

# O-COM

DAS OPTIMA MAGAZIN

ACHEMA  
2022

CSPE 2.0, DIGITALE FEATURES, KLIMASCHONENDE KÄLTETECHNIK

# LÖSUNGEN FÜR EFFIZIENTE PROZESSE

# ACHEMA 2022: EIN GLANZVOLLER NEUSTART



**Gerhard Breu**  
Chairman,  
Optima Pharma Division

## Liebe Leserinnen, liebe Leser,

was braucht es für einen gelungenen Messeauftritt? Maschinenneuheiten, effiziente sowie klimaschonende Technologien und Innovationen, ein interessiertes Fachpublikum mit vielen substanziellen Fragen und hochmotivierte Optima Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. All das gab es auf der AACHEMA 2022 in Frankfurt am Main als Gesamtpaket zu erleben.

Sie konnten nicht dabei sein? Kein Problem. In dieser Ausgabe des Optima Magazins o-com haben wir alle unsere aktuellen Schwerpunktthemen für Sie gebündelt. Machen Sie sich ein Bild, welche Lösungen wir bei Optima Pharma für die aktuellen Herausforderungen unserer Zeit gefunden haben.

Neben einem Rückblick auf die AACHEMA erwarten Sie in dieser Ausgabe weitere Highlights: Erfahren Sie, wie wir Ihre Produktion mit digitalen Features noch sicherer und effizienter gestalten. Unser Turnkey-Erfolgsrezept Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE) haben wir als CSPE 2.0 weiter ausgebaut. Dieses Rundum-Sorglos-Paket hat auch unsere Partner bei Thermo Fisher Scientific VVS begeistert, für die wir eine OPTIMA FillCell für virale Vektoren mit Isolator realisiert haben. Aber lesen Sie selbst, was das Projekt so spannend gemacht hat.

Viel Freude bei der Lektüre!

**Ihr Gerhard Breu**

## IMPRESSUM

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

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

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

**Redaktion**  
Jan Deininger, Felix Henning

**V.i.S.d.P.** Hans Bühler



# 14

## Rückblick auf die ACHEMA

Endlich wieder ACHEMA! In unserem Titelbeitrag blicken wir gemeinsam mit Ihnen zurück auf die erfolgreiche Veranstaltung, die Ende August 2022 endlich wieder in Präsenz stattfand.



# 8

## CSPE 2.0

Noch effizienter, noch schneller, noch umfassender – das CSPE-Verfahren von Optima Pharma wird unter dem Namen CSPE 2.0 weiter optimiert. Wie wir das Erfolgskonzept für Turnkey-Projekte weiter ausbauen, lesen Sie in diesem Beitrag.



# 18

## Digitalisierung

Was immer noch wie ein Buzzword klingt, ist längst gelebte Realität in der Pharmaproduktion. Digitale Features bringen einen echten Mehrwert in den Bereichen Produktionsdatenmanagement, Wartung, Bedienerführung und Wissenstransfer. Lesen Sie jetzt, wie Ihre Produktion damit sicherer und effizienter wird.

### NEWS

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

### STRATEGY

**8**  
**Mit CSPE 2.0 noch schneller in Produktion gehen**  
Die Integration Ihrer Pharmaliniien erhöhen wir noch weiter

**12**  
**Noch näher an den Kunden**  
OPTIMA pharma baut die Servicepräsenz in den USA massiv aus

### ACHEMA

**14**  
**Rückblick auf eine erfolgreiche ACHEMA**  
Zukunftssichere, nachhaltige und effiziente Lösungen überzeugen die Besucher

### INNOVATION

**18**  
**Effizienter und sicherer produzieren**  
Digitale Features liefern der Pharmaproduktion einen echten Mehrwert

**24**  
**Neue Wege: Zukunftssichere Kältesysteme**  
Alternative Kältemittel haben Hochkonjunktur

### INSIGHTS

**30**  
**Sind Enzymindikatoren die Zukunft?**  
Optima Pharma und Metall+Plastic haben die neuen Indikatoren gründlich geprüft

**36**  
**MultiUse-Portfolio: Flexibel bis zur Hochleistung**  
Präzision trotz Höchstgeschwindigkeit mit der neuen Highspeed-MultiUse-Anlage

**42**  
**Maximale Vektorenausbeute**  
Thermo Fisher Scientific setzt bei der Abfüllung der wertvollen Arzneimittel auf die OPTIMA FillCell

