

O-COM

DAS OPTIMA MAGAZIN

Digitale Power, minimierte Handschuheingriffe und Risiken

Innovative Lösungen:

Annex 1 in der

Pharmaproduktion

Herausforderungen – oder mehr noch Chancen?



Dr. Johannes-Thomas Grobe
Chairman und CEO
Optima Pharma

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Pharma-Branche entwickelt sich weiterhin mit großer Dynamik. Treiber sind beispielsweise neue, komplexe Therapieverfahren genauso wie Abnehmspritzen mit „Blockbuster-Potenzial“. Und das, nachdem die Pandemie erst viele Investitionspläne durcheinandergewirbelt hatte, darunter Ersatzinvestitionen. Auf der technischen Seite erfordert der Annex 1 eine wachsende Technologieviefalt, die bis in die Digitalisierung hineinreicht.

Die Konsequenz daraus? Für unsere Kunden setzen wir diese umfangreichen Anforderungen in beste, sichere und effiziente Anlagentechnik um, einschließlich innovativer Serviceleistungen. Im Projekt minimieren wir Komplexität und Risiken und optimieren zugleich die Qualität. Unser wertvollstes Instrument ist dabei die seit Jahren gewachsene Turnkey-Strategie. Dies, gepaart mit geballter Innovationskraft, hat uns zu einem global aufgestellten, bevorzugten Partner der Branche wachsen lassen.

Seien Sie gespannt, was wir Ihnen dazu in dieser o-com an Informationen bieten: Erfahren Sie mehr über ein Turnkey-Projekt, das speziell für hochaktive Wirkstoffe und in kundenspezifischer Ausführung realisiert wurde. Interessant auch, wie neue Anlagenfunktionen dem Annex 1 begegnen. Mit innovativer Digitalisierung begleiten wir zudem Verarbeitungsprozesse und bieten neue, die effizienzsteigernde Serviceleistungen. Und nach rund 15 Jahren konsequenter Turnkey-Strategie geben wir zudem einen Überblick über die bedeutendsten und die neuesten Turnkey-Innovationen.

Viel Freude bei der Lektüre!


Ihr
Dr. Johannes-Thomas Grobe

Impressum

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

OPTIMA packaging group GmbH
Alfred-Leikam-Str. 25 | 74523 Schwäbisch Hall |
Germany

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

Redaktion
Felix Henning, Julia Völker

V.i.S.d.P. Dr. Stefan König



16

Glove-Minimization:

Wie sich Handschuheingriffe technisch sinnvoll reduzieren lassen. Und warum Handschuheingriff nicht gleich Handschuheingriff ist.



25

Technik-Innovationen für den Annex 1

Veränderte regulatorische Anforderungen an die Fill-and-Finish-Prozesse: Modulare Technik eröffnet zunehmend Wahlmöglichkeiten bis hin zu vollautomatisierten Lösungen. Den individuellen Bedürfnissen von Pharma-Unternehmen wird damit Rechnung getragen.

44

Projekt: Integriert für hochaktive Wirkstoffe

Turnkey in der Praxis. Hochaktive Wirkstoffe erfordern perfekt aufeinander abgestimmte Anlagenkomponenten. Der Kunde profitiert von einer Anlage, die bereits bei Optima umfassend durchgetestet wurde. Auch die (Vorab-)Zyklusentwicklung erfolgt inhouse.



News

6

Unsere Short News

Alles Wichtige aus der Optima Welt auf einen Blick

38

STISO reengineered: Kompakter, leistungsstärker, schneller lieferbar

Die Anlage für Sterilitätstests noch besser gemacht

Strategy

8

Turnkey-Linien: qualifiziert geliefert

Systemintegration auf einem neuen Level

16

Glove-Minimization: Der Weg zur Risikominimierung

Neue Lösungen reduzieren Handschuheingriffe am Isolator

Insights

44

Projekt: Integriert für hochaktive Wirkstoffe

Turnkey geliefert und bereits komplett getestet. Inklusive einer neuen, hochflexiblen Außenwaschmaschine

55

SCADA mit maximalem Mehrwert

Turnkey-Projekt mit zwei Gefrier-trocknern: Umfassende Multi-Batch-Prozessdokumentation

Innovation

25

Technik-Innovationen für den Annex 1

Was ist im Fill-and-Finish besonders zu beachten?

33

Digitalisierung erfüllt Kundenwünsche

Von der intelligenten Prozessabsicherung bis hin zum „Prompten“

News

Geschäftsleitung bei OPTIMA pharma

Dr. Johannes-Thomas Grobe ist seit 1. Juli 2024 Chairman und CEO bei Optima Pharma. Der 58-jährige promovierte Ingenieur verfügt über langjährige Erfahrung im Maschinen- und Anlagenbau sowie in der Antriebs- und Steuerungstechnik. Sein Führungsteam besteht aus: Matthias Poslovski (Chief Sales Officer), Matthias Naser (Chief Operating Officer), Prof. Dr. Thomas Pospiech (Chief Technology Officer), Holger Burgermeister (Director Service), Stefan Knellwolf (Geschäftsführer OPTIMA pharma containment GmbH in Radolfzell), Stephan Reuter (Geschäftsführer OPTIMA pharma GmbH mit Zuständigkeit für Gefriertrocknung in Mornshausen).



Spatenstich in Radolfzell

Im September 2024 fand der offizielle Spatenstich für den Erweiterungsbau von Optima Pharma Containment in Radolfzell statt, wo Isolatoren für modernste Turnkey-Anlagen entwickelt und gebaut werden. Es entsteht eine Montagehalle mit rund 1.700 m² sowie ein separates Verwaltungsgebäude in Holzbauweise. Die geplante Bauzeit beträgt ein Jahr. Der Erweiterungsbau ist vor dem Hintergrund einer in den letzten Jahren deutlich gestiegenen Nachfrage nach Isolatoren und der steigenden Mitarbeiterzahl notwendig geworden.



Award für Digitalisierungsstrategie

Mit dem „Allianz Industrie 4.0 Award Baden-Württemberg“ erhielt Optima eine Auszeichnung für seine umfangliche Digitalisierungsstrategie und die kundenfokussierte Umsetzung von Digitalisierungslösungen. Der Award mit der höchsten Stufe „Excellence“ wird von Baden-Würtbergs Ministerin für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus, Dr. Nicole Hoffmeister-Kraut, an Unternehmen mit ganzheitlichen Ansätzen der Digitalen Transformation vergeben.



Neuaufstellung der OPTIMA Geschäftsleitung

Die Geschäftsleitung stabil für die kommenden Jahre aufstellen: Das war die Aufgabe für die Optima Unternehmensgruppe in diesem Jahr. Altersbedingt mussten zwei Posten nachbesetzt werden. Nach einem strukturierten einjährigen Übergabeprozess ist dies nun erfolgreich abgeschlossen. Marco Beyl (CFO) und Dr. Johannes-Thomas Grobe (Chairman und CEO bei Optima Pharma) haben die Verantwortung von ihren Vorgängern übernommen. Sie ergänzen die Geschäftsleitung um CEO Dr. Stefan König und den geschäftsführenden Gesellschafter Hans Bühler.



Weiterhin auf Wachstumskurs

Die Optima Unternehmensgruppe blickt auf ein erfolgreiches Geschäftsjahr 2023 zurück. Der Umsatz des Familienunternehmens steigt auf 620 Millionen Euro und die Zahl der Mitarbeitenden auf 3.150 an über 20 Standorten weltweit. Der hohe Auftragseingang sorgt auch 2024 für weiteres Wachstum.

Neues Headquarter

Nach 65 Jahren verlegte Optima den Firmensitz von der Stadtheide in die Alfred-Leikam-Straße im Solpark. Seit einigen Jahren verfolgte die Unternehmensleitung das Ziel, die zentralen Dienste im Solpark zu vereinen, wo mittlerweile die meisten Beschäftigten arbeiten. Dies ist mit dem Kauf der ehemaligen „Solarfabrik“ gelungen. Hier finden nicht nur die zentralen Dienste Platz, sondern auch das neue Ausbildungszentrum, das sich gerade noch in der Ausgestaltung befindet, und eine große Montagefläche.



 **FÜR SIE ENTSCHEIDEND**

- Ganzheitliche Konzeption von Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolatoren und Gefriertrocknern
- Etabliert: Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE) – optimiertes Engineering, Projektorganisation und -abwicklung von Turnkey-Anlagen
- Ausrichtung der Unternehmensorganisation an Turnkey: von der Konzeptionsphase bis zum Life Cycle Management
- Taktgeber für Innovationen mit mehr als 15 Jahren Turnkey-Erfahrung
- Frühzeitig und kontinuierlich investiert: spezifische CSPE-Center für die Systemintegration und Durchführung von integrierten FATs

Turnkey-Linien: qualifiziert geliefert

Das Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE) bietet die digital und physisch optimierte Systemintegration für Fill-and-Finish-Anlagen inklusive Isolatoren und Gefriertrocknern als Turnkey-Linie. Pharmazeutische Unternehmen profitieren von geringerem Risiko, minimierten Ressourcen im Projekt sowie einem schnellen Produktionsstart.



Bei der Zyklusentwicklung setzt Optima unterschiedliche Indikatortypen ein, darunter Enzym-Indikatoren. Dies führt schneller zu präzisen Ergebnissen.



↑ Im eigenen Labor der CSPE-Center: eine von mehreren Voraussetzungen für die Inhouse-Zyklusentwicklung für Gesamtlinien.



Was häufig einfach nur als „turnkey“ bezeichnet wird, beinhaltet bei Optima Pharma tatsächlich ein ganzes Bündel an aufeinander abgestimmten Leistungen. Diese haben die perfekte Systemintegration zum Ziel. Denn nicht nur das Herstellen, beispielsweise auch die Installation und später der Betrieb von Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolatoren und Gefriertrocknungsanlagen sind anspruchsvolle Aufgaben, die mit der CSPE-Vorgehensweise für den Kunden maximal vereinfacht werden.

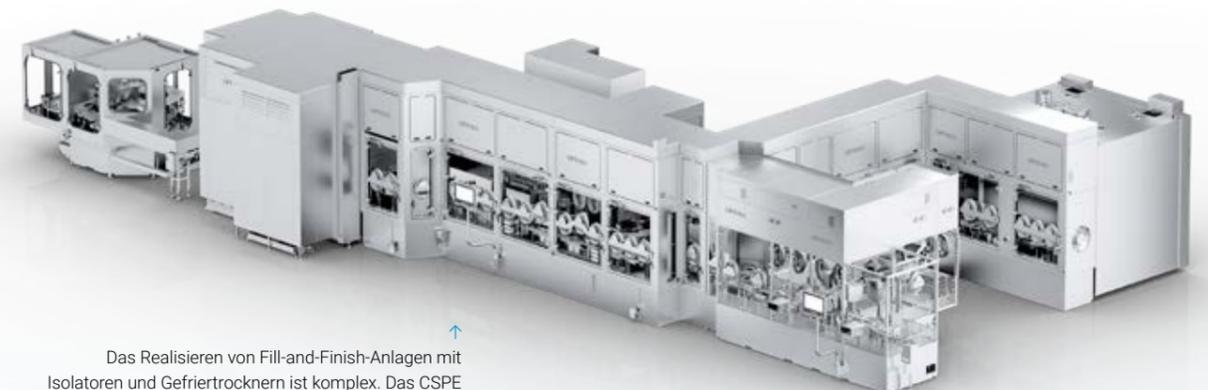
Bereits Isolatoren sind für sich gesehen komplexe Prozessanlagen. Gleiches gilt für Füll- und Verschleißmaschinen. Damit beide gemeinsam als Turnkey-Anlage eine Einheit bilden, müssen Software, Steuerungs- und mechanische Schnittstellen eng aufeinander abgestimmt werden. Gleiches gilt für Gefriertrockner, wenn diese Teil der Füll- und Verschleißprozesse werden sollen. „Solche hoch automatisierten, integrierten Fill-and-Finish-Prozesse sollten ganzheitlich betrachtet werden. Dann stehen final differenzierte, optimale Produktionsstrategien zur Verfügung“, sagt Dr. Mario Schwab, Director Sales Europe and South America bei Optima Pharma.

Inhouse erledigt: Risk-Management

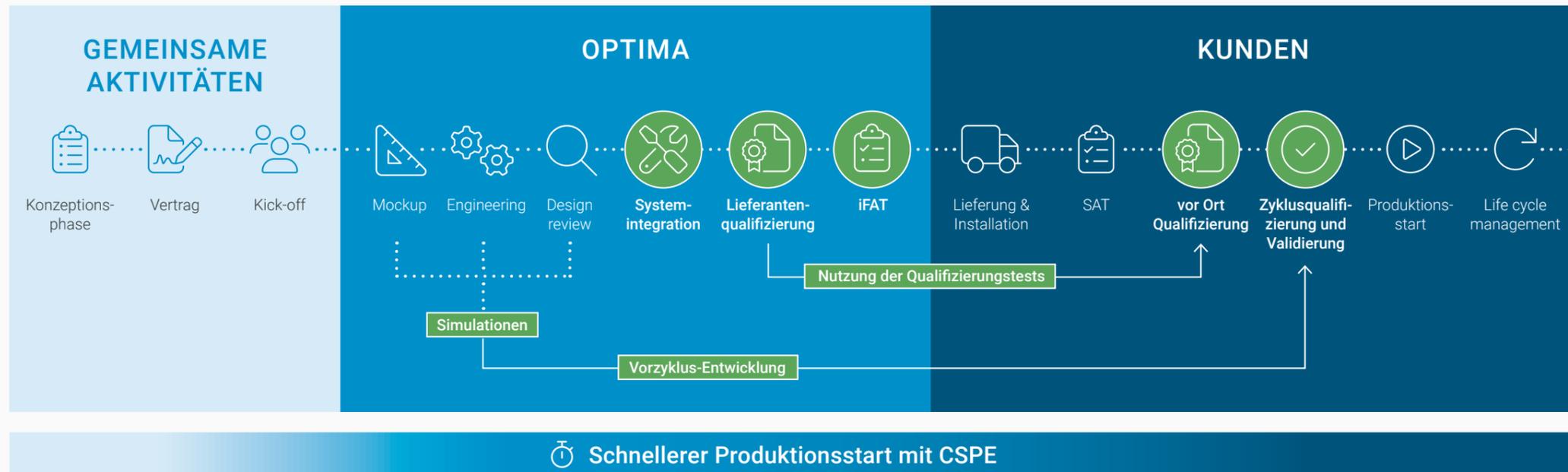
Mit rund 15 Jahren Turnkey-Erfahrung ist es im Rahmen des CSPE gelungen, Leistungen hin zu Optima zu verlagern und auszuführen, die sonst typischerweise beim pharmazeutischen Unternehmen erledigt würden. Direkt bei Optima können die meisten Leistungen sowohl organisatorisch als auch qualitativ sehr viel besser durchgeführt werden als auf einer weit entfernten Baustelle. Das ist zwar wenig überraschend, erforderte jedoch erhebliche Investitionen, Vor- und Aufbauarbeit.

So hat Optima in dieser Zeit ein ganzheitliches Prozessverständnis für integrierte Füll- und Verschleißlinien mit Isolatoren und Gefriertrockner aufgebaut und kontinuierlich vertieft. Zeitgleich wurde mit CSPE

eine systematische Vorgehensweise und Methodik etabliert und optimiert. Heute ermöglichen darüber hinaus die CSPE-Center in Schwäbisch Hall Leistungen wie das umfassende Vorab-Testen der Anlage und die Vorzyklusentwicklung der Dekontaminationsprozesse. Daraus ergibt sich der insgesamt wohl größte Vorteil für pharmazeutische Unternehmen: die frühzeitige Minimierung jeglicher Risiken, die bei komplexen Systemen wie Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolatoren und Gefriertrocknern bestehen können. Potenzielle Risiken werden schon unmittelbar bei Optima erkannt und gelöst, noch bevor die Anlage den Kunden erreicht. Letztlich reduziert das Optima-Turnkey-Konzept auch Beeinträchtigungen, die durch Arbeiten beim pharmazeutischen Unternehmen in dessen Reinräumen entstehen würden. Und auch die Aufwände und der Ressourceneinsatz des Kunden sind geringer. Denn ab der Projektierung, über das Einbringen bis hin zur produktionsbereiten Anlage wird stets mit nur einem Ansprechpartner bei Optima geplant, abgestimmt und organisiert. Der Koordinationsaufwand für die Abstimmung von bis zu drei Vertrags- und Projektparteien entfällt. Dieses Ein-Projektpartner-Prinzip gilt bis über die Gewährleistungsphase hinaus über den gesamten Lebenszyklus einer Anlage.



↑ Das Realisieren von Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolatoren und Gefriertrocknern ist komplex. Das CSPE (Comprehensive Scientific Process Engineering) sorgt durchgängig für Risikominimierung.



Alle Leistungen werden, wenn möglich, bereits bei Optima Pharma inhouse durchgeführt. Das verkürzt die Inbetriebnahmephase beim pharmazeutischen Unternehmen und auch die Lieferzeit von der Bestellung bis „Ready for Production“ insgesamt.

Optima durchgeführt. Die SCADA-Grundfunktionalität steht daraufhin für den integrierten Factory Acceptance Test (iFAT) der Anlage zur Verfügung. Beim Kunden wird das SCADA-System schließlich noch in dessen IT-Umgebung final eingebunden.

