im CSPE-Center von Optima Pharma. Erstmals werden die Installations-Qualifizierung, die Operations-Qualifizierung sowie eine erste Vor-Performance-Qualifizierung bei Optima Pharma durchgeführt. Die Abstimmung der Schnittstellen, die integrierte Werksabnahme (integrated Factory Acceptance Test, iFAT) unter realitätsnahen Bedingungen, die Teil von CSPE ist, und die fast vollständige Qualifizierung verkürzen die Zeit bis zum Produktionsstart beim Kunden erheblich. ●

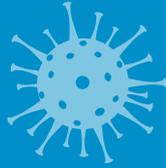


MEHR ZUM THEMA



[www.optima-packaging.com/
digitalisierung-pharma](http://www.optima-packaging.com/digitalisierung-pharma)

168,5



Millionen Infektionsfälle
in Verbindung mit Covid-19
weltweit

Stand: 27.05.2021
Quelle: COVID-19 Dashboard |
arcgis.com

150,8



Millionen Menschen
weltweit sind wieder
genesen.

Stand: 25.05.2021
Quelle: Weltweite Fallzahl
des Coronavirus nach
Patientenstatus | Statista

16



Impfstoffe
gegen Covid-19
wurden weltweit
bereits zugelassen.

Stand: 24.05.2021
Quelle: COVID-19
Vaccine Tracker |
trackvaccines.org

10 %



der Weltbevölkerung
wurden bis jetzt einmal
geimpft.

Stand: 27.05.2021
Quelle: Aktuelle Corona-Lage
am 27.05.2021: Zahlen, Karten
& Grafiken für Deutschland und
die Welt | Redaktionsnetzwerk
Deutschland

285



Impfstoffe
gegen Covid-19
befinden sich in
klinischen Studien.

Stand: 25.05.2021
Quelle: Impfstoffe gegen
das Coronavirus – aktueller
Entwicklungsstand | vfa

1,7



Milliarden Impfungen
seit Beginn der
Impfstoffkampagne

Stand: 25.05.2021
Quelle: Coronavirus-Impfungen
nach Ländern weltweit 2021 |
Statista