**48**  
**Großer Auftritt für den STISO**  
Mehrere Sterilitätstest-Isolatoren in kürzester Zeit – Challenge accepted

**52**  
**Peptide in stabiler Form: eiskalt getrocknet**  
Erfahren Sie, wie sich die empfindlichen Moleküle in eine stabile Form bringen lassen

**56**  
**Augen auf für besondere CDMO-Anforderungen**  
Jubilant Pharma und eine Optima Anlage speziell für ophthalmologische Arzneimittel

# NEWS



## Umwelt- und Klimastrategie mit messbaren Zielen und Erfolgen

Die bestehende Nachhaltigkeitsstrategie hat Optima durch eine ganzheitliche Umwelt- und Klimastrategie ergänzt. Damit sind messbare Ziele verknüpft und bereits erreichte Meilensteine werden nachvollziehbar. So konnte Optima mit der konsequenten Nutzung von erneuerbaren Energien bis heute die Treibhausgasemissionen insgesamt um 40 Prozent senken. Anhand eines umfangreichen Maßnahmenpakets wird der Klimafußabdruck bis 2030 um weitere 25 Prozent reduziert. Zudem arbeiten alle deutschen Standorte seit 2022 netto-klimaneutral. Dadurch übernimmt Optima die Verantwortung auch für aktuell nicht reduzierbare und vermeidbare Treibhausgasemissionen. Ab 2023 ist Optima dann in der Lage, den individuellen Klimafußabdruck der Kundenprojekte zu bestimmen, Reduzierungsmaßnahmen zusammen mit den Kunden zu realisieren und durch Restkompensation Maschinen und Anlagen netto-klimaneutral zu liefern. Darüber hinaus werden langfristig weitere Umweltthemen umgesetzt.

Optima erhielt im Juni das Label „CO<sub>2</sub>-neutrales Unternehmen“ der Klimaschutzstiftung Baden-Württemberg. Von links nach rechts: Dr. Stefan König, Managing Director, Julia Kovar-Mühlhausen, Leiterin Klimaschutzstiftung Baden-Württemberg, Dr. Patrick Rapp, Staatssekretär im Ministerium für Wirtschaft, Arbeit und Tourismus Baden-Württemberg, Hans Bühler, Managing Director/CEO, Dominik Bröllochs, Business Development Manager Sustainability.

## Mehr Platz für Isolatoren und die Gefriertrocknung

Am Optima Pharma Standort in Gladenbach-Mornshausen wurde für das Wachstum der pharmazeutischen Gefriertrocknung zusätzlicher Platz geschaffen. 1.000 Quadratmeter mehr Montagefläche stehen hier zur Verfügung, was einer Vergrößerung um 50 Prozent entspricht. Nun folgt der Standort Radolfzell, wo die Herstellung der Metall+Plastic Isolatoren und Dekontaminationstechnik beheimatet ist, mit Erweiterungen. Geplant sind eine neue Montagehalle mit 1.800 Quadratmeter Nutzfläche sowie ein neuer Verwaltungstrakt mit 600 Quadratmeter Fläche, die hier den Bestand künftig ergänzen werden.



## Neuer Service-Standort in den USA

Schnelle Ersatzteillieferungen, Remote-Support, Service-Einsätze vor Ort, Wartungsarbeiten und die Anlagenqualifizierung sowie Schulungen von Bedienpersonal zählen ab sofort zu den Aufgaben des neuen Optima „Service Hub“ in Raleigh, North Carolina. Dieser Standort befindet sich in der Nähe vieler Fertigungsstandorte pharmazeutischer Unternehmen und Optima Kunden und ergänzt die Optima Niederlassung in den USA, die Optima Machinery Corporation (Green Bay, Wisconsin), perfekt. Zudem soll bis Ende des Jahres die Zahl der Service-Mitarbeiter für Nordamerika verdreifacht werden.

100 YEARS  
of FUTURE



## „100 Years of Future“: Jubiläumsfeier und Einweihung des CSPE-Centers

Foto: Ufuk Arslan

Als Optima Pharma im Mai 2022 das CSPE-Center II eröffnete, wurde dies gemeinsam mit dem 100-jährigen Bestehen von Optima gefeiert. Das CSPE-Center II ist somit ein bedeutendes Kapitel einer beachtlichen, langjährigen Erfolgsgeschichte. Hier wurde ein zweistelliger Millionenbetrag investiert, damit Kunden bei Turnkey-Projekten von einem neuen Level der Systemintegration profitieren können. Erstmals können nun Gefriertrockner mitaufgebaut und eine Vorab-Zyklusentwicklung für Isolatoren durchgeführt werden.