Von physischen Tests zur Qualifizierung

Sichtbare „Zeichen“ des CSPE sind die beiden CSPE-Center in Schwäbisch Hall. Hier wurden die baulichen Voraussetzungen geschaffen, damit Fill-and-Finish-Anlagen in ihrer Gesamtheit mit Isolatoren vollfunktionsfähig aufgebaut, mit Medien versorgt, in Betrieb genommen, getestet und qualifiziert werden können. Sogar kleine oder Gefriertrocknungsanlagen mit Seitenkondensator werden bei Bedarf mitinstalliert. Im eigenen Labor der CSPE-Center wird bereits der Dekontaminationszyklus entwickelt („Pre-cycle Development“). Für die Zyklusentwicklung setzt Optima heute neben den gängigen Biological- und Chemical- auch Enzymatic-Indikatortypen ein, die schneller zu präzisen Ergebnissen führen. Dass ein Zyklus nach der Anlageninstallation in den Reinräumen des Kunden erneut leicht angepasst und verifiziert werden muss, liegt an den räumlichen Gegebenheiten wie z. B. den Raumdruckkaskaden und Oberflächentemperaturen, erklärt Schwab.

Digitales Engineering im CSPE verankert

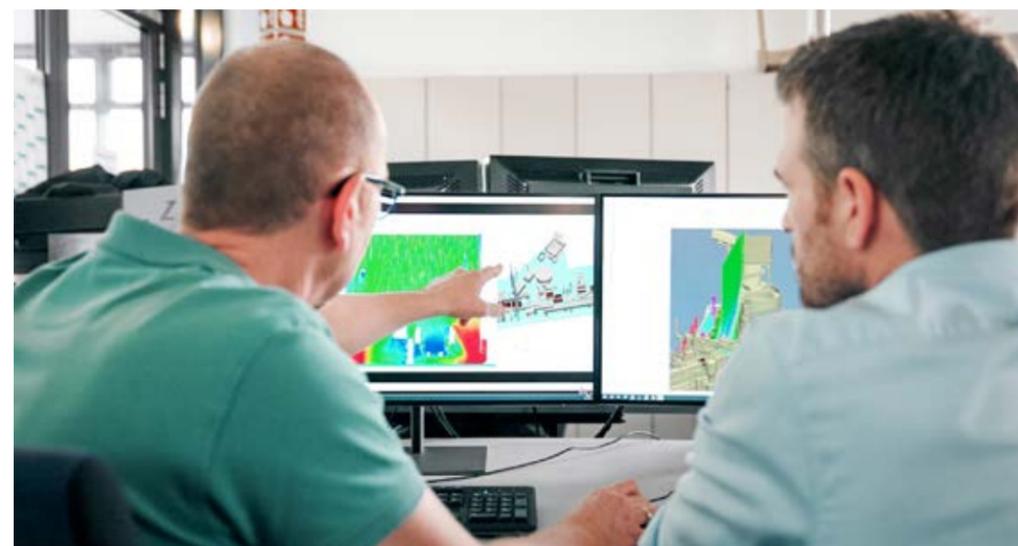
CSPE, das heißt auch, die Potenziale des digitalen Engineerings konsequent zu nutzen. „Ohne digitales Engineering wäre ‚turnkey‘ in dieser Form bei weitem nicht so effektiv und von Vorteil für unsere Kunden“, findet Schwab. Blicken wir daher nochmals genauer auf einzelne CSPE-Leistungen. Zunächst zu den Simulationen: Luftströmungs-, Fluid- und Temperatur-Simulationen sowie Simulationen des VHP-Zyklus werden von Optima im Rahmen des digitalen Engineerings durchgeführt, wohlgemerkt für die Füll- und Verschleißmaschine mit Isolatoren als eine Einheit. Seitdem im neuen Annex 1 (Eudralax Volume 4 - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use) zwischen „First-Air“ und „Second-Air“ unterschieden wird, ist beispielsweise die Frage, wie die laminare Luftströmung auf produktberührende Teile trifft, zu beachten. Simulationen zeigen hier frühzeitig an, wo ggf. Optimierungsbedarf der Gesamtanlage besteht. Abgleiche mit den später ebenfalls noch bei Optima durchgeführten Smoke Studies zeigen die hohe Übereinstimmung und die Präzision der heutigen Simulationsergebnisse auf.

→ Simulationen von einzelnen Funktionen in Bewegung bis hin zu Simulationen der Gesamtlinie sind möglich.

Von digitalen Simulationen zu physischen Tests

Auch Simulationen des Dekontaminationszyklus nehmen die mögliche Realität vorweg und bilden die VPHP-Verteilung im Isolator präzise ab. Simulationen dieser Art beginnen bereits frühzeitig in der Projektphase, wo zunächst die Einspritzdüsen bestmöglich positioniert werden. Anschließend werden am detaillierten Maschinenmodell alle erforderlichen Parameter wie z. B. Einspritzdrücke und -raten ausgearbeitet und durch Simulation die finale Positionierung bestimmt. Umfassende Tests: Unter diesem Schlagwort findet sich ein Bündel an Leistungen, die Optima noch vor

Auslieferung der Anlage durchführt. Hier wird geprüft, ob Kabelverbindungen und -beschriftungen korrekt ausgeführt sind. Außerdem werden die Schnittstellen des Sicherheitskreises der Gesamtanlage getestet. Dann folgt der Dichtigkeitscheck der Einheit aus Fülllinie und Isolator und ggf. der Isolatoren für die Beladeeinheit angeschlossener Gefriertrockner. Im nächsten Schritt wird das Automatisierungs- und Softwaregerüst der Anlage nach einem definierten Prozedere analysiert. Darin eingeschlossen ist auch die Software der Isolatortechnik und der Beladesysteme für Gefriertrockner. Und schließlich werden die Tests des SCADA-Systems für die Gesamtanlage noch bei



Ein Ansprechpartner: Dieses Prinzip gilt durchgängig – auch für das koordinierte Einbringen und Installieren der Anlagentechnik in den Reinräumen pharmazeutischer Unternehmen.



→
Optima Pharma führt bereits die Qualifizierung (IQ und OQ) der Anlage durch. Nach Installation im Reinraum müssen nur Schnittstellen neu geprüft werden, die für den Anlagentransport getrennt wurden.

Einmalig statt doppelt qualifizieren: „Leveraging“

Nutzen die Kunden das Qualifizierungspaket (IQ und OQ) von Optima Pharma, müssen später lediglich diejenigen Schnittstellen der im Reinraum des Pharma-Unternehmens aufgebauten Anlage erneut getestet und qualifiziert werden, die für den Transport der Anlage getrennt wurden. „Leveraging“ nennt sich diese Vorgehensweise, bei der die Anlage bereits zuvor inhouse von Optima erfolgreich qualifiziert wurde. Der Kunde übernimmt diese Qualifizierung sowie die von Optima erstellten Dokumente als bereits nahezu vollständige Basis. Ergänzt wird die Qualifizierung beim Kunden final um diejenigen Anlagenelemente, die erneut miteinander verbunden werden mussten. Alle Dokumente sind einheitlich aufgebaut und können zur Validierung des Herstellungsprozesses bei den Behörden hinzugezogen werden. Somit wird nur einmal und nicht doppelt getestet, was Zeit und Aufwand beim Kunden spart.

Zudem koordiniert Optima mit einem integrierten Move-in-Konzept den gesamten Ablauf für das Einbringen und die Installation der Füll- und Verschleißanlage mit den Isolatoren und Gefriertrocknern. Kürzere

Baustellenzeiten im Reinraum des Kunden, aber auch deutlich weniger Koordinationsaufwand für die Verantwortlichen im pharmazeutischen Unternehmen bietet somit das Optima Turnkey-Projektmanagement der Gesamtlinie.

Training und Optima Academy

Die Turnkey-Anlage ist installiert – bald schon soll das Bedienpersonal mit ihr arbeiten. Auch das bedarf der kompetenten Vorbereitung, damit die komplexe Anlage vom Bedien- und Maintenancepersonal verstanden und so schnell wie möglich in der Praxis „beherrscht“ wird.

Dazu hat Optima die „Optima Academy“ eingerichtet, sodass die Produktionsphase mit der neuen Anlage gleich effizient beginnt. Zunächst wird der individuelle Trainingsbedarf der Teilnehmer ermittelt. Professionelle, zertifizierte Trainer stellen daraufhin die Inhalte und Trainings auf Basis von zuvor generierten Bausteinen zusammen. Sowohl unterschiedliche Facetten des Onlinetrainings, als auch das Lernen in Präsenz direkt an der Maschine, bei Optima und beim Kunden, sind Teil des Konzepts.

Neuerungen und nahe Zukunftspläne

Seit ungefähr 15 Jahren sind Gefriertrocknung und Containment bereits integraler Bestandteil von Optima Pharma. Unzählige Entwicklungsschritte liegen zwischen dem ersten Abstimmen von Schnittstellen und dem heutigen CSPE. Viel Know-how und zwei CSPE-Center wurden aufgebaut – ist man damit am Ziel angelangt?

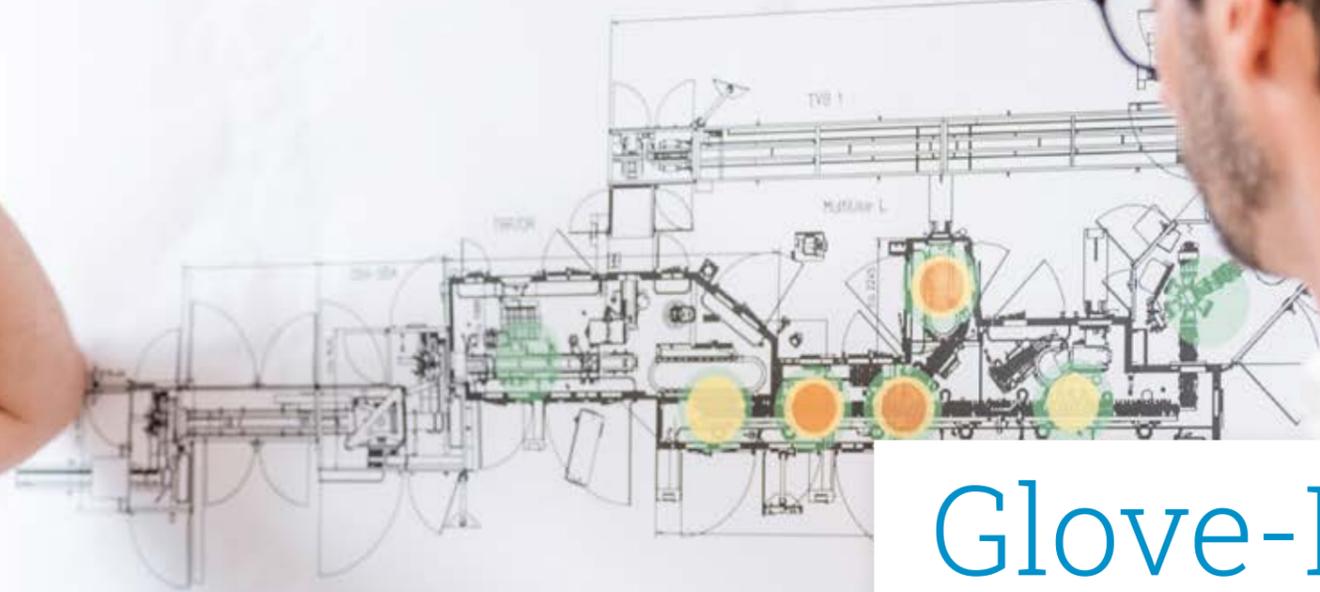
Verbesserungspotenziale wird es immer geben. So hat Optima Pharma erst kürzlich eine organisatorische Neuerung eingeführt. Erfahrene Experten der drei Gewerke Füllen und Verschließen, Containment und Gefriertrocknung begleiten ein Projekt unmittelbar nach Auftragseingang und mit einer spezifischen Vorgehensweise. Damit wird die bestmögliche technische Ausführung bereits zu Projektbeginn sichergestellt. Idee und Philosophie des Optima Turnkey-Ansatzes ist, inhouse Anlagen zu realisieren, die vollständig getestet, qualifiziert und nahezu „Ready for Media-Fill“ sind. Und der nächste Schritt? „Fill-and-Finish-Gesamtlinien mit oder ohne Gefriertrocknung, die beim Kunden in kürzester Zeit mit höchster Zuverlässigkeit arbeiten, also ‚Ready for Production‘ übergeben werden“, stellt Mario Schwab in Aussicht. Mit dem Slogan „Optima: Your Home for Turnkey“ werden all die gebotenen Leistungen zusammengefasst. ☺

Was zeichnet das CSPE und „turnkey“ bei Optima Pharma aus?

- Ein zentraler Ansprechpartner für die gesamte Turnkey-Anlage
- Die Fill-and-Finish-Linie als eine Funktionseinheit mit Isolatoren und Gefriertrocknung: Beratung, Engineering bis hin zur Realisierung, Qualifizierung und „Ready for Production“
- Umfassend digitales Engineering, beispielsweise der Einsatz verschiedener Simulationsarten für die Gesamtlinie
- Einheitliche Software- und Automatisierungskonzepte für die Gesamtlinie
- Zyklusentwicklung des Dekontaminationsprozesses mittels Simulationen sowie praktische Umsetzung mit Indikatoren im CSPE-Labor vor Auslieferung
- Umfassende Tests der Gesamtlinie vor Auslieferung, beispielsweise Signale („Handshakes“), Sicherheitskreise und Dichtigkeit des Isolatoraufbaus
- Einheitliches SCADA für die Gesamtlinie: Funktionalität zum iFAT, Einbettung in Kunden-IT vor Ort
- „Leveraging“: Nahezu vollständige Qualifizierung der Gesamtlinie bei Optima möglich. Beim Kunden werden nur die für den Transport getrennten Anlagenteile erneut qualifiziert
- Einbringkonzept und Koordination der Installation der Linie mit einem Ansprechpartner
- Trainings, Service- und gesamtes Life-Cycle-Management für die Gesamtlinie mit einem zentralen Ansprechpartner

Glove Risk-Management

Overview of glove risks



Glove-Minimization: Der Weg zur Risiko- minimierung

i FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Das individuelle Risiko einzelner Handschuh-eingriffe hängt von mehreren Faktoren ab
- Optima bietet nicht einen Maschinentyp, sondern ein Portfolio an verschiedenartigen Lösungen, die sich nahezu für alle Maschinentypen und -eigenschaften eignen
- Die Lösungen basieren auf mechanischen, auf Software- und Automatisierungslösungen, einschließlich KI
- Damit stehen die unterschiedlichsten, spezifischen Kundenbedürfnisse im Fokus, die je nach Anwendung variieren werden
- Vollintegrierte Lösungen gemäß des Turnkey-Ansatzes und der CSPE-Vorgehensweise: von der Strömungsoptimierung bis hin zur Inhouse-Programmierung aller Automatisierungslösungen

Handschuheingriffe an Isolatoren reduzieren, um das pharmazeutische Risiko zu minimieren – ein klarer regulatorischer Auftrag an die Branche. Doch die eine Lösung dafür gibt es nicht, dafür ein ganzes Bündel an neuen, bereits umgesetzten Ideen und Technologien, um den unterschiedlichsten Anforderungen gerecht zu werden. Welche Lösungen das sind, zeigt dieser Beitrag auf.



↑
Sortiertöpfe für Stopfen und die Zuführung gelten als kritischer „Hotspot“. Optima bietet Lösungen.

Die regulatorische Zielsetzung ist klar: Handschuheingriffe in Isolator sind, wo immer möglich, zu vermeiden. Dabei erlaubt Annex 1 weiterhin Handschuheingriffe, dies jedoch nur im Rahmen einer Contamination Control Strategy als eine risikobasiert zu begründende Vorgehensweise. Damit ist der Auftrag klar – und der Anlagenbau treibt Lösungen für das Reduzieren von Handschuheingriffen kontinuierlich voran. Sei es für geplante Eingriffe wie beim sterilen Rüsten oder bei ungeplanten zur Störungsbeseitigung.

Potenzielle Risiken von Handschuheingriffen kennen

Zeitgleich stellen Kunden, wie bisher auch, in jedem Projekt spezifische Anforderungen – ergänzt um das Kriterium minimierter Handschuheingriffe. Dabei ist es sinnvoll, sich einmal die Risikobewertung von Handschuheingriffen genauer anzuschauen, die sehr unterschiedlich ausfällt.

Insbesondere diese Faktoren sind zu beachten:

- die Häufigkeit von Eingriffen pro Handschuhposition,
- die Position des am Isolator verbauten Handschuhs,
- der Zeitpunkt in der Prozessabfolge,
- die Dauer des typischen Handschuheingriffs an der Position.

Jeder am Isolator verbaute Handschuh stellt allein aufgrund seiner Existenz ein gewisses Grundrisiko dar. Doch ist beispielsweise ein Handschuheingriff im Bereich des Dosierens im Umfeld von offenen Behältnissen mit einem vergleichsweise sehr viel höheren Risiko behaftet als ein Handschuheingriff im Bereich nach dem Bördeln, wo die Behältnisse bereits verschlossen sind. Handschuheingriff ist somit nicht gleich Handschuheingriff.