Der Ministerpräsident von Baden-Württemberg Winfried Kretschmann nahm als Ehrengast an der Jubiläumsfeier „100 Years of Future“ teil. Er gratulierte mit den Worten: „Unternehmen wie Optima sind Leuchttürme. Sie nehmen jede Herausforderung an, erfinden sich immer wieder neu und sind trotzdem mit Herzblut bei der Sache – und das bereits seit 100 Jahren. Bei den Transformationsprozessen, die unsere Wirtschaft ganz tiefgreifend prägen, bei der Digitalisierung und beim Thema Nachhaltigkeit haben sie das Heft des Handelns in die Hand genommen.“



Die Montage von Glasspritzen erfordert höchste Präzision.

## Neue Maschine für die Glasspritzen-Montage

Optima Automation stellt eine neue Montagemaschine für Glasspritzen vor. Höchste Präzision ist ein wesentliches Merkmal der Prozesse, um anwendungssichere Spritzen zu erhalten. Produktschonende Abläufe, individuelle Dosier- und Aushärtetechnologien sowie umfassende Qualitäts- und Prozesskontrollen sind zentrale Merkmale der neuen OPTIMA GSM.

## Rückblick: AICHEMA und die Expert Zone

„Endlich wieder AICHEMA“ lautete das inoffizielle Messe-Motto der Ausgabe 2022. Das Optima Team freute sich ganz besonders, Sie wieder persönlich über die aktuellen Technologien und Innovationen im Fill & Finish-Bereich informieren zu dürfen. Die Digitalisierung und Flexibilisierung, die Turnkey-Kompetenz, umweltschonendes Gefriertrocknen – in der Optima Expert Zone gab es vieles zu entdecken.



# MIT CSPE 2.0 NOCH SCHNELLER IN PRODUKTION GEHEN

Noch effizienter, noch schneller, noch umfassender – das CSPE-Verfahren von Optima Pharma wird unter dem Namen CSPE 2.0 weiter optimiert. Mit wertvollen Erfahrungen aus zahlreichen Projekten bauen wir das Erfolgskonzept für unsere Kunden weiter aus und schaffen dafür die Voraussetzungen: Das neue CSPE-Center II bietet nun 4.300 Quadratmeter mehr Fläche für die Montage, Inbetriebnahme und Qualifizierungstests von Abfüll- und Verschleißanlagen, Isolatoren – und nun auch Gefriertrocknern. Die Lieferung von vollumfänglich getesteten Turnkey-Anlagen spart Zeit vor Ort und ermöglicht einen schnelleren und sicheren Produktionsstart.



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- CSPE: ein umfassendes, wissenschaftliches Verfahren für einen deutlich schnelleren und sichereren Produktionsstart von Turnkey-Anlagen
- Mit CSPE 2.0 wird das Verfahren noch weiter ausgebaut.
- CSPE 2.0 umfasst Installation und Operational Qualification größtenteils sowie Teile der Performance Qualification.
- Nun ist auch die Integration von Gefriertrocknungsanlagen möglich.
- Ein weiteres CSPE-Center bietet nun 4.300 Quadratmeter mehr Fläche für Turnkey-Anlagen.
- Die Servicepräsenz von Optima Pharma wird weltweit ausgebaut.

Das CSPE-Verfahren (CSPE: Comprehensive Scientific Process Engineering) ist ein umfassendes, wissenschaftlich basiertes Konzept, das die Zeitspanne von der Anlagenkonzeption bis zum Produktionsstart verkürzt. Optima Pharma hat das CSPE-Konzept entwickelt, um die Time-to-Market für Produkte seiner Kunden bei möglichst hoher Lieferqualität zu verkürzen. Als Gesamtsystemanbieter wickelt Optima Pharma nun weitere Qualifizierungsmaßnahmen im eigenen Haus ab, unter anderem wesentliche Teile der Zyklusentwicklung. So reduziert sich der Zeitaufwand zwischen Installations- und Produktionsstart beim Kunden vor Ort erheblich, die Zeit von der Produktentwicklung bis zur Markteinführung wird somit für die Kunden insgesamt verkürzt. Seit diesem Jahr verfügt Optima Pharma über deutlich mehr Platz für diese umfassenden Arbeiten. Das neue CSPE-Center II wurde im Mai 2022 am Hauptsitz von Optima Pharma in Schwäbisch Hall im Rahmen der 100-Jahr-Feierlichkeiten der Optima Gruppe eröffnet. 4.300 Quadratmeter mehr Montagefläche stehen damit zur Verfügung.



Von links nach rechts: Hans Bühler, Managing Director/CEO der Optima Gruppe, erläutert Baden-Württembergs Ministerpräsident Winfried Kretschmann, Jutta Niemann (MdL, Bündnis 90/Die Grünen) und Harald Ebner (MdB, Bündnis 90/Die Grünen) die Funktionsweise einer pharmazeutischen Abfüllanlage. Zahlreiche Anlagen wurden für die Abfüllung der Corona-Impfstoffe mit höchster Priorität bei kompromissloser Qualität an Kunden weltweit ausgeliefert.

„Mit dem CSPE-Center II setzen wir ein wichtiges Zeichen: Trotz Pandemie und den damit verbundenen Herausforderungen investieren wir in die Zukunft, schaffen Arbeitsplätze und noch effizientere Prozesse für unsere Kunden“, sagt Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division. Ein dreigeschossiger Bürobau ergänzt die hochmoderne Montagehalle.

## Hoher Integrationsgrad der Turnkey-Anlagen

„Im Rahmen von CSPE 2.0 erhöhen wir den Integrationsgrad der Anlagen noch weiter. Arbeiten, die bislang typischerweise auf der Baustelle des Kunden stattfanden, werden wir in noch größerem Umfang bereits in einem unserer CSPE-Center leisten“, erklärt Breu. „Genauer gesagt führen wir vor der Auslieferung die Installation Qualification (IQ) und die Operational Qualification (OQ) größtenteils sowie einen Teil der Performance Qualification (PQ)

für alle Anlagenteile, das heißt für Fülllinie, Isolator und Gefriertrockner im Haus durch“, ergänzt Matthias Naser, Chief Operating Officer bei Optima Pharma. In dem 14 Meter hohen CSPE-Center II können nun auch Gefriertrocknungsanlagen mit den anderen Anlagenkomponenten zusammengeführt und unter realitätsnahen Bedingungen als funktionierende Gesamteinheit getestet werden.

Mit der Eröffnung des neuen CSPE-Center II (Mitte) wächst die Produktionsfläche von Optima Pharma im Schwäbisch Haller Gewerbegebiet Sol-park um mehr als 4.000 Quadratmeter.





### In Bestzeit „ready for production“ beim Kunden

Simulation und Digital Engineering unterstützen die Planung der komplexen Turnkey-Anlagen. Bereits bei der Auslegung der Anlagen optimiert Optima Pharma die Verteilung von VHP (Vapour Hydrogen Peroxide) im Isolator. Mithilfe der Simulation schaffen wir beste Ausgangsbedingungen für die Zyklusentwicklung. Zielsicher werden geeignete Positionen für die Indikatoren bei der Zyklusentwicklung bestimmt. In der späteren abschließenden Zyklusverifizierung und -validierung vor Ort (Teil der Performance Qualification) kann das Simulationsergebnis, bestätigt durch die Zyklusvalidierung, als Nachweis eines sicheren Dekontaminationsprozesses herangezogen werden. Tests vor Ort müssen in vielen Fällen nicht wiederholt werden, was wertvolle Zeit bis zum Produktionsstart einspart. Die Installations- und Qualifizierungszeit am Standort des Kunden wird um mehrere Monate reduziert. Die Anlagen sind bereits deutlich näher am „ready for production“, wenn sie das CSPE-Center verlassen.

Im Boden verlaufende Medienrinnen ermöglichen es, die fertiggestellte Pharma-Abfülllinie für den integrierten Factory Acceptance Test (iFAT) mit Prozesswärme bzw. -kälte, VE-Wasser und Druckluft zu versorgen. Die durchgeführten Tests im CSPE-Center stellen sicher, dass sowohl die spätere Installation als auch der Site Acceptance Test (SAT) beim Kunden deutlich reibungsloser und schneller verlaufen. Zu den umfangreichen iFATs gehören neben Simulationen und Zyklusentwicklungen auch Schnittstellentests und Prüfungen der Sicherheitskreise, Dichtheitsprüfungen, Smoke Tests, Tests der Automations- und Softwareanwendungen sowie die SCADA-Integration. Umfangreiche Qualifizierungstests der gesamten Linie inklusive Isolator und Gefriertrockner gehören zum Leistungsspektrum von Optima Pharma. Kurzum: Die Kunden von Optima Pharma erhalten eine maximal geprüfte Turnkey-Anlage für einen deutlich sichereren und schnelleren Produktionsstart.