Kein neuer Maschinentyp – Lösungen für alle Maschinentypen

Um Handschuheingriffe risikobasiert und kundenspezifisch zu reduzieren bzw. zu eliminieren, eignet sich, so die Überzeugung bei Optima, ein Portfolio an Handschuh-minimierenden Lösungen. Denn die Frage der „geeigneten“ Lösung ist kundenindividuell auch eine Frage des Prozesses und des Budgets sowie der „Philosophie“ des anwendenden Unternehmens. Technologie-Optionen sollen die divergierenden Kundenanforderungen abbilden.

Optima-intern müssen neue Lösungen zunächst noch weitere Anforderungen abdecken: Praxisgerecht sollen diese sein – und damit letztlich ein breites Einsatzspektrum bieten. Also nicht nur bei kleiner Leistung funktionieren, sondern genauso in Hochleistungsanlagen, wie sie beispielsweise für die Impfstoffproduktion eingesetzt werden, sowie in hochflexiblen Anlagen:

Ob nun Vials, Spritzen oder Karpulen, Bulk oder genestete Behältnisse verarbeitet werden, auch das sollte nicht ausschlaggebend für die Anwendbarkeit der Lösungen sein. Zudem sollten neue Lösungen mit anderen zentralen Anlagenfunktionen und -eigenschaften kompatibel sein.

Modular mit Mechanik, Software und künstlicher Intelligenz

Welche Optionen sind nun bei Optima verfügbar, um Handschuheingriffe zu reduzieren? Das Spektrum reicht von KI-basierter Fehlererkennung, die mit Robotik und autonomer Bahnplanung kombiniert ist, über weitere Automatisierungs- und reine Software-Lösungen bis hin zu innovativen mechanischen Lösungen. Kombinationen daraus sind möglich, um ein kundenspezifisches Gesamtsystem zu bilden.

↓
Handlinghilfen erhöhen die pharmazeutische Sicherheit von Handschuheingriffen. Innovative Mechanik erschließt weitere große Sicherheitspotenziale.



Gemäß Annex 1 müssen immer dann, wenn es technisch möglich ist, direkt und indirekt produktberührende Komponenten in autoklaviertem Zustand in die Anlage eingebracht werden. Dies geschieht folglich (wenn möglich) bei geschlossenen Isolator Türen beispielsweise über Beta-Ports oder Materialschleusen. Auch bei den sich anschließenden Rüstvorgängen dürfen die Komponenten nicht mit einem Handschuh direkt berührt werden. Handling- und Installationstools wie (entfernbar) Griffe am Equipment sind eine erste Lösung, um eine Anlage überhaupt Annex-1-konform rüsten zu können. Doch erfordert dies in der Ausführung sehr gut ausgebildetes Personal, das beispielsweise First-Air-Risiken beim Rüsten kennt und vermeiden kann.

Innovative Mechanik-Tools

Optima hat daher innovative mechanische Lösungen entwickelt, um Risiken effektiv zu minimieren, wie eine Anlage mit Rotationskolbenpumpen beispielhaft zeigt: Eine in Gehäuse und produktberührenden Kolben zerlegte Pumpe wird hier zusammen mit einem Teileträger und einer Schutzhülse autoklaviert. Dieser Träger ist später Teil der Transportlösung, die Schutzhülse wird wiederum sicherstellen, dass das Bedienpersonal den Kolben weder beim Steriltransfer noch bei der Montage mit den Handschuhen direkt berühren kann. Für die Installation wird der autoklavierte Teileträger mit den Komponenten über den Beta-Port an ein Schienensystem innerhalb der Anlage übergeben. Der Teileträger rastet hier in einen kleinen Wagen ein, der im Isolator an die Installationsposition transportiert wird. Erst jetzt, mit dem Einsetzen des Pumpenkolbens ins Gehäuse, wird sich dessen Schutzhülse entfernen lassen.



Füllnadeln berührungslos in Position

Das Einsetzen der Füllnadeln in die Nadelhalterungen der Dosierstation erfordert Präzision und Fingerspitzengefühl – über Handschuheingriffe und mit Handgriffen gehen diese jedoch verloren, insbesondere bei mehrstelligen Dosier-Anordnungen. Die mechanische Lösung dazu: Die Nadelhalterung wird über eine präzise Führung zur Bedienseite des Isolators bewegt, ohne dass Anlagenbediener über den Transporteur greifen müssten. An der Isolatorwand lässt sich die

sind die Zahl und Dauer der Handschuheingriffe stark reduziert.

Sicheres Fixieren in Sekunden

Beim Rüsten sind Formateile sicher und stabil mit Trägern zu verbinden. Dafür werden Formateile meist mit Handschrauben befestigt, was jedoch bei geschlossenen Isolator Türen und über die Handschuhe am Isolator schwierig sein kann, insbesondere an schlecht erreichbaren, First-Air-kritischen Positionen. Bei jeder Schraube entsteht zudem ein gewisser Zeitaufwand, bis diese festgezogen ist. In Hinblick auf die Risikominimierung besteht somit Handlungsbedarf. „Plug, Click and Play“ könnte man das neue System nennen, mit dem sich Formateile in Optima-Maschinen schraubenlos, schnell und sicher installieren lassen. Federn, Hebel und weitere Mechanik ersetzen die Schraubverbindungen nahezu komplett. Bereits das „Einfädeln“ der Formateile geht einfach vonstatten. Dafür weisen die Führungen zu Beginn des Weges noch definiertes Spiel auf, das zu null Toleranz in der Endposition übergeht. Mit dem Einrasten in die Endposition fixiert ein Federmechanismus das Formateil automatisch. Ein weiterer Mechanismus sichert diese Position ab. Auch das Poka-Yoke-Prinzip wurde in der Entwicklung umgesetzt, sodass die Formateile mit ihren spezifischen Aufnahmen nur verwechslungsfrei und in korrekter Einbauposition installiert werden können.



Das individuelle Risiko einzelner Handschuheingriffe hängt von mehreren Faktoren ab.

Nadelhalterung zudem um 90 Grad drehen. Damit hat ein Operator freien Blick auf die einzufädelnde Position, die Halterung ist ergonomisch gut erreichbar und befindet sich zugleich außerhalb des First-Air-kritischen Bereichs. Auf gleichem Weg wird die mit Füllnadeln bestückte Halterung in die Dosierstation zurückgeführt. Versehentliches Berühren kritischer Teile und das Bewegen mit Handschuhen im Bereich von Primärluft sind damit eliminiert. Auch Handgriffe befinden sich nun außerhalb First-Air-kritischer Bereiche. Gleichzeitig

→ Künstliche Intelligenz erkennt treffsicher falsch ausgerichtete Stopfen. Mit autonomer Bahnplanung wird der pharmagerechte Lösungsweg des Roboters im Voraus berechnet.



↑ Formateile mit einem einfachen „Klick“ installieren: Dafür wurde ein besonderer Mechanismus ausgeklügelt, Kundenfeedback einbezogen und umfassend getestet.



↑ Biotrak® erkennt Keimbelastungen in Echtzeit. Mit dessen Zertifizierung können zahlreiche Handschuheingriffe entfallen. Optima hat das System bereits in mehrere Anlagen integriert.

Engineering mit Kundenfeedback

Hinter dieser für Bediener sehr einfachen und hilfreichen Anwendung steckt intensive Entwicklungsarbeit, wie ein kurzer Einblick verrät: Im ersten Schritt wurden die auf die Formateile wirkenden Kräfte ermittelt. Mit diesen Informationen wurden neue Lösungen in FEM-Simulationen gezielt getestet und daraufhin erste Prototypen bei Optima im 3D-Druck hergestellt. Kunden erhielten diese, um Feedback zu Verbesserungen geben zu können. Später wurden dort auch die Wasch- und Sterilisationseigenschaften im Autoklaven gegengeprüft. Die ersten Serien-Formateile, wie sie für Kundenmaschinen vorgesehen sind, hat Optima über einige Wochen inhouse auf Prüfständen im Dauertest belastet und damit Produktionsbedingungen simuliert. Erst nach dieser internen Validierung wurde die finale Freigabe für den Einsatz in Kundenmaschinen erteilt. Da dieses Fixierungssystem über die gesamte Anlage hinweg einsetzbar ist, reduziert es die Zahl und Dauer an Handschuheingriffen in kritische Zonen erheblich. Einzelne Formateile wurden zuvor mühsam und zeitraubend eingebaut. Heute genügt pro Position ein einziger kurzer Handschuheingriff – Installation erledigt. Dies zudem First-Air-optimiert, also ohne dass Bediener dabei die Primärluftversorgung unterbrechen.

Software-Lösungen zur Risikominimierung

Eine ideale Ergänzung zu diesen mechanischen sind Softwarelösungen: Viele Komponenten, insbesondere Formateile, sind an beweglichen Achsen befestigt. Diese lassen sich softwaregesteuert mit Motoren in gut erreichbare Formatinstallationspositionen fahren, außerhalb First-Air-kritischer Bereiche. Anlagenbediener wählen dazu diese Funktion am HMI aus. In der Folge werden zahlreiche Handschuheingriffe in unkritische Bereiche verlagert. Neben den genannten Lösungen für geplante Eingriffe, die insbesondere das Bedienpersonal beim Rüsten unterstützen, sind Lösungen für ungeplante Eingriffe Teil des Optima Portfolios. Potenzielle Störungen sind hier der Fokus, die ohne kritische Handschuheingriffe oder gänzlich automatisch korrigiert werden. Bei einem Produktionsstopp, den eine einzelne Spur beispielsweise wegen eines Dosierpumpendefekts verursacht, kann die betreffende Spur bequem am HMI abgeschaltet werden. Die Anlagenleistung ist nun zwar vermindert, doch entfallen mit dieser neuen Software-Funktion viele Handschuheingriffe zur Fehlerbehebung. Zudem kann auf diese Weise das Batch zu Ende produziert werden.

Ungeplante Eingriffe? Mit Robotik und KI gelöst!

Mit Einführung des Annex 1 wurde der Sortiertopf und die sich anschließende Stopfenzuführeinheit zu einem Bereich mit nochmals höherer pharmazeutischer Kritikalität. Denn wird über dem Sortiertopf oder der Zuführschiene ein Eingriff mit dem Isolatorhandschuh durchgeführt, wird das First-Air-Prinzip verletzt. Damit sind in der Regel alle Stopfen in dieser Zone als potenziell kontaminiert zu klassifizieren. Zudem treten an der Sortier- und Zuführeinheit für Stopfen im Vergleich zu anderen Anlagenzonen häufiger Fehler auf. Weit mehr als die Hälfte aller ungeplanten Handschuheingriffe entfallen mit einer Lösung für diesen Fehlertyp, schätzen die Experten von Optima. Hierfür wurde ein Robotiksystem entwickelt, das diese Handschuheingriffe nahezu vollständig eliminiert: Der Roboterarm verfügt über ein autoklaviertes Werkzeug mit Nadel als „Picker“ sowie ein optisches System. Falsch orientierte Stopfen werden erkannt, vereinzelt, aufgepickt und in ein Behältnis gegeben. Erste Besonderheit dieses Moduls ist die Optik für das Überwachen der Zuführspuren, das in Kombination mit künstlicher Intelligenz unterschiedliche Packmittel und Fälle erkennt und klassifizieren kann. Dieses System ist der klassischen Bilderkennung überlegen und liefert besonders zuverlässige Ergebnisse. Zweite Besonderheit der neuen Funktionseinheit ist der digitale Zwilling. Dieser berechnet im Voraus mögliche Lösungswege –

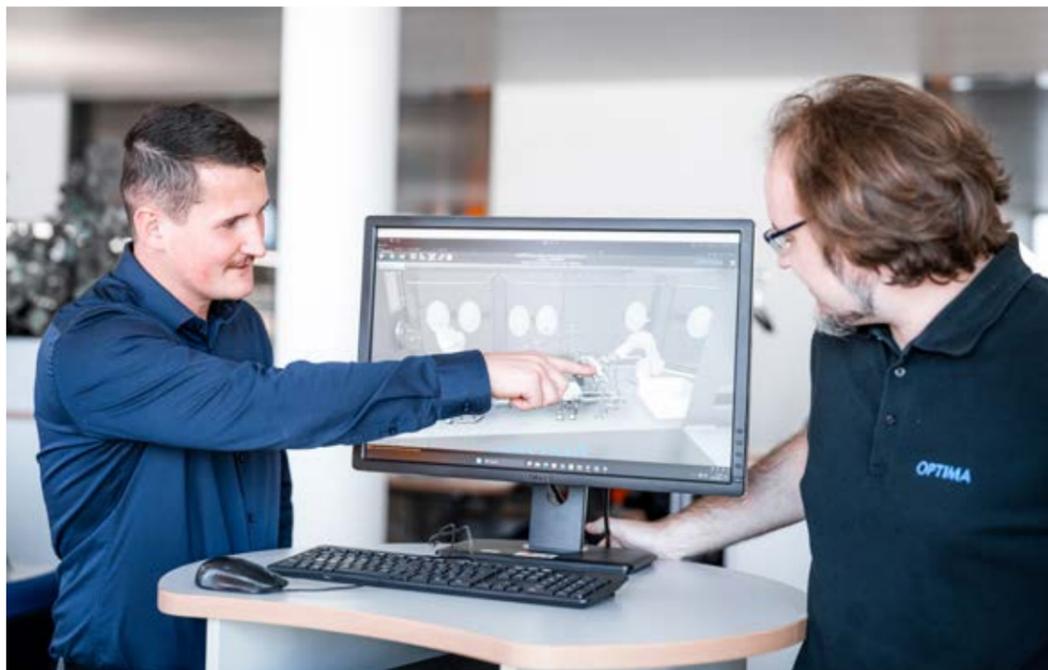
Bewegungsabfolgen des Roboters – und berücksichtigt dabei verschiedene pharmarelevante Kriterien, was auch „autonome Bahnplanung“ genannt wird.

Der schnellere Zwilling

Dazu kennt und beachtet der digitale Zwilling das Schema der pharmazeutischen Kritikalität, insbesondere die First-Air-Prinzipien. In „No-go-Zonen“ hat ein Roboter keinen „Zutritt“, beispielsweise um Verwirbelungen über offenen Behältnissen zu vermeiden. Mit weiteren Kriterien wie der erforderlichen Verarbeitungszeit wird ein Lösungspfad berechnet, den der Roboter daraufhin ausführt. Auch eine Kollisionsgefahr in der Anlage, die bei dieser Art von automatischen Eingriffen entstehen und in der Folge einen Produktionsstopp verursachen könnte, wird so ausgeschlossen. Mit dieser autonomen Bahnplanung ist das System in der Lage, theoretisch alle 30 Sekunden einen falsch ausgerichteten Stopfen ohne Prozessunterbrechung zu entfernen. Damit ist Kompatibilität mit Hochleistungsanlagen gegeben. Die Produktivität der Anlagen erhöht sich zudem signifikant.

Diese von Optima programmierte und patentierte Gesamtlösung bildet die Basis für weitere Anwendungsgebiete. Auch Telemanipulationseinheiten arbeiten nach dem gleichen Prinzip. Hier übernimmt ein Roboterarm mit Werkzeugen innerhalb des Isolators Aufgaben, die sonst ein Anlagenbediener

Der digitale Zwilling ist darauf spezialisiert, mögliche Bewegungsabläufe des Roboters zu berechnen, um falsch ausgerichtete Stopfen pharmagerecht zu entfernen.



Freude am Tüfteln:
Teamwork führt zu den
besten Lösungen.



manuell ausführen würde. Der Roboterarm wird hier „manuell“, beispielsweise mit einem Controller, von außen aktiviert und gesteuert. Die räumliche Trennung zwischen Bediener und Isolatorinnenraum ist damit gegeben. Ist etwa ein leeres Vial auf einem Drehteller gekippt, kann es per Telemanipulation entfernt werden. Kritische Zonen sind auch hier unzugänglich, sodass eine Annex-1-konforme Ausführung von Bewegungen in den Anlagen gesichert ist.

Genauso kann das Installieren des Füllpfads Roboter-gestützt nahezu vollautomatisch erfolgen. Hier arbeiten die beschriebenen mechanischen Lösungen und die Robotik Hand in Hand, um Handschuheingriffe zu vermeiden.

Besonderheit: Systemintegration mittels CSPE

Alle Lösungen des Optima Portfolios werden im Rahmen des Comprehensive Scientific Process Engineerings (CSPE) „vollintegriert“ und ganzheitlich entwickelt. Das betrifft hier insbesondere zwei Aspekte: Die neuen Handschuh-reduzierenden Funktionen werden in Simulationen strömungsoptimiert ausgearbeitet. Als Turnkey-Anbieter führt Optima Simulationen mit den vollständigen Konstruktionsdaten inklusive des Isolators und ggf. der Gefriertrockner sowie aller Einbauten der Anlage durch – so wie sie sich später als Gesamtsystem in Produktion befinden wird.