Für „Production Readiness“ rund um die Uhr sorgt auch das weltweite Servicepersonal von Optima Pharma, das beispielsweise in den USA von 2019 bis Ende 2022 verdreifacht wird. In Raleigh, North Carolina wird 2022 ein neuer Service Hub eröffnet (siehe Bericht auf den Seiten 12 bis 13). Dort bietet Optima Pharma umfassende Service-

^ Mit Platz für die Gefriertrocknung: Im neuen CSPE-Center II können erstmals Gesamtsysteme komplett aufgebaut und als Einheit getestet werden. Für Kunden reduziert sich die Time-to-Market massiv.



^ Im Boden der CSPE-Center verlaufen Medienrinnen, an die alle Anlageeile schnell angeschlossen werden können. So sind Inbetriebnahmen unter realitätsnahen Produktionsbedingungen möglich.

^ Da Optima Pharma nun im Rahmen des weiter verbesserten CSPE-Verfahrens noch umfassendere Qualifizierungsmaßnahmen bereits im Haus durchführt, reduziert sich der Zeitaufwand zwischen Installations- und Produktionsstart beim Kunden vor Ort weiter.

leistungen, den Vertrieb von Anlagen und Ersatzteilen sowie Schulungen. Dies mit dem Ziel, den Pharmakunden noch schnelleren und besseren Support bieten zu können. „Mit dem neuen Service Hub sind wir noch näher bei unseren Kunden, bieten schnellen Service sowie eine optimale Verfügbarkeit von Bauteilen“, erklärt Ulrich Unterriker, Geschäftsführer der Optima Machinery Corporation in Green Bay, Wisconsin.

### Noch größer, noch effizienter, noch komfortabler

Zurück in Schwäbisch Hall, Deutschland: Für Optima Pharma bedeutet der Neubau kurze Wege, eine Bündelung der Kräfte und effiziente Betriebsabläufe. Die Erfahrungen aus dem Betrieb des CSPE-Centers I flossen in die Gestaltung ein und führten zu weiteren Optimierungen. Es ist um 25 Prozent größer ausgelegt und bietet noch mehr Platz für die großen Turnkey-Linien. Kräne mit 8,50 Meter Hakenhöhe befördern Anlagenmodule nahtlos und schnell vom Wareneingang bis in die Halle. Zusammen mit dem angeschlossenen, dreistöckigen Bürogebäude umfasst der Neubau 7.000 Quadratmeter.

### Expansion im Geschäftsbereich Pharma

Optima Pharma hat im Juni 2019 das erste CSPE-Center I am Hauptsitz in Schwäbisch Hall eingeweiht. Seitdem ist das CSPE-Center I vollständig ausgelastet. Am Standort von Optima Pharma in Gladenbach-Mornshausen wurde die bestehende Montagehalle für Gefriertrocknungsanlagen im vergangenen Jahr um 50 Prozent erweitert. Bei der Optima Tochtergesellschaft Metall+Plastic in Radolfzell am Bodensee ist ein Erweiterungsbau mit Büro- und Montageflächen geplant. Sollte sich das starke Wachstum fortsetzen, kann das CSPE-Center II in Richtung Süden um ein weiteres CSPE-Center erweitert werden, das Zugang zum Verladehof des CSPE-Centers II hat.

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

**FÜR SIE ENTSCHEIDEND**

- Verdreifachung des Optima Pharma Servicepersonals in den USA
- Neuer Service Hub in Raleigh in North Carolina
- Kundennähe und schnelle Verfügbarkeit von Services und Ersatzteilen
- Verfügbarkeit von Pharmaanlagen wird so weiter verbessert

**USA**

Green Bay

**Raleigh**

# NOCH NÄHER AN DEN KUNDEN

Der Geschäftsbereich Pharma der Optima Unternehmensgruppe baut seine Servicepräsenz in den USA massiv aus. So wird das Servicepersonal in den USA von 2019 bis Ende 2022 verdreifacht. Nun hat Optima einen neuen Service Hub in Raleigh im US-Bundesstaat North Carolina, eröffnet. Dort bietet das Unternehmen umfassende Serviceleistungen, den Vertrieb von Anlagen und Ersatzteilen sowie Schulungen. Dies mit dem Ziel, den Pharmakunden noch schnelleren und besseren Support bieten zu können.

Nordamerika ist für die Optima Unternehmensgruppe, insbesondere für den Geschäftsbereich Pharma, ein wichtiger Bestands- und Wachstumsmarkt. Der anhaltend hohen Nachfrage nach den Maschinen und Anlagen sowie den Services im Pharmabereich trägt das Unternehmen nun Rechnung und eröffnet einen Service Hub in Raleigh im US-Bundesstaat North Carolina. „Die Pandemie hat nochmals verdeutlicht, wie wichtig lokaler Support ist“, sagt Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division. Reisebeschränkungen erschweren allen Unternehmen den direkten Kundenkontakt.

**Schnelle Verfügbarkeit von Services und Bauteilen**

„Mit dem neuen Service Hub sind wir noch näher bei unseren Kunden, bieten schnellen Service sowie eine optimale Verfügbarkeit von Bauteilen“, ergänzt Ulrich Unterriker, Geschäftsführer der Optima Machinery Corporation in Green Bay, Wisconsin. Geleitet wird der Service Hub von dem erfahrenen Ingenieur Doug Nash. Nash hat Elektro-Ingenieurwesen studiert und verfügt über 20 Jahre Erfahrung als Wartungsingenieur in abfüllenden und verpackenden Unternehmen verschiedenster Branchen, darunter die Pharmabranche. Raleigh liegt im sogenannten Research Triangle, im dem viele Pharma-Kunden von Optima ihren Sitz haben.

Das Kalibrieren der Pharmaanlagen ist eine der vielfältigen Serviceleistungen, die am neuen Standort in Raleigh, North Carolina angeboten werden.



Ob remote oder vor Ort – die Optima Serviceexperten finden rund um die Uhr eine Lösung für die Herausforderungen der Kunden.



Mit dem neuen Service Hub ist Optima noch näher bei den Kunden, bietet schnellen Service sowie eine optimale Verfügbarkeit von Bauteilen.

**Optimale Verfügbarkeit der Pharmaanlagen**

„Mit dem Ausbau unserer Servicepräsenz in den USA optimieren wir die Verfügbarkeit der Maschinen und Anlagen unserer Kunden noch weiter“, sagt Holger Burgermeister, Director Service bei Optima Pharma. Vom neuen Service Hub aus bietet Optima Pharma in enger Zusammenarbeit mit der Optima Niederlassung in Green Bay sowohl Remote Support als auch Unterstützung direkt vor Ort beim Kunden an. Wartungen, Umbauten und Trainings des Bedienpersonals gehören unter anderem zum Leistungsspektrum. Umfassende Qualifizierungen der Pharmaanlagen runden das Serviceangebot ab. Da Ersatzteile direkt vor Ort lagern, ist eine optimale Verfügbarkeit der Anlagen gewährleistet. Die Vertriebsexperten von Optima Pharma beraten am Standort Raleigh zu neuen und bestehenden Maschinenprojekten.

**Servicepersonal verdreifacht von 2019 bis 2022**

Die Präsenz von Optima Pharma im amerikanischen Markt wurde in den vergangenen Jahren konsequent ausgebaut. So wird beispielsweise das Servicepersonal von 2019 bis Ende 2022 verdreifacht. Seit knapp 40 Jahren unterhält Optima eine Niederlassung in Green Bay, Wisconsin. 2017 wurde die Fläche hier um 1.200 Quadratmeter erweitert. Insgesamt betreuen über 50 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Sales und Service die amerikanischen Optima Kunden im Pharmabereich vor Ort.

# OPTIMA PHARMA BLICKT AUF EINE ERFOLGREICHE ACHEMA ZURÜCK

Die Expert Zone bei Optima Pharma erwies sich auf der ACHEMA 2022 als Besuchermagnet. Die in dem exklusiven Besucherbereich vorgestellten Technologien und Innovationen spiegelten sehr gut die vielfältigen Anforderungen im Fill & Finish, in der Isolator-Technologie und in der Gefriertrocknung wider, bestätigten zahlreiche Besucherinnen und Besucher. Von einer Maschinenpremiere, über das CSPE-Verfahren (Comprehensive Scientific Process Engineering) bis hin zur Digitalisierung reichte das gebotene Spektrum. Neue Anlagenkonzepte, klimaschonende Kältetechnik für die Gefriertrocknung und besonders effiziente Dekontaminationssysteme wurden ebenfalls stark nachgefragt.