Damit sind Aussagen über das Strömungsverhalten beispielsweise an den Mouseholes oder bei unterschiedlichen Temperaturverhältnissen je nach Prozessphase eines Gefriertrockners möglich. Auch die im Annex 1 geforderte Strömungsvisualisierung „in motion“ (Smoke Studies) führt Optima mit aufgebautem Isolator und angeschlossenem Be- und Entladesystem noch in den eigenen CSPE-Centern durch. Zudem programmiert Optima Robotik- und Automatisierungssysteme grundsätzlich selbst, unabhängig davon, ob diese intern entwickelt wurden oder von Dritt-Anbietern stammen. So beispielsweise auch Biotrak® als eine alternative Lösung für das Anlagen-Monitoring, das direkt ins Optima HMI und die Batch-Reports integriert ist (vgl. Seite 31). Damit lässt sich eine vollständig harmonisierte Systemintegration aller Komponenten und Funktionen erzielen. Dies ist zugleich Voraussetzung dafür, dass Optima im Service-Fall eine direkte Unterstützung beispielsweise für alle Robotik-Komponenten über den gesamten Lebenszyklus einer Anlage hinweg leisten kann. Dieser Pool an modular einsetzbaren Lösungen für das Minimieren von Handschuheingriffen wird kontinuierlich erweitert – und sich damit zum echten „Gamechanger“ entwickeln. Weitere Informationen zu Annex-1-bezogenen Lösungen, die über die Handschuheingriff-Minimierung hinausreichen, finden Sie ab Seite 25. ☺



Technik-

Innovationen

für den Annex 1

i FÜR SIE ENTSCHIEDEND

- Der Annex 1 hat Einfluss auf das Fill and Finish: First-Air-Prinzipien, weniger Handschuheingriffe, mehr Monitoring
- Contamination Control Strategy (CCS) ist Grundlage der Prozesse: potenzielle Risiken erkennen und minimieren
- Simulationen während des Engineerings sind eine Grundlage für durchgängig First-Air-optimierte Prozesse
- Neue Funktionen und Lösungen unterstützen das Rüsten, den Fill- and Finish-Prozess und das Monitoring
- Modularität für individuelle kundenspezifische Lösungen

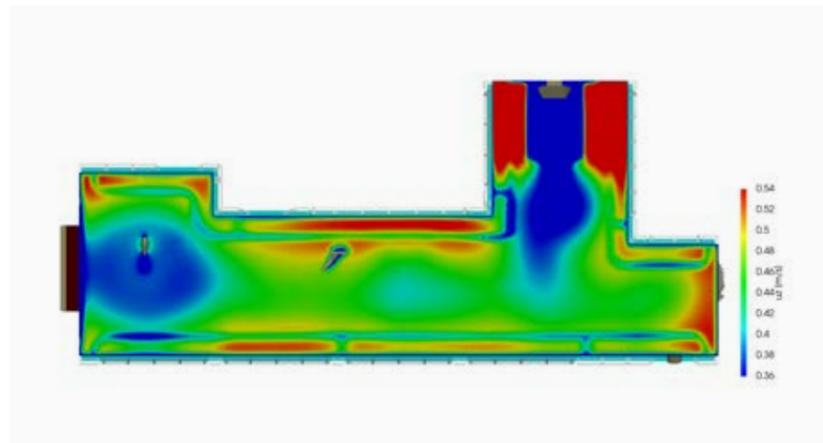
Wie wirkt sich der geltende EU GMP Annex 1 auf Fill-and-Finish-Prozesse aus? Und welche technischen Lösungen und Optionen bietet Optima in der Umsetzung der neuen Anforderungen, um die Produkt- und Patientensicherheit weiter zu erhöhen?

Die Minimierung von Handschuheingriffen in Isolatorn ist ein wesentliches Ziel des Annex 1. Speziell dazu finden Sie in dieser o-com einen vertiefenden Beitrag. Der Annex 1 fokussiert darüber hinaus insbesondere auch das First-Air-Prinzip in Fill-and-Finish-Prozessen. Da gerade Handschuheingriffe das First-Air-Prinzip unterlaufen können, besteht ein enger Zusammenhang zwischen den beiden Aspekten „First Air“ und „Handschuhminimierung“ – was auch zu inhaltlichen Überschneidungen beider Beiträge in Hinblick auf die Lösungen führt. Daher werden manche Lösungen hier nur stichwortartig erwähnt und auf den Beitrag „Glove-Minimization: Der Weg zur Risikominimierung“ (ab Seite 16) verwiesen. Die Beiträge ergänzen sich somit gegenseitig.

Regulatorische Grundlagen

Die „Contamination Control Strategy“ (CCS) ist heute eine zentrale Grundlage für die Prozesse eines pharmazeutischen Verarbeiters. Gefordert wird im Annex 1 zudem ein „Quality Risk Management“. Prozesse müssen demnach gemäß einer risikobasierten Vorgehensweise innerhalb der CCS geprüft und bewertet werden. Das Quality Risk Management ist wiederum Teil des übergeordneten „Pharmaceutical Quality System“.

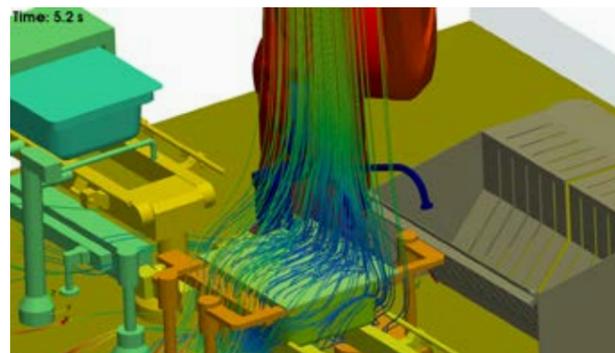
Erstmals wird im Annex 1 „First Air“ explizit erwähnt und zwischen First und Second Air des Laminar Flows unterschieden. Für die Umsetzung des First-Air-Prinzips und die Laminar-Flow-Optimierung eignen sich zunächst Simulationen. Es lassen sich komplette Turnkey-Linien mit Isolator und Beladezonen an Gefriertrocknungsanlagen in virtueller Funktion, also dynamisch, simulieren. Mittels Simulationen lässt sich daraufhin auch dokumentieren, wie ein Laminar Flow in Hinblick auf First- und Second Air im Projekt optimiert werden konnte. Unverändert gilt: Über Smoke Studies muss vor Produktionsstart, meist noch während der Qualifizierung beim Maschinenhersteller oder final beim Betreiber, der Laminar Flow dargestellt und mit einer Videoaufnahme dokumentiert werden. Wesentlich ist außerdem die in Annex 1 formulierte angestrebte Reduzierung der Anzahl von Eingriffen über Isolator-Handschuhe. Der pharmazeutische Anlagenbetreiber ist dazu verpflichtet, eine „authorized list“ zu erstellen, welche qualifizierte (Handschuh-)Eingriffe in den Fill- and Finish-Prozess enthält. Davon werden die so genannten nicht-qualifizierten Eingriffe unterschieden, für die Maschinenstörungen ein typisches Beispiel sind.



Die unterbrechungsfreie Überströmung mit First-Air, hier eines noch verschlossenen Tubs mit Behältnissen, wird ersichtlich. Besonders aussagekräftig sind Simulationen von Gesamtanlagen in Funktion, also mit sich bewegenden Bestandteilen.



↑
Strömungssimulationen des Anlagenherstellers geben Aufschluss über potenziell problematische Zonen im Isolator, die dem First-Air-Prinzip des Annex 1 zuwiderlaufen könnten. Noch in der Engineeringphase werden diese Zonen optimiert. Pharmazeutische Unternehmen und CDMOs können als Kunde des Anlagenbaus Strömungssimulationen in ihre Contamination Control Strategy (CCS) übernehmen, um die Optimierung einer Anlage zu dokumentieren.



→
Handling- und Übergabelösung für autoklavierte Rotationskolbenpumpen im Isolator: Mit so genannten Peak-Vorrichtungen lässt sich die Installation der Rotationskolbenpumpen ohne direkten Kontakt mit produktberührenden Materialien realisieren.



←
Neue Lösungen für RTP-Ports tragen dazu bei, Handschuheingriffe im Sinne des Annex 1 zu reduzieren. Diese Ports werden nicht mehr von innen über einen Handschuheingriff betätigt, sondern von außen. Hierbei stehen mechanische sowie vollautomatische Lösungen zur Verfügung.

Ein weiterer grundlegender Aspekt des Annex 1 betrifft das Containment. Bei bestehenden klassifizierten B-Räumen, die weiter genutzt werden sollen, sind RABS-Anlagen weiterhin denkbar. Doch bei Neubauten dominieren Isolator-Anlagen ohnehin den Markt nahezu vollständig, so die Erfahrung bei Optima. Isolatoren müssen Grade-A-Bedingungen in den kritischen Zonen sowie einen unidirektionalen Laminar Flow erzeugen.

Annex 1: das Rüsten der Anlage und die Batch-Vorbereitung

Beim **Handling der Füllnadeln** und beim Einrichten des Produktpfads muss gemäß Annex 1 direkter Kontakt der Handschuhe mit produktberührenden Materialien vermieden werden (§ 5.5, §4.11).

Optima hat hierfür vielfältige mechanische Lösungen entwickelt. Beispielsweise für das Handling der Rotationskolbenpumpen ab dem Autoklavieren, für Übergabesysteme ab dem RTP-Port, für Transportlösungen und mechanische Führungen im Isolator sowie für die Schnellfixierung von Komponenten und Formateilen. (Siehe dazu Bericht Seite 19). Zudem lässt sich – unabhängig vom Füllsystem – eine Roboter-Lösung installieren, welche die Füllnadel in den Füllnadelhalter nahezu vollautomatisiert einsetzen kann. Im selben regulatorischen Zusammenhang sind die **RTP-Ports** für den Transfer von Equipment, Materialien und Komponenten in die Grade A-Anlagenzone zu beachten. Hier sind zwei Lösungsvarianten verfügbar, um die RTP-Ports von außen öffnen zu können. Dies anstelle der bisher üblichen Vorgehensweise, den



↑
Der direkte Kontakt produktberührender Teile mit Handschuh-eingriffen ist gemäß Annex 1 zu vermeiden. Handlingshilfen sind eine Lösung hierfür.

RTP-Port über einen Handschuh-eingriff von innen zu bedienen, was unter First-Air-Supply-Gesichtspunkten kritisch bewertet werden kann. Bei den neuen Lösungen handelt es sich entweder um manuell bedienbare Mechaniken oder um eine motorisierte vollautomatische Lösung, die von einem Dritt-Unternehmen stammt. Beide Lösungstypen wurden bereits mehrfach installiert.

Die **Sortiertöpfe** der Füll- und Verschleißanlagen sind als direkt oder indirekt produktberührende Materialien gemäß Annex 1 zu sterilisieren (§ 5.5). Eine Bio-De-kontamination reicht nicht mehr aus. De facto wird ein Sortiertopf über offene Türen aus einer sogenannten Parkposition in den Isolatorbereich eingebracht. Zu diesem Zeitpunkt wird der Isolator nicht dekontami-niert sein.

Speziell für Hochgeschwindigkeitsanlagen mit schwe- ren Sortiertöpfen hat Optima ein automatisiertes Handling-System mit Schwenkarm entwickelt. Der

Schwenkarm übernimmt den autoklavierten Sortier- topf mit Abdeckung aus einer Position vor dem Iso- lator und transportiert ihn bei geöffneten Türen an die vorgesehene Position in der Anlage. Dies verbessert insbesondere die Arbeitsergonomie und senkt zugleich das Kontaminationsrisiko, da Handgriffe des Bedien- personals an kritischen Bereichen der Sortiertöpfe ent- fallen. Zudem kann über eine Smoke Study der Frage nachgegangen werden, wie sich Partikel bei geöffneter Isolator-tür und bestehendem Überdruck beim Einbrin- gen des Sortiertopfs in den Isolator verhalten.

Die folgende Option wurde allein vor dem Hintergrund des § 8.16 (s.u.) entwickelt: **Verifiziergewichte** werden in der Batchvorbereitung auf allen Wägezellen einzeln platziert. Bislang wurden diese Gewichte über einen Handschuh-eingriff mit Hilfe von Pinzetten manuell bewegt. Eine automatisierte Lösung setzt nun die Gewichte automatisiert auf den Wägezellen zur Kalib- rierung ab und entfernt diese anschließend wieder.

Da alle Tara- und Bruttowägezellen sowie die Redo- sing-Wägezellen einzeln kalibriert werden müssen, ent- fallen mit dem neuen System zahlreiche Handschuh- eingriffe. Auch eine dynamische Prüfung findet statt.

Annex 1: Auswirkungen auf den Füll- und Verschleißprozess

Mit § 8.16 sollen insbesondere manuelle Eingriffe des Bedienpersonals in den Prozess wo immer mög- lich eliminiert oder reduziert werden. Dies beinhaltet auch die qualifizierten, erlaubten Eingriffe, die in einer „authorized list“ geführt werden. (Zugleich ergibt sich aus § 8.16 auch, dass Handschuh-eingriffe weiterhin erlaubt sind, sofern diese Abläufe risikobasiert ana- lysiert und in der CCS stringent begründet werden können.) Diverse Lösungsoptionen tragen dieser Anforderung Rechnung.

Im Verarbeitungsprozess können sogenannte ma- nuelle **An- und Leerfahrrahmen** oder **automatisierte Leerfahrschieber** zum Einsatz kommen. Mit diesen Vorrichtungen werden Behältnisse am Auslauf von Waschmaschinen bzw. eingangs am Sterilisiertunnel zu Beginn und am Ende eine Batches gleichmäßig verteilt, um eine sichere konstante Sterilisation gewähr- leisten zu können. Diese Entnahme der Leerfahrschie- ber in A-Umgebung wurde bislang über Handschuh- eingriffe manuell durchgeführt. Zudem wären hier nun, aufgrund des First-Air-Prinzips des Annex 1, alle Behältnisse zu verwerfen, über denen ein manueller Vorgang über Handschuh-eingriffe ausgeführt wurde. Mit dem automatisierten Leerfahrsystem entfallen Handschuh-eingriffe und es müssen an dieser Stelle keine Behältnisse ausgeschleust werden.

Eine weiteres Novum ist das **automatisierte Entfernen falsch ausgerichteter Stopfen** in Zuführbahnen. Eine neue Funktionseinheit besteht aus einem Roboterarm,



Das vereinfachte Handling dieses Agarplatten- Systems reduziert Handschuh-eingriffe erheblich. Quelle: Particle Measuring Systems

↓



↑
Neue Lösung für das Abnehmen des Tyvek- Papiers: Partikelbelas- tungen in Behältnissen werden damit effizient vermieden.

→
Das Überprüfen der Integrität der Handschuhe geschieht mittels Hand- schuhprüfsystemen. Die Messdaten werden für die Dokumentation per WLAN ins Batch-Protokoll über- tragen. Die korrekte Zuordnung von Prüfscheibe, Handschuhport sowie Handschuh erfolgt mittels RFID- Technologie.



Kamerasysteme mit Ringspeicher zeichnen automatisch auf und speichern, sobald ein Handschuheingriff während der Batch-Verarbeitung erfolgt. Damit lässt sich nachträglich beurteilen und dokumentieren, ob dieser entsprechend den Regularien durchgeführt wurde.



PUPSIT-Filtertests sind seit Einführung des Annex 1 verpflichtend. Testsysteme mit hohem Automationsgrad ermöglichen eine rationelle Vorgehensweise bei diesem Integritätstest.



der mit autoklavierbarem Picker und Nadel ausgerüstet und mit KI ausgestattet ist. Diese Lösung, die sich auch für Hochleistungsanlagen eignet und Stillstandszeiten stark reduziert, wird ausführlicher auf Seite 22 vorgestellt.

Die bereits erwähnten Lösungen für das Öffnen der RTP-Ports am Isolator über dessen Außenseite lassen sich um **automatisiert schwenkbare Rutschen** für die Stopfenzuführung ergänzen. Während der Öffnung des RTP-Ports wird in diesem sensiblen Bereich potenziell die Laminar-Flow-Strömung bzw. der First-Air-Supply kurzzeitig beeinflusst. Da es sich um indirekt produktberührende Teile handelt, müssen Rutschen gemäß Annex 1 autoklaviert werden.

Eine optimierte Lösung hat Optima für das Entnehmen der zweiten, auf den Behältnissen aufliegenden **Tyvek-Abdeckungen** entwickelt.

Zuvor wölbten sich die Tyvek-Papiere beim automatisierten Abnehmen an den äußeren Enden nach unten, was das potenzielle Abladen von Partikeln ins Nest und in die offenen Behältnisse begünstigte. Die neue Lösung greift mit Saugern an den äußeren Rändern des Tyvek-Papiers, sodass eine durchgängig ebene Papierfläche entsteht. Durch De-Ionisierungsstäbe wird zudem sichergestellt, dass sich das Tyvek-Papier

nicht statisch auflädt, sich dort Partikel ansammeln und ungleichmäßig abgegeben werden. Das Risiko einer Partikelbelastung in Behältnissen ist minimiert.

Annex 1: Monitoring und Prozesskontrollen

Füll- und Verschleißprozesse sowie Handschuheingriffe sind zu überwachen. In Hinblick auf Annex 1 sind verschiedene Aspekte des Monitorings zu beachten oder bieten Optimierungspotenziale.

„Pre-use post sterilisation integrity tests“, kurz **PUPSIT**, sind für Produktfilter mit Annex 1 neu verpflichtend durchzuführen (§ 8.82 ff.). Verschiedene Aspekte und

Vorgehensweisen sind für diese Integritätstests definiert. So etwa, dass die Porengröße der Produktfilter maximal 0,2 bzw. 0,22 µm betragen und ein Test „in-place“, also in eingebautem Zustand in oder an der Anlage, durchgeführt werden muss.

Weitere Regelungen sind spezifiziert und es wird darauf hingewiesen, dass Tests in ihrer Planung und Ausführung tiefes Prozessverständnis erfordern (§ 8.87). Um dabei ein hohes Maß an Sicherheit in der Ausführung und eine rationelle Vorgehensweise zu erzielen, bietet Optima PUPSIT-Testsysteme mit hohem Automatisierungsgrad an.



Der Annex 1 hat vielfältigen Einfluss auf das Fill and Finish.

In bestehenden Füll- und Verschleißanlagen werden für das **Monitoring der potenziellen Keimbelastung** üblicherweise Agarplatten genutzt. Diese müssen in vorgegebenen Intervallen über Handschuheingriffe entnommen bzw. gewechselt und anschließend entsprechend den Vorgaben bebrütet werden. Diese bekannte Vorgehensweise führt zu zahlreichen manuellen Handschuheingriffen. Neu ist ein Biofluoreszenz-Partikeldetektor Biotrak®, der ohne Agarplatten arbeitet. Dieser misst die potenzielle Keimbelastung kontinuierlich in Echtzeit. Nach regulatorischer Anerkennung können damit sämtliche Handschuheingriffe des Agarplatten-Systems entfallen. Inzwischen hat Optima erste Kundenanlagen ausschließlich mit dem neuen System ausgerüstet. Mit kontinuierlichen Messungen und Auswertungen in Echtzeit können zudem, im Falle einer Detektion, Produktverluste erheblich minimiert werden. Alternativ dazu ist ein Single-Use-System verfügbar, welches das Handling der Agarplatten über die **Handschuheingriffe** vereinfacht.

Für die Handschuheingriffe an Isolatoren sieht Annex 1 **Dichtigkeitstests** vor, die mindestens zu Beginn sowie am Ende eines Batches oder einer Kampagne oder häufiger durchgeführt werden müssen (§4.21). Darüber hinaus hat der Anlagenbetreiber in seiner CCS zu definieren, wie häufig Handschuhe an Isolatoren ersetzt werden. Auch die Vorgehensweise bei Dichtigkeitstests sowie bei der Bio-Dekontamination für die Handschuheingriffe werden beschrieben (§ 4.22).

Beispielsweise müssen hier Spreizer die Finger der Handschuheingriffe voneinander trennen. Optima bietet für das Überprüfen der Integrität der Handschuhe spezielle Handschuhprüfsysteme. Messdaten werden hier für die Dokumentation per WLAN ins Batch-Protokoll übertragen. Die korrekte Zuordnung von Prüf-scheibe, Handschuh-Port sowie Handschuh geschieht mittels RFID-Technologie.

Da in absehbarer Zeit Handschuheingriffe nicht vollständig aus dem Aseptic Processing eliminiert werden können, können Kamerasysteme eine sinnvolle Ergänzung sein. **Hochgeschwindigkeitskameras mit Ringspeicher** sind darauf ausgelegt, Prozesse an den Arbeitsstationen kontinuierlich aufzuzeichnen und mit Zeitversatz wieder zu löschen. Jedoch wird bei einem Anlagenstopp die Sequenz vor und nach einem Handschuheingriff oder bei einem anderen Fehler automatisch dauerhaft gespeichert. Damit lässt sich die Kritikalität eines Prozesseingriffs und dessen potenzielle Auswirkungen auf die pharmazeutische Qualität (nachträglich) beurteilen und dokumentieren. Kamera-kontrollen können außerdem bei der Fehleranalyse und Prozessoptimierung helfen.

Fazit: Modularität für mehr Auswahl

Der Annex 1 hat vielfältigen Einfluss auf das Fill and Finish bei pharmazeutischen Verarbeitern. Neue technische Lösungen für die Verarbeitungsprozesse, jedoch auch für das Rüsten und das Monitoring sind erforderlich – sofern nicht eine alternative Vorgehensweise in der CCS stringent begründet werden kann. Optima bietet dazu vielfältige Lösungen, die ganz im Sinne der Anlagenmodularität Wahlmöglichkeiten eröffnen. Dazu tragen darüber hinaus auch die vielfältigen Handschuh-minimierenden Lösungen bei, die in dieser o-com ab Seite 17 vorgestellt werden. ☺

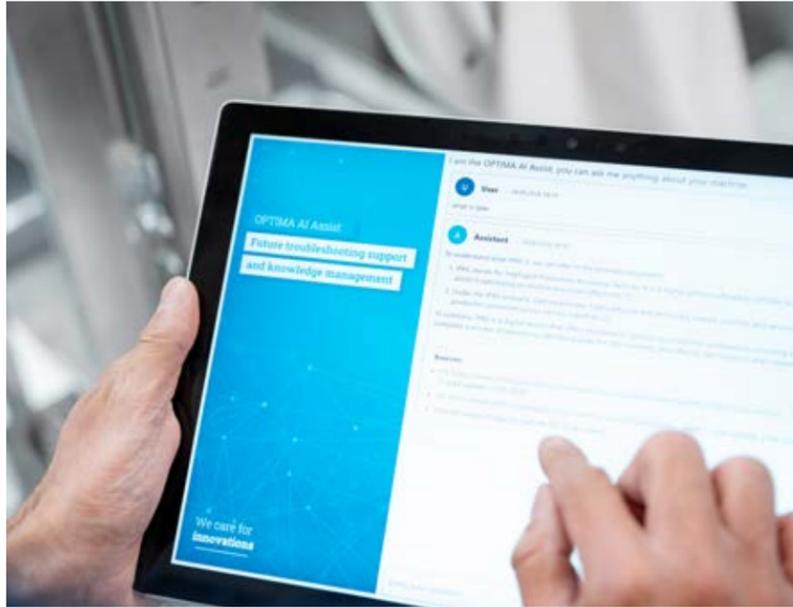
FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Das Digitalisierungsportfolio IPAS umfasst aktuell 14 Tools für Pharma, vier davon werden im Beitrag vorgestellt
- **Neu:** Ein OLED-Display in Isolatorscheiben gibt Informationen wie am HMI wider, ist bedienbar und bei Nichtgebrauch transparent
- **Neu:** Der AI-Assist steht als digitaler Experte direkt an der Maschine zur Verfügung. Er beantwortet Bediener-Fragen, die ohne Fachwissen formuliert werden können
- **Bestseller:** Kamerasysteme in den Anlagen zeichnen Prozesse für die Analyse auf. Dauerhaft gespeichert werden nur die Sequenzen, die vor Eingriffen oder Alarmen stattfanden
- **Hohe Sicherheit:** Digitale Identifizierung von Formatteilen sowie eine unterstützte und kontrollierte Reihenfolge bei Formatwechselarbeiten – der Change Over Assist verhindert Fehler und schafft Effizienz

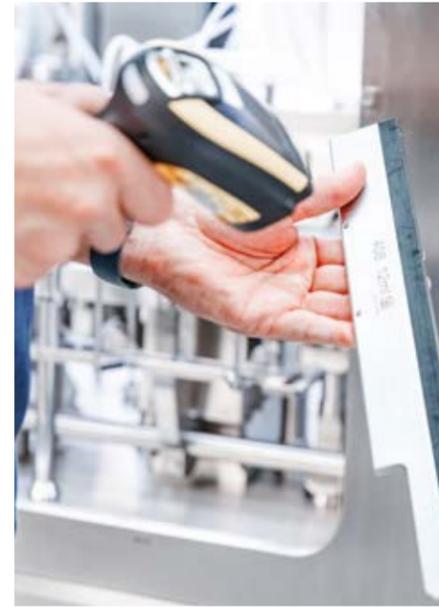


Digitalisierung **erfüllt** **Kundenwünsche**

Eines haben alle Digitalisierungsprodukte von Optima gemeinsam: den hohen Kundennutzen. Wie sich beispielsweise die Kontrolle von Fill-and-Finish-Prozessen und Eingriffen mit Kameras automatisieren lässt und was ein digitaler Experte an der Maschine leistet, soll dieser Beitrag klären. Auch das sichere und effiziente Rüsten von Anlagen mit einem digitalen Tool sowie ein bedienbares Display in der Isolatorscheibe werden vorgestellt.



↑ Nicht immer kennen Anlagenbediener den „richtigen“ Fachbegriff, um gezielt Informationen zu finden. Hier hilft der Optima AI-Assist bei der Lösungssuche.



↑ Vor dem Einbauen werden Formateile gescannt. Anlagen sind damit vollständig sowie mit den richtigen Formateilen gerüstet. Die korrekte Reihenfolge wird eingehalten.

Um Fill-and-Finish-Prozesse produktiver und sicherer zu gestalten, bietet Optima aktuell 14 digitale Produkte im IPAS-Portfolio (Intelligence Production Assistant Services) an. Zwei neue sowie zwei etablierte Produkte werden in diesem Beitrag beschrieben. Die Gemeinsamkeit aller IPAS-Produkte: Es müssen sich Use-cases von Kunden damit lösen lassen. Nur dann hat eine Idee die Chance, als digitales Produkt von Optima realisiert zu werden.

Ein Display in der Isolatorscheibe?

Publikumspremiere feierte das OLED-Display, das in den doppelwandigen Isolatorscheiben integriert ist, auf der diesjährigen Achema. Dieses Display dient als zusätzliches Anzeigemedium und ergänzt das HMI. In seiner finalen Version wird es per „touch“ bedienbar sein. Entscheidend: Ist das OLED-Display nicht aktiv, ist es transparent und gibt den Blick in die Maschine frei. Die Praxisvorteile erklärt Waldemar Mayer, Leiter der Abteilungen für Digitalisierung und Robotik bei Optima Pharma: „Beispielsweise beim Einbringen von Komponenten und beim Zuführen von Materialien wie Stopfen oder auch beim Einrichten des Füllpfads treten immer wieder Fragen auf. Mit dem OLED-Display haben Anlagenbediener Videolanleitungen, SOPs (Anm.: Standard Operating Procedures) und weitere Informationen direkt vor Augen.“ Das OLED-Display zeigt außerdem Alarme dort an, wo sie akut sind. Beim Beheben von Störungen haben die Bediener möglicherweise sogar die Hände in den Handschuheingriffen und schauen sich Anleitungen dazu parallel an. Ebenfalls ist der „Changeover



Die Gemeinsamkeit aller IPAS-Produkte: Es müssen sich Use-cases von Kunden lösen lassen.

Assist“ (s.u.) mit Vorgehensweisen für Formatwechsel direkt an der Isolatorscheibe verfügbar. Der Operator kann auch hier unmittelbar das Gesehene ausführen. Mit dieser Innovation sollten außerdem neue Mitarbeiter schneller mit der Maschine vertraut sein, erwartet Mayer. Letztlich werde die Bediensicherheit allgemein zunehmen.

Der Formatwechsel-Checker

Wie kann man Bediener beim Formatwechsel und beim Maschinenrüsten besser unterstützen? Eine Frage, die sich Waldemar Mayer und sein Team gleich aus mehreren Gründen gestellt haben: Immer wieder passiere es, dass beim Rüsten der Maschine ein Formatteil falsch ausgewählt oder falsch montiert werde, was nicht selten einen Maschinendefekt auslöse. Wird beispielsweise anstelle eines 10-ml-Formatteils ein 2-ml-Formatteil eingebaut, kann das bereits einen „Crash“ verursachen. Gravierend, sind auch Produktionsunterbrechungen, wenn nach dem Dekontaminationszyklus festgestellt wird, dass ein Formatteil vergessen wurde. Im besten Fall lässt sich dieses

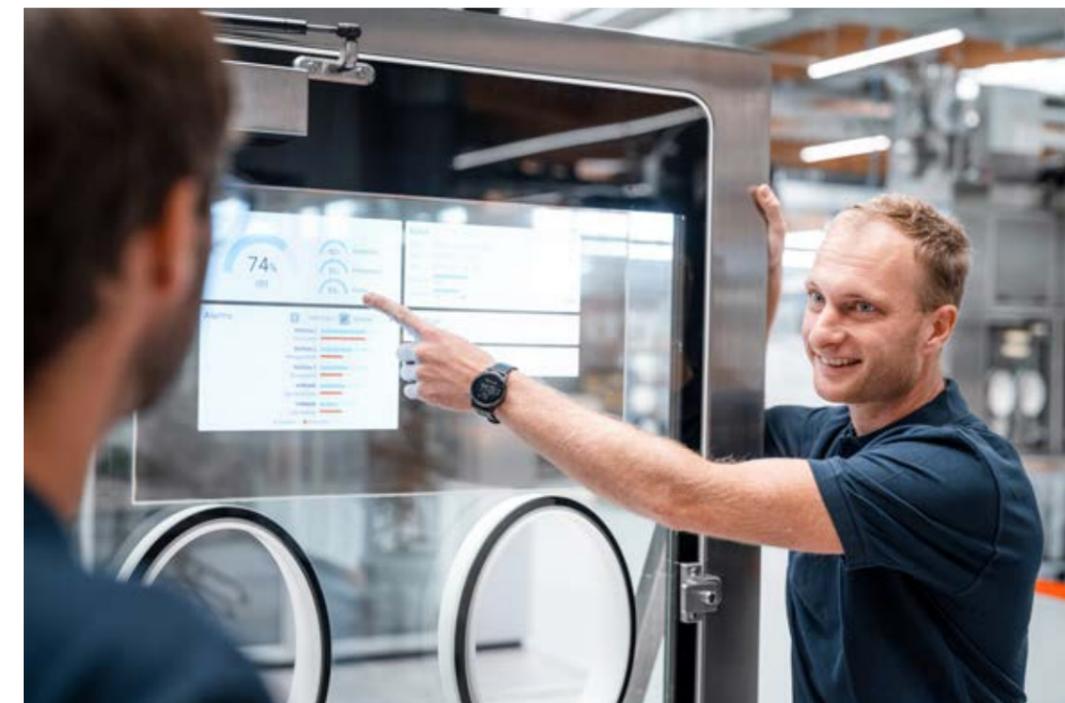
dann nachträglich über einen Port einschleusen, um nicht den gesamten Dekontaminationszyklus neu starten zu müssen. Doch die Folgen solcher Defekte können durchaus noch drastischer sein: Handelt es sich um ein sehr empfindliches Arzneimittel, das beispielsweise innerhalb kurzer Zeit gefriergetrocknet werden muss, entstehen mit solchen Produktionsunterbrechungen erhebliche finanzielle Risiken sowie eine potenzielle Lücke

in der Patientenversorgung. Nicht zuletzt liefert der Annex 1 ein weiteres Argument für die digitale Unterstützung beim Rüsten: Die richtige Einbaureihenfolge von Komponenten ist eine Voraussetzung dafür, dass First-Air-Bedingungen, wie vorgeschrieben, für produktberührende Formateile durchgängig gegeben sind. All die genannten Fehlerpotenziale wendet ein System ab: Der Change Over Assist beinhaltet eine digitale Schritt-für-Schritt-Anleitung für Maschinenbediener und gibt eine klare Reihenfolge vor, die schon mit dem Ausbau der zuvor verwendeten Formateile beginnt. Im Change Over Assist sind außerdem digitale Dokumente und Video-Anleitungen hinterlegt, die zeigen und erklären, wie vorzugehen und was zu beachten ist. Da sich die pharmazeutische Praxis von Unternehmen zu Unternehmen stark unterscheidet, lässt sich der Change Over Assist jederzeit individuell mit eigenen Inhalten wie beispielsweise SOPs anpassen oder ergänzen.

Scannen statt Vergessen

Teil des Change-Over-Assist-Systems sind Data-Matrix-Codes an allen Formateilen. Damit ist jedes Format mit all seinen Formateilen digital identifizierbar. Bevor ein Operator ein Formatteil einbaut, scannt er dessen Code. Daraufhin meldet ihm das System zurück, ob es sich um das richtige Teil in der richtigen Reihenfolge

handelt. Wiederum ist der richtige Einbau vom Operator zu bestätigen. Damit besteht Sicherheit, dass erstens jedes Formatteil „passt“, zweitens alle erforderlichen Teile und drittens diese in der vorgesehenen Reihenfolge installiert wurden, bevor der Dekontaminationsprozess beginnt. Weiterer Vorteil: Eine Anlage kann mit zwei Bedienern parallel gerüstet werden. Der Change Over Assist behält dabei den Überblick, wann was zu tun ist. Zudem ist nachträglich nachvollziehbar, wer welchen Schritt ausgeführt hat. Wenn es gewünscht ist, kann ein pharmazeutisches Unternehmen Zeitvorgaben hinterlegen, an denen sich die Maschinenbediener bei den einzelnen Arbeitsschritten orientieren sollten. Für die Darstellung des Change Over Assists bietet Optima das HMI, Tablets, die Datenbrille „Hololens“ und demnächst auch die oben vorgestellten OLED-Displays an. Mit Hilfe dieser Medien wird der Bediener auch an die Stelle geführt, an der er die nächste Formatwechselarbeit ausführen soll. Dabei unterscheiden sich die Darstellungsweisen abhängig vom Medium. Doch bereits eine Draufsicht der Maschine am HMI ist eine wertvolle Information, die den Anlagenbediener schneller an die betreffende Stelle lotst, als wenn er nur auf sich allein gestellt wäre. Mit dem Change Over Assist gelingt das Rüsten nicht nur sehr viel sicherer, sondern auch schneller, das zeigt schon heute die Erfahrung.



Ein neuartiges OLED Panel in Isolatorscheiben ist bedienbar, zeigt Informationen und Videoanleitungen an. Bei Nichtgebrauch ist es transparent.