Trotz Urlaubszeit verzeichnete der Geschäftsbereich Pharma der Optima Gruppe regen Besucherandrang auf der wichtigen Pharma-Fachmesse, die vom 22. bis 26. August in Frankfurt am Main erstmals wieder in Präsenz stattfand. Gerhard Breu, Chairman der Optima Pharma Division, zeigt sich sehr zufrieden mit dem Verlauf der Messe: „Zusammen mit unseren Partnern haben wir uns den Herausforderungen der Pandemie gestellt, die einen Innovations Schub ausgelöst hat. Eine riesige Menge neuer Produkte geht in die klinische Phase. Das hat dazu geführt, dass wir heute viel mehr als ein Maschinenbauer sind, nämlich ein strategischer Partner und Lösungsanbieter mit ganzheitlichem Ansatz – angefangen bei der Konstruktion

kompletter Linien, über die Unterstützung in der Qualifizierungsphase bis hin zum Produktionsstart. Das direkte Feedback der ACHEMA-Besucher unterstützt uns dabei, ihre individuellen Anforderungen zu verstehen.“ Neue Effizienzpotenziale, welche die Digitalisierung erschließt, waren im Fokus vieler Messebesucher, berichtet Breu. Die Ansatzpunkte sind vielfältig: Von der systematischen, automatisierten Auswertung von Leistungs- und Sensordaten von Anlagen bis hin zu Augmented Reality im Service reichen die Leistungen. Auch das Optima Engineering nutzt intensiv digitale Technologien wie beispielsweise die umfassende Simulation kompletter Anlagen.

Der moderne Optima Messestand auf der ACHEMA 2022 in Frankfurt am Main erwies sich als Besuchermagnet.

## Integration der Pharmalinen wird mit CSPE 2.0 weiter erhöht

Diese Simulationen sind zugleich Teil des CSPE 2.0, das auf der ACHEMA präsentiert wurde. „Das Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE) ist ein von Optima Pharma entwickeltes technisch-wissenschaftliches Verfahren, das die Abläufe von der Anlagenkonzeption bis zum Produktionsstart massiv beschleunigt“, sagt Matthias Poslovski, Vice President Sales bei Optima Pharma. Ein wesentlicher Teil davon sind umfassende Simulationen sowie integrierte Werksabnahmen von Gesamtanlagen. Gerade bei umfassenden Turnkey-Projekten erschließt das CSPE-Verfahren bedeutende Vorteile. Im Rahmen von CSPE 2.0 erhöht Optima Pharma den Integrationsgrad der Anlagen weiter, was auf großes Interesse der Fachbesucher



Das Messteam von Optima Pharma informierte die Besucherinnen und Besucher über zukunftssichere, nachhaltige und effiziente Lösungen für die aktuellen Herausforderungen der Pharmabranche.



Zu den Intelligent Production Assistance Services gehören auch Hochgeschwindigkeitskameras, die wichtige Prozessschritte überwachen und eine maximale Produktausbeute und Maschinenverfügbarkeit gewährleisten.



Neue Effizienzpotenziale, welche die Digitalisierung erschließt, waren im Fokus vieler Messebesucher. Hier werden die Intelligent Production Assistance Services vorgestellt, mit denen sich die Pharmaproduktion sicherer und effizienter gestalten lässt.



Besucherguppen informieren sich über die Technologien von Optima Pharma.

Mit dem CSPE-Verfahren (Comprehensive Scientific Process Engineering) beschleunigt Optima Pharma die Abläufe von der Anlagenkonzeption bis zum Produktionsstart. Im Rahmen von CSPE 2.0 erhöht Optima Pharma den Integrationsgrad der Anlagen weiter, was auf großes Interesse der Fachbesucher stieß.



Im persönlichen Gespräch direktes Feedback zu bekommen, erwies sich als sehr wertvoll – sowohl für die Messebesucher als auch für die Optima Experten.