Kameras mit dem Speichertrick

In vielen neuen Anlagen sind bereits Kameras für das Monitoring installiert. Optima unterscheidet hier zwei Kamera-Typen: Diejenigen für den Gesamtüberblick an der Maschine sowie Highspeed-Kameras, die Kernprozesse und Prozesse mit hoher pharmazeutischer Kritikalität fokussieren. Kunden können sich für einen der beiden oder beide Kameratypen entscheiden.

Kameras, die den Überblick erzeugen, zeichnen Eingriffe in den Prozess nach Fehlermeldungen und Alarmen auf. Damit lässt sich klären, wohin genau mit dem Handschuh gegriffen wurde und wie lange der Eingriff dauerte. Die Funktionsweise erläutert Waldemar Mayer: „Das Kamerasystem schickt zunächst alle Videoaufzeichnungen in einen Ringspeicher. Ohne Fehler oder Eingriffe werden diese Aufnahmen bald wieder gelöscht – nicht jedoch nach Eingriffen oder Fehleralarmen. Die setzen einen Automatismus in Gang, der die Aufnahmen dauerhaft speichert.“

So lässt sich nachträglich beurteilen, ob ein Arzneimittel den pharmazeutischen und regulatorischen Anforderungen genügt oder nicht. Umgekehrt – wurden beispielsweise bei einem Arzneimittel Abweichungen festgestellt – können die Aufnahmen die Fehleranalyse vereinfachen: Beispielsweise zeigt sich, ob bzw. wie ein Eingriff nach einem Fehler ausgeführt wurde und ob daraus eine Belastung resultieren könnte.

Mit diesem Kameratyp ist beim Beheben von Anlagenstörungen zudem ein großer Schritt hin zu einer objektiven Dokumentation getan. Denn die geltende Regelung verlangt bislang lediglich, dass bei Fehlern und anschließenden Eingriffen ein zweiter Bediener die Vorgehensweise schriftlich protokolliert. Das kann immer gewisse Ungenauigkeiten und Unsicherheiten mit sich bringen. Weiterer Vorteil: Eine Übertragung der Bilder aus dem Maschineninnenraum lässt sich jederzeit aktivieren. Aktuelle Video-Aufnahmen können beispielsweise direkt ins Büro eines Produktionsleiters oder auch live an andere Standorte gesendet werden.

**Das Kamerasystem schickt
zunächst alle Videoaufzeichnungen
in einen Ringspeicher.**



↑ Video-Monitoring: Die Kernprozesse und Prozesse mit hoher Kritikalität sind jederzeit nachvollziehbar, ob für differenzierte Störungsanalysen oder die Dokumentation von Eingriffen.

Prozesseinblick, Überblick oder beides

Highspeed-Kameras werden wiederum dort installiert, wo Kernprozesse sehr schnell ablaufen oder eine hohe pharmazeutische Kritikalität besteht. Typische Kernprozesse sind das Füllen und Verschließen, ein Bereich mit hoher Kritikalität ist wiederum der Sortiertopf mit den Stopfen. Auch diese Kameras bieten einen hohen Mehrwert: Angenommen, eine Füllnadel tropft nach, kann die Lösung darin bestehen, die Rücksaugung des Produkts nachzujustieren. Genauso könnte aber eine bestimmte Nadelbewegung oder ein anderes Phänomen den Fehler verursachen.

Mitunter gestaltet sich die Fehlersuche noch deutlich komplexer, sagt Marcel Klimmer. „Es kommt vor, dass eine Maschine in den Alarmzustand geht und einen Fehler anzeigt, der aber nicht die eigentliche Ursache der Maschinenstörung ist“, erklärt der Produkt Manager. Eine wesentliche Eigenschaft auch der Highspeed-Kameras ist, dass die Aufnahmen in einen Ringspeicher abgelegt werden. Das heißt, auf einen Alarm hin wird eine definierte Zeit des Videomaterials dauerhaft abgespeichert. Die Entstehung des Fehlers ist somit in den Videosequenzen mit abgedeckt. Selbst wenn nun verschiedene Details oder Teilfunktionen innerhalb der Kernprozesse für die Fehleranalyse begutachtet werden müssten, bleibt das Sichten der Videoaufzeichnungen zeitlich überschaubar. Die Chance, dass damit die eigentliche Fehlerursache gezielt behoben werden kann, ist groß.

Der Change Over Assist beinhaltet Video-Anleitungen zum Formatwechsel. Bediener setzen diese direkt an der Maschine um.



Die beiden Kamerasysteme ergänzen sich somit bestens. Nutzer haben damit alle Möglichkeiten, um Fehleranalysen intern und so einfach und gut wie möglich durchführen zu können. Zudem lässt sich gegenüber Behörden die pharmazeutisch-regulatorisch korrekte Vorgehensweise auf einfache, automatisierte Weise dokumentieren.

Frag mich!

Die Kameras sind schon heute ein Bestseller, der AI-Assist, der im Folgenden vorgestellt wird, wird es voraussichtlich werden. Wie das OLED-Display ist dieser digitale Maschinenexperte neu im IPAS-Portfolio. Er steht den Maschinenbedienern als Ansprechpartner jederzeit zur Verfügung und gibt Antworten auf Fragen, die frei formuliert werden können, per Texteingabe oder – sofern es die akustischen Bedingungen zulassen – in gesprochener Sprache, jeweils direkt an der Maschine.

Eine Besonderheit des AI-Assists ist, dass ihm Fragen ganz natürlich gestellt werden können. „Denn ein Inhalts- oder Stichwortverzeichnis ist meist wenig hilfreich, wenn ein Bediener nicht schon die ‚richtigen‘ Begriffe oder Schlagworte kennt“, erläutert Waldemar Mayer den Hintergrund. Hat man zunächst keine oder nur eine vage Vorstellung davon, wie man etwas beschreiben soll, kommt man mit den klassischen Methoden nicht weit. Eine Frage an den AI-Assist muss hingegen nicht sofort präzise formuliert sein. Wie im Dialog mit einem menschlichen Experten lässt sich das Gesuchte einkreisen („prompten“) und finden. Der AI-Assist durchsucht die ihm zur Verfügung gestellten Dokumente.

Mit Hilfe von generativer künstlicher Intelligenz fasst er die relevanten Inhalte in Hinblick auf die Fragestellung für den Operator zusammen. Mit den Quellenangaben, die der AI-Assist in seine Antworten einfügt, ist vertiefendes Wissen oder ein Gegencheck schnell verfügbar. Die eingespeisten Dokumente, die gelernt und ausgewertet werden sollen, stammen zunächst von Optima. Pharmazeutische Unternehmen können darüber hinaus eigene Dokumente wie SOPs dem AI-Assist hinzufügen, um dessen Wissensbasis auszuweiten.

Starke Teamleistung, starke Produkte

Wie wichtig und zukunftsreich digitaler Produkte sein können, zeigt allein schon das Beispiel des Remote Service, der heute als IPAS-Produkt nicht mehr wegzudenken ist. Was zugleich auch zeigt, dass diese kontinuierlich weiterentwickelt werden müssen, um „State of the Art“ zu sein. Wiederum neue Potenziale bietet aktuell das Gebiet „Data Analytics“, ein weiteres IPAS-Produkt. Genauso das Thema „Sustainability“, das die pharmazeutische Industrie zunehmend für sich entdeckt: Wie der Einsatz von Energie und Verbrauchsmedien kontrolliert und reduziert werden kann, lässt sich digital bereits heute evaluieren.

Ein umfangreiches Portfolio an digitalen Produkten entsteht jedoch nur mit entsprechender Manpower und technischer Kreativität im Unternehmen. Eine einfache Anwendbarkeit und das Erschließen neuer Produktivität ergeben sich für Anwender. Daraus entstehen einfache Anwendbarkeit und gesteigerte Produktivität für Anwender. ☺



i FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neuer Sterilitätstestisolator für Laboreinsätze verfügt über kompakteres Design und maßgebliche Verringerung der Anlagenhöhe
- Neues Standardisierungskonzept ermöglicht schnellere Lieferzeiträume von sechs bis acht Monaten
- Integrierter Kühler sorgt für stabile Temperaturverhältnisse zwischen Arbeitskammer und Aufstellraum
- Verzicht auf jede externe Peripherie: Steuerung, Betrieb, Wartung und Service können innerhalb des Laborraums vorgenommen werden
- Rapid Transfer Port (RTP) ermöglicht dem Bedienpersonal das Ein- und Ausschleusen von Werkzeugen, Arbeits- sowie Abfallmaterialien
- Maximale Ergonomie für Bedienpersonal: Hard- und Software befindet sich im unmittelbaren Arbeitsbereich
- Plattform auch für Anwendungen im Zell- und Gen-Bereich nutzbar

STISO reengineered:

kompakter,

leistungsfähiger,

schneller lieferbar

Verkürzte Lieferfristen, geringere Bauhöhe:
Mit einem Reengineering des STISO hat Optima die Marktgängigkeit ihres bewährten Sterilitätstestisolators deutlich erhöht.



↑ „STISO reengineered“: Kompaktes Design mit maßgeblicher Verringerung der Anlagenhöhe



↑ Seitlich angebrachtes, integriertes Handschuhprüfsystem – mechanisch oder via HMI bedienbar



Im Ergebnis haben wir die angestrebte Anlagenhöhe von 2,50 Meter realisieren können und sind im Grunddesign sogar noch etwas schmaler geworden.

Sterilitätstests sind ein zentraler Bestandteil der aseptischen Verarbeitung von Arzneimitteln, die exakt nach regulatorischen Bestimmungen durchgeführt werden müssen. Gängige Praxis ist, dass Sterilitätstests unter möglichst ähnlichen Bedingungen wie bei der Herstellung durchgeführt werden. Diesen hohen Anforderungen kommt der STISO Sterilitätstestisolator bestmöglich entgegen. Betreiber, Bediener und Servicepersonal profitieren gleichermaßen vor allem von der ausgefeilten Prozesstechnik zur Erfüllung der hohen Anforderungen an den STISO. Der Isolator ist überdies so konzipiert, dass sämtliche Einsätze und Arbeitsschritte an der Anlage im Laborraum durchgeführt und somit auch komplexe Raumsituationen vor Ort gelöst werden können. Highlight in dieser Konstellation: der integrierte Kühler, der für stabile Temperaturverhältnisse zwischen Arbeitskammer und Aufstellraum sorgt, sodass auch hier keinerlei Rückgriff auf eine externe Peripherie notwendig ist.

Kompakteres Design mit Verringerung der Anlagenhöhe

Im Pharmasektor erweisen sich Zeit- und Geschwindigkeitsfaktoren für die Pharmahersteller und Laborbetreiber zunehmend als ausschlaggebend. Rasche Reaktionszeiten sind daher auch vonseiten der Maschinen- und Anlagenbauer gefordert. Gemäß den Bedürfnissen nach rascheren Lieferzeiten hat Optima dem STISO dieses Jahr ein umfangreiches Reengineering verordnet. Die Maßgaben dafür bauen auf Erfahrungen und Kundenfeedback auf. Vorrangiges Ziel war es, die Standardisierung des modularen Anlagenkonzepts voranzutreiben, um so den Bedürfnissen des Markts entsprechend schnellere Lieferfristen bieten zu können. Die zweite Zielvorgabe für das Reengineering legte die geplante Neudimensionierung der Anlage fest. Konkret bedeutete dies: eine Reduzierung der Anlagenhöhe von 2,70 auf 2,50 Meter, mit der Maßgabe, die vorhandenen Arbeitsbereiche und die dafür zur Verfügung stehende Technik in ein entsprechend kompakteres Design zu packen – natürlich ohne Qualitätseinbußen hinsichtlich Technologie und Ergonomie.

„Die Erfahrungen der vergangenen Jahre hat uns gezeigt, dass nicht jedes Labor über ausreichend Raumhöhe für die Aufstellung des STISO verfügt“, resümiert Matthias Aster, Director Sales bei Optima Pharma Containment: „Das ging in einigen Fällen so weit, dass die Anlagenhöhe unseres Isolators zum Ausschlusskriterium für potenzielle Kunden wurde.“ Eine Reduzierung von 20 Höhenzentimetern war jedoch mit beträchtlichem Aufwand für die Anlagen designer verbunden, da sowohl die Arbeitskammer als auch der darübergelegene Technikbereich verkleinert bzw. eingedämmt werden mussten, um den dafür erforderlichen Raum einzusparen. Die größte Herausforderung bestand dabei in der Integration des Kühlers. „Im Ergebnis haben wir schließlich erreicht, was wir wollten, und haben nicht nur die

angestrebte Anlagenhöhe von 2,50 Meter realisieren können, sondern sind im Grunddesign sogar noch etwas schmaler geworden.“

Neues Standardisierungskonzept

Die Spannweite des STISO-Konzepts wurde zwischen individueller Anpassung und Standardisierung neu ausgelotet. Matthias Aster: „Das Kundenfeedback hat gezeigt, dass der Markt tendenziell kurze Lieferzeiten bevorzugt. Man ist hier eher bereit auf den einen oder anderen Sonderwunsch in der Ausstattung zu verzichten, wenn man im Gegenzug von deutlich kürzeren Lieferfristen profitieren kann. Mit unserem neuen Standardisierungskonzept können wir Zeiträume von sechs bis acht Monaten gewährleisten. Das wäre mit der Vorversion nicht möglich gewesen.“



↑ Materialtransfer über optionalen RTP-Port



↑
STISO-Arbeitskammer
in Standardausführung
mit vier Handschuh-
griffen

Um dies zu erreichen, wurde folgende Modifikation am Ausgangsdesign vorgenommen:

- Die Materialschleuse wird (sofern als Option erwünscht) bei dem neuen Standardmodell ausschließlich linksseitig platziert.
- Der optionale RTP-Port wird standardmäßig rechtsseitig eingebaut.
- Ebenso räumlich fix integriert ist der Kühler des STISO.
- Hinzu kommen Optimierungen, die eine bessere Zugänglichkeit für Wartungs- und Serviceeinsätze ermöglichen, sowie der Austausch einiger Bauteile im Zuge des Reengineering.

Bewährte Features bleiben erhalten

Entscheidend bei einer Neukonzeption: USPs und klar identifizierbare Marktvorteile des Bestandsmodells müssen in mindestens gleichbleibender Qualität erhalten bleiben. „Dazu gehört natürlich vor allem die Prozesssicherheit, die wir unseren Kunden auf Basis langjähriger Erfahrung garantieren“, erklärt Matthias Aster. „Hier grenzen wir uns von der Vielzahl unserer Wettbewerber ab, die Technologie und Teile einkaufen und sie dann im Anschluss in einen Prozess integrieren müssen. Wir hingegen übernehmen die Verantwortung für das Gesamtsystem, installieren die Anlage, qualifizieren sie und stellen dadurch mit unseren Services eine maximale Verfügbarkeit sicher.“



Die Plattform, die wir für den Isolator entwickelt haben, bietet sich auch für Anwendungen im Zell- und Gen-Bereich an.

Unantastbar im Zuge des Redesigns war, so Aster weiter, der integrierte Kühler. „Der Prozess der Bio-Dekontamination mit Wasserstoffperoxid benötigt stabile und reproduzierbare Umgebungsparameter. Die Integration des Kühlers in den STISO stellt hier sicher, dass die Temperaturen im Reinraum stets konstant bleiben, da die Maschine dadurch keine Wärme an die Raumluft abgeben muss.“ Ein weiterer, je nach Raumsituation vor Ort relevanter Vorteil, besteht in der Möglichkeit des Betreibers, auf jede externe Peripherie verzichten zu können. Steuerung und Betrieb, Wartung und Service: Alle damit verbundenen Tätigkeiten können innerhalb des Laborraums vorgenommen werden.

angenehmes Arbeiten zu ermöglichen, wurden von

Designerseite keinerlei Kompromisse gemacht. Alles, was an Hard- und Software benötigt wird, befindet sich in seinem unmittelbaren Arbeitsbereich; auch die im Sechsstufigen Winkel geneigte Scheibe für einen optimalen Arbeitseinsatz wurde beibehalten. Aster: „Die Plattform, die wir hier für den Isolator entwickelt haben, ist so konzipiert, dass sie sich unter anderem auch für Anwendungen im Zell- und Gen-Bereich anbietet. Die Modifikationen, die z. B. für die Formulierung von Produkten oder die Aufbereitung von Zellen vorgenommen werden müssen, sind konstruktiv eher marginal. Die Arbeitskammer, die wir für den STISO entwickelt haben, bietet hier eine optimale Basis, um auch andere Prozesse abzubilden.“ Aber auch für Kunden, die eine ganz nach ihren spezifischen Anforderungen ausgerichtete Isolator-Ausstattung bevorzugen, hat Optima immer noch eine überzeugende Lösung parat: „Parallel zur aktuellen Version bieten wir auch weiterhin das stärker modular ausgerichtete Vorgängermodell an. So kann der Kunde, sofern er nicht an kurze Lieferfristen gebunden ist, auch hier wählen, was er möchte.“

Plattform auch für andere Anwendungen nutzbar

Ebenso unverzichtbarer Bestandteil des STISO: der Rapid Transfer Port (RTP). Dieser bietet dem Bediener die Möglichkeit, sämtliche benötigten Werkzeuge, notwendige Arbeits- und anfallende Abfallmaterialien ein- bzw. auszuschleusen. Auch bei der Ergonomie, die darauf ausgerichtet ist, dem Bediener ein durchweg

Optional verfügbare Materialtransferschleuse →



↓
Innensicht: Materialtransferschleuse (MTC) mit pneumatisch dichtender Schiebetür



←
MTC mit unabhängigen Bio-Dekontaminationszyklus



i FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Turnkey-Engineering und Ausführung für hochaktive Wirkstoffe: spezifisches Druckzonenkonzept, Reinigungsfunktionen und Filterkonzept
- Premiere: neue Außenwaschmaschine für alle drei Behältnistypen (Vials, Spritzen, Karpulen)
- Erweiterter Wash-down und Abtrennung von kontaminiertem Wasser
- Kein Glas-zu-Glas-Kontakt über den gesamten Verarbeitungsprozess
- Komplette durchgetestete Anlage mit Isolator und AHU im Rahmen des iFAT
- Besonderer Team-Approach mit dem Kundenunternehmen

Projekt: Integriert für hochaktive Wirkstoffe

Zwei komplexe technische Systeme, die erst gemeinsam eine Funktionseinheit bilden: Das „Verheiraten“ eines Isolators mit einer Füll- und Verschleißlinie ist zentral im Fill-and-Finish-Projekt – insbesondere bei Anlagen für hochaktive Wirkstoffe. In diesem Kundenprojekt feierte zudem die erste Außenwaschmaschine Premiere, die nicht nur Vials, sondern auch Fertigspritzen und Karpulen reinigen kann.

Für hochaktive Wirkstoffe: Das Druckzonenkonzept, jedoch beispielsweise auch die Anordnung der Filter in der Fill-and-Finish-Anlage wurden kundenspezifisch angepasst.



Hochaktive Wirkstoffe stellen hohe Anforderungen: Sowohl der Schutz der Anlagenbediener als auch der sterilen Arzneimittel erlauben keine Kompromisse. Das Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE) erschließt dabei Vorteile: „Mit CSPE betrachten wir immer den gesamten Fill-and-Finish-Prozess, was eine besondere Turnkey-Kernkompetenz ist. Wir als Isolator-Hersteller haben beispielsweise direkten Zugriff auf alle Daten der Füll- und Verschleißlinie und umgekehrt die Kollegen auf unsere“, verdeutlicht Matthias Aster (Director Sales, Optima Pharma Containment) diesen Ansatz. Und noch ein anderer roter Faden zieht sich durch dieses Projekt: „Einen ‚Team-Approach‘ mit dem Kunden, wie ich ihn zuvor noch nicht erlebt habe“, sagt Lucas Meyer (Projektmanager bei Optima Pharma).

Definierte Druckzonen

Mit der neuen Optima-Anlage werden am Standort in Carlow künftig Biologika der kommenden Generation verarbeitet, die der OEB 5-Klasse angehören. Das „Occupational Exposure Band“ beschreibt die Toxikologie des reinen Stoffes. OEB 5 entspricht einer Belastung von weniger als $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ – in einem Kubikmeter dürfen sich nur weniger als $1 \mu\text{g}$ des Wirkstoffes befinden. Diese Produktarten erfordern neben dem Produktschutz auch einen speziellen Mitarbeiterschutz. Eine zentrale Komponente der hier notwendigen Sicherheitseinrichtungen ist das Druckzonenkonzept. Die Isolator-Barriere der Anlage und Überdruck im Füll- und Verschleißbereich gegenüber der Atmosphäre des Aufstellraums verhindern zunächst potenzielle Kontaminationen des Arzneimittels. Innerhalb der Füll- und Verschleißlinie bestehen Druckkaskaden zwischen den Anlagenzonen. Diese Zonen sind nur über „Mouseholes“ miteinander verbunden, durch die die Behälter transportiert werden. Auch hier werden mittels Druckdifferenzen vorhandene Partikel „gelenkt“.

Aus ergonomischen Gründen wurde die erste Filterstufe der Bag-in-Bag-out-Filter aus dem Technikgeschoss in den Reinraum verlagert.



Ein Ventil, zwei Abläufe: Kontaminiertes und nicht-kontaminiertes Abwasser werden getrennt. Der Aufwand für die Entsorgung ist reduziert.



Dabei weist die Füllzone einen Unterdruck gegenüber den angrenzenden Bereichen auf. Damit verbleiben Aerosole der HPAPIs (Highly Potent Active Pharmaceutical Ingredients), die sich beim Dosieren nie vollständig vermeiden lassen, wie gewünscht innerhalb der Füllzone. Ab der Verschleißzone folgen in Richtung zur Außenwaschmaschine abnehmende Drücke. Final an der Außenwaschmaschine besteht nun gegenüber den vorgelagerten Zonen der Anlage sowie gegenüber der umgebenden Atmosphäre des Aufstellraums ein definierter Unterdruck. Potenziell vorhandene Partikel werden damit in diese unkritische Anlagenzone geleitet, was zugleich die Bediener schützt. Da die Behälter bereits verschlossen sind, können sie mit einer Außenwaschmaschine abgereinigt werden, um potenziell anhaftende Partikel zu entfernen – ein weiteres Element des Bedienerschutzes.

Dieses für hochaktive Wirkstoffe häufig anzutreffende Druckzonenprinzip wurde nach den Anforderungen des Kunden spezifisch angepasst und ergänzt. Hier weisen der Aufstellraum (Klasse C) und ein sich anschließender Umgebungsraum (Klasse D) gestaffelte Überdrücke gegenüber der lokalen Atmosphäre in weiteren Räumen auf. Sollte es zu einer Havarie kommen, bewirken diese „Air bubbles“ einen Schleuseneffekt. Die Wirkstoffe verbleiben im Ernstfall innerhalb des Aufstellraums (Reinraumklasse C).

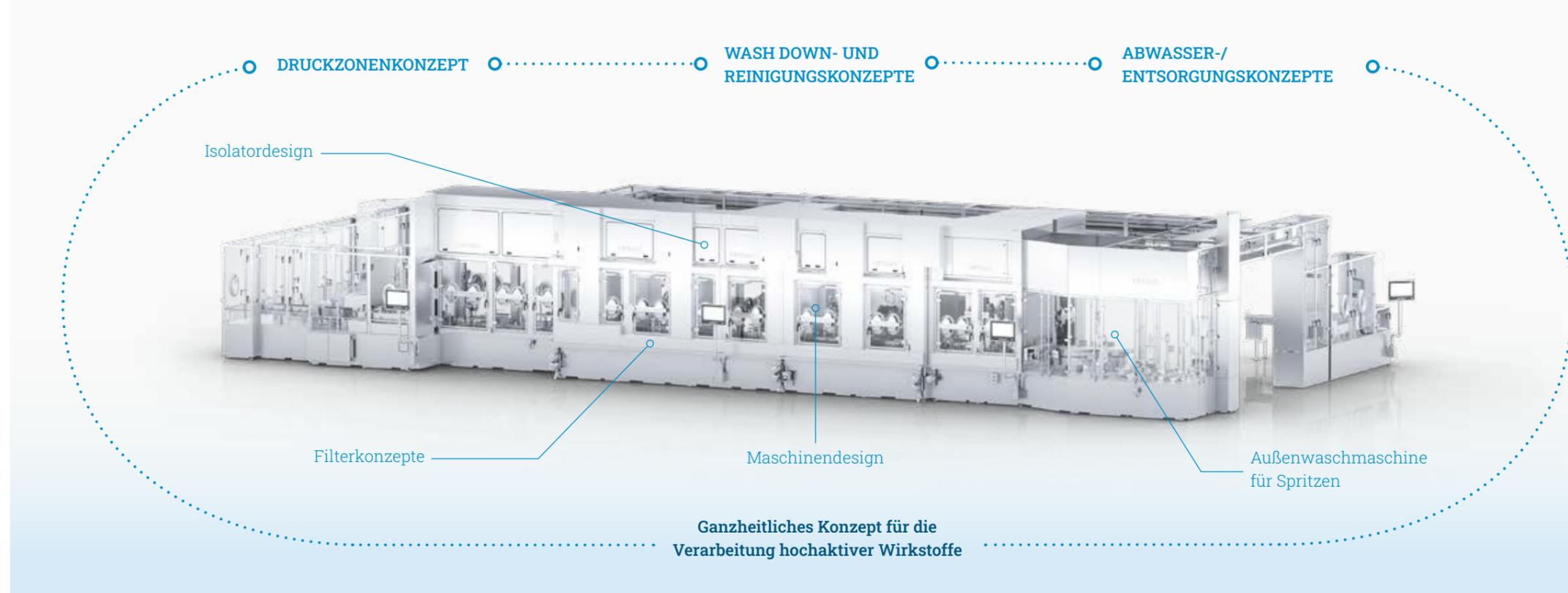
HPAPI-Anforderungen ans Engineering

Ein weiteres Kernelement in Anlagen für HPAPIs sind spezifische Filterkonzepte. Verschiedene Filtervarianten bieten die Möglichkeit, je nach Anforderungen und Kundenphilosophie, den Schutz des Produktes, des Bediener und der Umgebung zu gewährleisten. Beim hier gewählten „Bag-in-Bag-out“-Prinzip werden Standardfilter verwendet, die überall auf der Welt erhältlich und vergleichsweise kostengünstig sind. Diese lassen sich nicht nur als Filtergruppe, sondern einzeln testen und bei Bedarf tauschen. Auch besteht beim Filterwechsel ein Sicherheitsvorteil, da die Filter unmittelbar eingeschweißt werden können. Der Großteil der Optima Kunden entscheiden sich für diese Variante. Elementar für die Verarbeitung von HPAPIs sind außerdem die Reinigungsfunktionen der Anlage. Nach einem Batch wird die noch geschlossene Anlage mit Wasser abgereinigt, was in diesem Projekt teilautomatisiert geschieht. Nicht nur die Rückluftkanäle des Isolators, erstmals kann auch das Transportsystem automatisch abgewaschen werden. Wie üblich, werden weitere Bestandteile der Anlage von Anlagenbedienern über Handschuheingriffe und Handbrausen nach SOPs gereinigt. Allgemein spielen Simu-

lationen beim CSPE eine große Rolle. „Beim Washdown sind wir zum Beispiel in der Lage, mit Simulationen die ganzen Prozessschrittketten in einem sehr frühen Stadium digital durchzuspielen. Gefällt etwas nicht, ändern wir es. Mit Simulationen können wir bis hin zu Tätigkeiten für die Qualifizierung mitbestimmen und dokumentieren“, verdeutlicht Matthias Aster. Lucas Meyer berichtet, dass zudem in HAZOP-Studien (Hazard and Operability) untersucht wurde, wie sich extern verursachte oder interne Anlagenfehler auf die Sicherheit auswirken könnten und wie die Füll- und Verschleißlinie darauf reagieren muss. Mit dem Kunden wurden dafür Szenarien durchgespielt: Was passiert beispielsweise, wenn einem Operator ein Tub herunterfällt? Wie reagiert die Anlage nach einem Notaus? Ein kontrollierter Maschinenstillstand erfordert exakte Regelungen für das Personal, aber auch hier wiederum für Komponenten der gesamten Anlage; beispielsweise definierte Ventilstellungen, die programmiert werden müssen.

Abwicklung: ein integriertes Projekt

Für den Kunden wurde die neue MultiUse-Anlage im CSPE-Center bei Optima mit Isolator, einschließlich AHU (Air Handling Unit), aufgebaut und vorab in Betrieb genommen. Während einer intensiven iFAT-Phase wurden Tests von den Kabelbeschriftungen bis hin zu den „Handshakes“, der Signalübertragung zwischen Anlagenteilen, durchgeführt. Teil des Prüfprogramms sind auch die mechanischen und Software-Schnittstellen zwischen Isolator und Füll- und Verschleißeinheit sowie die Sicherheitstechnik. Leaktests geben zudem Aufschluss darüber, ob der Isolator die für HPAPIs erforderliche hohe Anlagendichtigkeit aufweist.



Parameter für den „Wash-down“ wurden entwickelt und eine Vorab-Zyklusentwicklung für den Dekontaminationsprozess durchgeführt, was bereits eine Eingrenzung von Worst-case-Positionen im Isolator beinhaltet. Und schließlich wurde in Tests gemeinsam mit dem Team des Kunden jede einzelne Funktion von Isolator mit Füll- und Verschleißlinie gemäß der spezifischen Funktionsbeschreibung durchgecheckt – was zum bestandenen iFAT führte.

„Ein Team“: Flexibilität und Unterstützung

Und der eingangs erwähnte Team-Approach? Der zeigte sich auf vielfältige Weise: Noch während des Mock-ups wollte der Kunde die erste Filterstufe des Bag-in-bag-out-Konzepts aus ergonomischen Gründen in den Reinraum verlagern. Heute befindet sich nur noch der redundante „Polizeifilter“ im Technikgeschoss. Auch die iFAT-Phase spiegelt die enge Zusammenarbeit mit dem Kunden wider, als dieser einen Handschuheingriff geändert haben wollte. Beide Seiten kamen überein, dass diese Änderung am Ende Vorteile bringen würde. Mit dem nun versetzten Eingriff läuft die Anlage auch beim Stopfennachfüllen konstant durch. Der „Ein-Team-Gedanke“ zeigte sich auch, als das Kunden-Team in Schwäbisch Hall freiwillig die Spätschicht wählte, um Optima bei Tag Arbeiten an der Anlage zu ermöglichen. Und schließlich ab dem Zeitpunkt des Eintreffens der Anlage in Carlow: Über die gesamte Installation der Anlage hinweg sei es geradezu mustergültig gewesen, wie Optima von Kundenseite unterstützt wurde und wie koordiniert die Organisation verlief, berichtet Lucas Meyer.

Kurz vor Weihnachten 2023 wurde die Anlage ins Unternehmensgebäude eingebracht, im zweiten Halbjahr 2024 waren alle SAT-Tests wie vorgesehen bestanden. Ein zügiger Zeitplan, der vor allem auch deswegen realistisch war, da die Anlage noch in Schwäbisch Hall vom Kunden vollständig in 3D ausgemessen wurde. Daraufhin wurde die Anlage am künftigen Aufstellort im Füllraum projiziert und peripheres Equipment passend bestellt. Die reine Installationszeit betrug daraufhin nur etwa sechs Wochen.

Neue Außenwaschmaschine und weitere Innovationen

Eine neue Außenwaschmaschine, die Teil der installierten Anlage ist, reinigt erstmals die drei Behältnistypen Vials, Fertigspritzen und Karpulen. Das setzt ein neues, flexibles Transportsystem voraus. Darüber hinaus sind Details entscheidend wie die Abdichtung der Behältniskopfbereiche während des Waschens, berichtet Project Engineer Benjamin Hofmann. Aufgrund des Kapillareffekts wäre Wasser hier nachträglich kaum noch zu entfernen. Die neue Außenwaschmaschine und die OPTIMA MultiUse, für die sich der Kunde entschieden hat, ergänzen sich somit perfekt. Denn auch die MultiUse ist auf die drei Behältnistypen ausgelegt. Bis zu 9.000 RTU-Behältnisse werden mit ihr pro Stunde verarbeitet. Wie erwähnt, wurde erstmals auch ein teilautomatisiertes Nass-Reinigungssystem für den Bereich des Transportsystems der Füllmaschine realisiert. Dieses arbeitet mit Sprayballs.

Simulationen tragen immer zu optimierten Ergebnissen bei, in der grundlegenden Entwicklung neuer Funktionen sowie im spezifischen Projekt.



Das Transportsystem verhindert potenzielle Wirkstoff-Verschleppungen und arbeitet objektschonend. Erstmals wird hier halbautomatisch gereinigt.



Mouseholes verbinden die Anlagenzonen. Zusammen mit dem kundenspezifisch ausgelegten Druckzonenkonzept werden die Arzneimittel und die Anlagenbediener sicher geschützt.



Komplexes Projekt und viel Flexibilität: Der Team-Approach war prägend.



Die Return Air Ducts des Isolators werden mit Sprühlanzen und Sprayballs vollautomatisch gewaschen. Optima ist davon überzeugt, dass dies in Kombination mit Handbrausen und SOPs die derzeit optimale Teilautomatisierung ergibt. Eine 100 %-Vollautomatisierung würde viele zusätzliche Düsen und einen stark erhöhten Wasserverbrauch nach sich ziehen. Eine weitere neue Funktion in der Anlage trennt kontaminiertes und nicht-kontaminiertes Wasser über ein Ventil in verschiedene Abläufe. Damit reduziert sich der Aufwand für Behandlung und Entsorgung des kontaminierten Wassers. Weitere Eigenschaften des MultiUse-Systems von Optima wirken sich gerade auch bei der Verarbeitung von hochaktiven Wirkstoffen aus. So beispielsweise das objektschonende Transportsystem, das jedes Behältnis greift und weiterreicht und dabei von Anfang bis Ende des Fill-and-Finish-Prozesses Glas-zu-Glas-Kontakt vermeidet. Dies anstelle eines Transportbandes, das zudem potenziell vorhandene Wirkstoffe „durchtransportieren“ würde.

Product-Saving-Features wie Re-Dosing und Re-Capping, für die sich der Kunde entschieden hat, haben den willkommenen Nebeneffekt, den potenziellen Ausschuss und damit dessen aufwändige Entsorgung zu reduzieren. Auch der Schlechtausschub wurde den besonderen Anforderungen angepasst. Anstelle von Vakuurrädern, die die hochaktiven Wirkstoffe ansaugen könnten, kommen Greifer für den Transport zum Einsatz.

Der Turnkey-Faktor

Rückblickend auf die initiale Investitionsentscheidung seien insbesondere die Faktoren Safety und Design, Technik, Wirtschaftlichkeit und Partnerschaft zentral gewesen, berichtet der Projektleiter des Kunden. „Außerdem war uns klar, dass Optima mit der Fähigkeit, turnkey zu liefern, einen zusätzlichen Vorteil bieten würde, der auf all diese Faktoren einzahlt.“

SCADA

FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Besonders umfangreiches SCADA-System für eine Turnkey-Anlage, das auch periphere Anlagen-Funktionen und -Komponenten einbezieht
- Parallel verlaufende Batches (Gefriertrocknung) werden separat erfasst und dokumentiert
- Die technische Dokumentation von Optima wird der Kunde zugleich für die GMP-Qualifizierung der Anlage verwenden
- Hoher Anspruch auch in der formalen Zusammenarbeit, beispielsweise im Changecontrol-Verfahren
- Kundenspezifisches „SCADA-Pilotprojekt“ auf sehr hohem Niveau als Basis für Folgeaufträge

SCADA mit **maximalem Mehrwert**

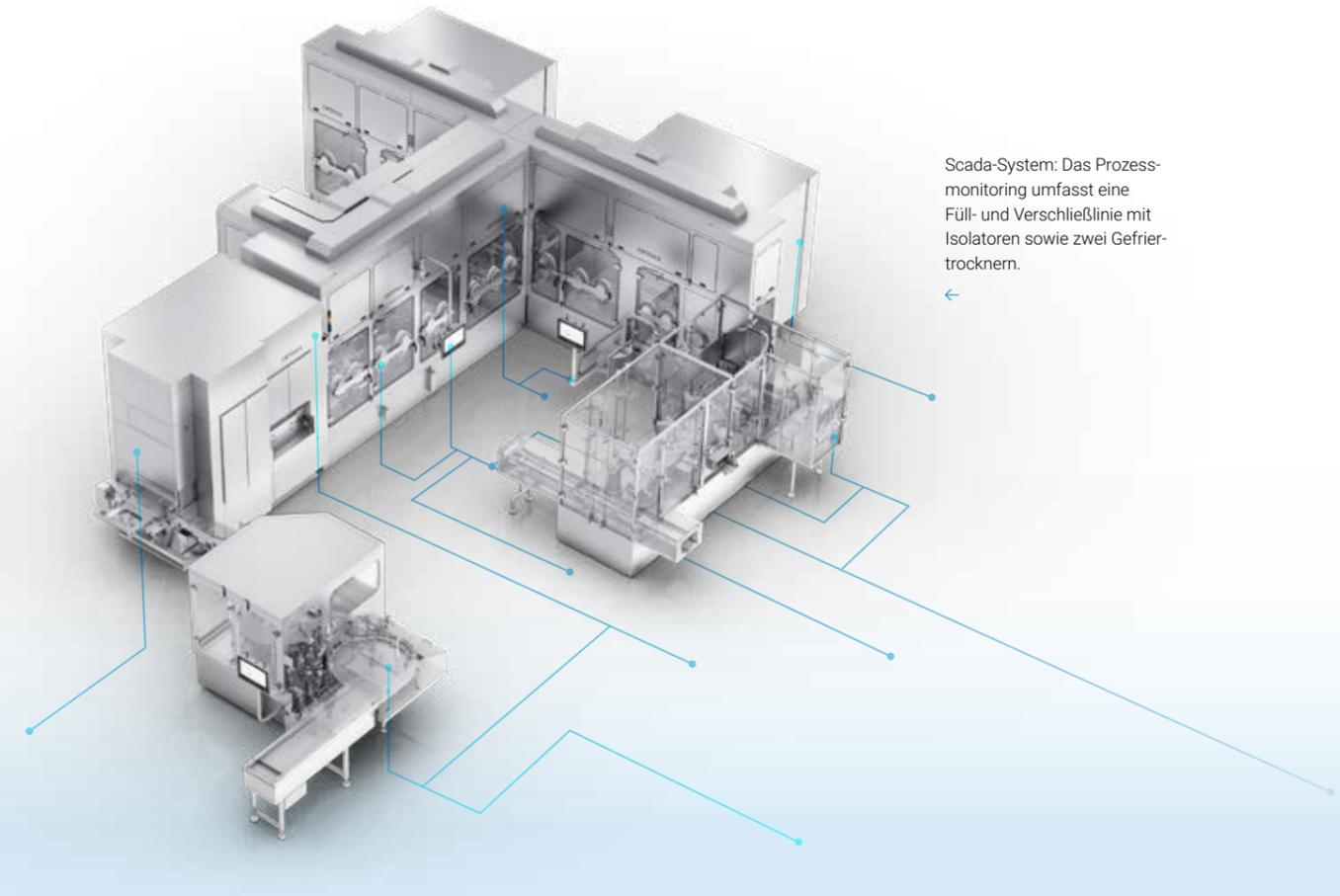
Ein neues Level an Detailliertheit im SCADA-System: Ein europäisches Pharmaunternehmen sichert die Prozesse auf einer Fill-and-Finish-Anlage mit Isolator und zwei angeschlossenen Gefriertrocknern ab und dokumentiert die Arzneimittelqualität automatisiert. Über die Datentransparenz für die Gesamtlinie hinaus bietet das SCADA-System auch für das Unternehmen selbst einen umfangreichen Schutz.



Während Gefriertrocknungsphasen ist der Füll- und Verschleißteil der Anlage weiterhin einsatzbereit.



Turnkey: Bei der SCADA-Integration aller Anlagenfunktionen profitiert Optima von durchgängiger Schnittstellen-Transparenz.



Scada-System: Das Prozessmonitoring umfasst eine Füll- und Verschleißlinie mit Isolatoren sowie zwei Gefriertrocknern.



SCADA, das heißt ins Deutsche übertragen die Überwachung, Steuerung und Datenerfassung (Supervisory Control and Data Acquisition). Funktionen wie beispielsweise Handschuh-Testsysteme oder Kontrollwaagen, die ausschließlich Prozesse überwachen, werden daher nahezu selbstverständlich in ein SCADA-System einbezogen. Gleiches gilt beispielsweise für die Daten des Isolators aufgrund seiner Schutz- bzw. Barriereigenschaften sowie für die Temperaturdaten aus den Gefriertrocknern. Allein damit gab sich das Kundenunternehmen jedoch nicht zufrieden. Mit dem neuen SCADA-System wird künftig kaum ein Teil der Optima-Gesamtanlage ein aus Daten-Perspektive „autarkes“ Leben führen. Daniel Keck, Projektleiter bei Optima, berichtet, dass nun erstmals Daten beispielsweise auch der Material-Transfer-Schleuse in das SCADA-System eingespielt werden. Und somit Daten von Systemen, die mit nur sehr geringer Wahrscheinlichkeit Einfluss auf den Prozess und die Produktqualität nehmen könnten – aber eben doch könnten. In der Umsetzung der umfangreichen Anforderungen profitierte Optima als Turnkey-Anbieter von der Schnittstellen-Transparenz in alle Funktionsbereiche der Linie hinein.

Pilot-Projekt: technisch und formal perfektioniert

Analog dazu die formalen Abläufe: Hier waren die Ansprüche der Nordeuropäer ebenfalls wesentlich höher als alles, was bisher nachgefragt wurde. Dies beispielsweise in Changecontrol-Verfahren, jedoch auch in Hinblick auf die Qualifizierungsunterlagen, auf die noch eingegangen wird. Warum das bemerkenswert ist, erläutert Daniel Keck: „Als Unternehmen haben wir in diesem Projekt dazugelernt. Vor allem aber haben wir als Partner der pharmazeutischen Industrie bewiesen, dass wir die höchsten technischen und formalen Ansprüche auch bei SCADA-Systemen jederzeit mitgehen.“ Zeitgleich wurden mit diesem Projekt Grundlagen für Nachfolgeprojekte geschaffen. Die Vial-Anlage mit Gefriertrocknern diente gewissermaßen als „Pilotprojekt“ im SCADA-Bereich; im nächsten Schritt werden neue Spritzenlinien des Pharmaunternehmens davon profitieren.

SCADA, das heißt Sicherheit

Erste Aufgabe des SCADA ist die kontinuierliche Absicherung und Dokumentation der Fill-and-Finish-Prozesse, einschließlich Isolator und Gefriertrocknung, ganz im Sinne der Patientensicherheit.

Mit der hier erzeugten, umfassenderen Daten-Transparenz ist zugleich eine breite Basis für erfolgreiche Audits gelegt. Weiterer Vorteil: Sollte nach Jahren jedweder (Teil-)Prozess infrage gestellt werden, könnte das Pharmaunternehmen Antworten nahezu auf Knopfdruck geben. Doch auch unternehmensintern ist das SCADA-System für den Kunden extrem wichtig. Umso größer und komplexer eine Unternehmensorganisation, umso wichtiger werden Strukturen und Automatismen, die sicherstellen, dass vom SCADA generierte Daten nach Jahren und nach Personalwechsel jederzeit auffindbar sind. Das impliziert, dass diese Daten nicht manuell in beliebige Verzeichnisse verschoben werden können.

Gegen jede Manipulation

Daten aus dem SCADA müssen zudem manipulationssicher sein. In großen pharmazeutischen Unternehmen tragen üblicherweise übergeordnete Administratoren Verantwortung für die Konformität der Prozesse und bei Abweichungen zwischen Ist- und Soll-Werten für die in Gang zu setzenden Verfahren. Diese Verfahren können etwa klären, ob betreffende Arzneimittel den Qualitätskriterien

entsprechen, oder auch, welche Ursachen zu Abweichungen geführt haben. Dass diese aufwändigen Verfahren tatsächlich immer von Administratoren eingeleitet werden können, setzt voraus, dass zugrundeliegende Daten nicht manipulierbar sind. Mit anderen Worten: Vertrauen in Mitarbeiter ist gut, automatisierte, manipulationssichere Kontroll- und Alarmsysteme sind jedoch Pflicht. Diese Daten- und Prozess-Transparenz erzeugt das SCADA-System zeitsynchron und ortsungebunden: Mit entsprechender Berechtigung kann ein Administrator des Kunden von jedem Standort aus nahezu jeden Anlagenteil einsehen. GMP-kritische Parameter sind dabei der primäre Fokus. Weitere Daten und Analysen geben Einblicke, die – bei Abweichungen von Soll-Werten – rein dem sogenannten „Business-Risiko“ zuzuordnen sind, also keinen Einfluss auf die Sicherheit und Qualität eines Arzneimittels haben werden, jedoch für die Wirtschaftlichkeit der Prozesse des Pharmaunternehmens relevant sind. Um das installierte SCADA-System vor externen Angriffen zu schützen, wurden beispielsweise spezifische Passwortrichtlinien an allen Einzelfunktionen eingerichtet und getestet. Zudem zählen automatische Update-Server mittlerweile zum Sicherheitsstandard.



↑ Das SCADA-System generiert und dokumentiert (nicht nur) GMP-kritische Parameter. Zwei Gefriertrockner sind im Multi-Batch-System mit integriert. Parallelaufende Prozesse werden abgedeckt.

Ein Multi-Batch-System

Die Optima Turnkey-Linie besteht aus Waschmaschine, Sterilisier-tunnel, Füll- und Verschleißmaschine (mit Capper), zwei Ralut-Beladesystemen für die zwei sternförmig angeordneten Gefriertrockner sowie eine weitere Bördelmaschine für Lyophilisate in Vials, die aus den Gefriertrocknern kommen. Da ein Gefriertrocknungsprozess mehrere Tage in Anspruch nehmen kann, sollen in dieser Zeit parallel dazu Liquida in Vials dosiert und verschlossen werden – was genau dieser Linienaufbau ermöglicht. Folglich muss auch das SCADA-System in der Lage sein, mehrere Batches parallel und unabhängig voneinander aufzuzeichnen. Das SCADA-System von Optima baut auf das Siemens-Leitsystem PCS7 auf. Da sich diese relativ umfangreiche Software gerade auch in Hinblick auf die Manipulationssicherheit und die automatisierte Ablage in Verzeichnisse bewährt hat, ist sie heute nahezu ein Standard in SCADA-Projekten der Optima-Kunden. Damit und über virtuelle Server kann der Kunde Datenabfragen mit Batchreports und mehr von jedem Ort dieser Welt (mit Internet-Zugang) durchführen. Ins SCADA-System fließen ausschließlich Rohdaten aus den SPS-Maschinensteuerungen. Diese Daten – Werte aus Sensor-Messungen oder Zählungen – werden direkt ins SCADA-System und auch parallel in die HMIs eingespeist. Eine zusätzliche Vernetzung zwischen den HMIs und dem SCADA ist nicht notwendig. Da das



Wir gehen mit den höchsten technischen und formalen Ansprüchen auch bei SCADA-Systemen jederzeit mit.

SCADA-System hauptsächlich GMP-relevante Daten fokussiert, die der Dokumentation dienen, verbleiben noch etwa 90 % an Daten, die ausschließlich in die HMIs geleitet werden und nicht ins SCADA, sagt Daniel Keck. Beispielsweise Daten zu anstehenden Wartungsarbeiten oder dergleichen, deren Weiterverarbeitung im SCADA-System keinen Zusatznutzen bietet.

Anbindung nach oben

Das SCADA-System ist über eine Schnittstelle mit dem übergeordneten MES-System des Kunden verbunden. Je nach Erfordernis werden die Rohdaten vom SCADA unverändert wie von einem Gateway in die obere Ebene weitertransportiert oder dabei in ein anderes Datenprotokoll „übersetzt“. Realisiert wird zunächst eine reine Übertragung von Ist-Werten in die Produktionsleit-system-Ebene des Konzerns. Beim Nachfolge-Projekt wird das Pharmaunternehmen über das SCADA-System auch die Steuerung von Batches aus dem übergeordneten System initiieren können, wofür Soll-Werte an die

Anlage kommuniziert werden. Alle Optima-Anlagen sind mit der erforderlichen Funktionalität dafür ausgerüstet. Das Software-Engineering bei Optima wird auch hierfür eine unternehmensspe-zifische Lösung für den Kunden entwickeln. Beispielsweise sollen damit Automatismen eingerichtet werden, die bei einem Start oder Stopp einer Anlage angestoßen werden.

Die grundlegenden SCADA-Installationsarbeiten wurden noch in den Optima-Werken in Schwäbisch Hall an der Füll- und Verschleißlinie mit Isolator sowie in Mornshausen an den Gefriertrocknern durchgeführt. Zum FAT der Anlagenteile stand so, wie dies in SCADA-Projekten bei Optima üblich ist, eine Funktionalität bereit, mit der Batch-Reports erstellt werden können. Die Hauptarbeit der SCADA-Integration führte Daniel Keck direkt ins Werk und an den Aufstellort der Anlage. Organisatorisch sei dies extrem sinnvoll, meint Keck, da das SCADA schließlich in die Kundenwelt, in dessen IT, einzubetten sei. Dies alles „blind“ vorzubereiten, wäre kaum sinnvoll möglich, ergänzt der SCADA-Experte. Gleichzeitig wird damit auch der „formale Mantel“ des Projekts eingehalten, da dann bei der finalen Qualifizierung das in sich geschlossene Gesamtsystem und nicht nur dessen Einzelteile zu fokussieren sind. Die enge, partner-schaftliche Zusammenarbeit mit dem Kunden beschreibt Keck augenzwinkernd so: „Der Projektverantwortliche beim Kunden wäre in dieser Zeit auch als Optima Mitarbeiter durchgegangen und ich als Kollege beim Kundenunternehmen.“

Einmalig: Technische Doku wird GMP-Dokument

Der Anspruch an formale Kriterien war in diesem Projekt, wie erwähnt, hoch – am höchsten im Bereich Dokumentation: Die Dokumentation, die Optima für die Gesamtanlage entwickelt hat und die für den (von Optima durchgeführten) SAT eingesetzt wurde, wird der Kunde zugleich für die Anlagen-Qualifizierung verwenden. Man kann sich leicht vorstellen, dass ein erheblicher Unterschied besteht zwischen einer technischen Dokumentation, wie sie üblicherweise erstellt wird, um die Anlagenfunktionalität zu beschreiben, und einem Dokument, das ein Pharmaunternehmen für die Qualifizierung nach GMP-Kriterien vorsieht. Dies hat Optima in enger Abstimmung mit dem Kunden realisiert. Markant ist zudem die Transparenz in allen Abläufen dieses Projekts, die Optima gewährleistet hat. Dabei steht eines heute bereits fest: Das aktuelle SCADA-Projekt ist auch für den Kunden ein Novum – im Bereich Fill-and-Finish konnte diese Detailliertheit so noch nie umgesetzt werden. Vom gemeinsam Erreichten werden Folgeprojekte bald schon profitieren. ☺



← Sämtliche Parameter sowie potenzielle Prozessabweichungen sind dokumentiert und noch nach Jahren rückverfolgbar.

→ Die technische Dokumentation von Optima wird beim Kunden in die GMP-Anlagen-Qualifizierung einfließen.



Ein paar Fakten der **überarbeiteten Annex 1 Regularien** auf einen Blick