Reger Andrang herrscht auf dem Optima Stand auf der ACHEMA 2022 in Frankfurt am Main. Die Besucherinnen und Besucher nutzen trotz Urlaubszeit die Gelegenheit zum persönlichen Austausch.

stieß. Beispielsweise werden im neuen CSPE-Center II Füll- und Verschleißanlagen mit Isolatoren – und erstmals auch mit Gefriertrocknungsanlagen – komplett aufgebaut. Bei integrierten Werksabnahmen (integrated Factory Acceptance Tests, iFATs) wird die Anlage als eine optimal abgestimmte Einheit mit allen Funktionen geprüft – allesamt Maßnahmen, welche die Zeit bis zum Produktionsstart massiv verkürzen, erläutert Poslovski.

Besonderheit ist dabei, dass sämtliche ProduktparFunktionen sowie die extrem hohe Füllgenauigkeit bis in die hohe Leistung beibehalten werden. Flexibilität ist zudem Teil des Konzepts: Unterschiedliche Behältnistypen und -größen werden nahezu ohne Formatwechselteile realisiert; auch unterschiedliche Produktpfade – einschließlich Gefriertrocknung – sind einfach umsetzbar.

## Präzision trotz Höchstgeschwindigkeit mit der MultiUse Anlage

Die Vorstellung der neuen Highspeed-Version der OPTIMA MultiUse Anlage war ein weiteres Highlight auf dem Optima Messestand. Mit der bis zu zehnstelligen Ausfüh-rung werden bis zu 24.000 Objekte/h verarbeitet. Eine

## Zukunftssichere, alternative Kältetechnologien

In der Expert Zone wurden zukunftssichere Alternativen in der Kältetechnik vorgestellt, die ohne klimaschädliche Kältemittel auskommen. Von Kältekaskaden, über Flüssigstickstoffkühlung, bis hin zur Luftkältetechnik reichen hier die wichtigsten Varianten, die Optima Pharma anwendet.

Auf reges Interesse stieß hier die Testmöglichkeit mit einem Luftkälte-System an einer Produktionsanlage, die Optima Pharma Anfang 2023 anbieten wird. Auch das preisgekrönte DECOpulse® Bio-Dekontaminationssystem von Metall+Plastic fand große Beachtung, da schnelle Zykluszeiten sowie die äußerst homogene H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Verteilung in Isolatoren weiterhin entscheidende Produktionsvorteile sind. Die Potenziale eines neuen, ergänzenden Verfahrens der Zyklusentwicklung mittels Enzymindikatoren wurden zudem vorgestellt. Neue Anlagenkonzepte für Zell- und Gentherapien waren ein weiteres Highlight in der Expert Zone. Optima hat hierfür ein ganzheitliches Konzept für die Produktion und Abfüllung dieser besonders hochwertigen Arzneimittel entwickelt. Die Messebesucher konnten sich von der automatisierten, modular aufgebauten und hochflexiblen Maschinenplattform sowie der digitalen Integration

innovativer Technologien überzeugen. Spezifische Maschinenlösungen, beispielsweise für hochaktive Wirkstoffe und energiesparende Maschinentechologien, waren weitere Anlaufstellen für die Fachbesucher in der Expert Zone bei Optima Pharma. ●



## MEHR ZUM THEMA



Scannen Sie den QR-Code, um Impressionen von der ACHEMA und Interviews mit Gerhard Breu und Matthias Poslovski in einem kurzen Video zu sehen.



### FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Optima Pharma bietet digitale Lösungen für alle in der Pharmaproduktion anfallenden Herausforderungen: Produktionsdatenmanagement, Wartung, Bedienerführung und Wissenstransfer.
- Alle Lösungen sind speziell auf die Anforderungen von Pharmaunternehmen zugeschnitten und validiert.
- Augmented Reality kommt bei jeglicher Produktionsunterstützung zum Einsatz.
- Virtual Reality unterstützt bei der Anlagenkonzeption und beim Training von Bedienpersonal.
- Methoden des Digital Engineering reduzieren im Rahmen CSPE-Prozesses die Time-to-Market.
- Das digitale Portfolio wird kontinuierlich ausgebaut: Maschinelles Lernen ist ein zukünftiges Anwendungsfeld.

Augmented-Reality-Anwendungen sind ein wichtiges Tool in der Pharmaproduktion. Da Maschinenbediener Schritt für Schritt durch den Formatwechsel geführt werden, sinkt das Risiko für Maschinenstillstände und die Verfügbarkeit nimmt zu. Auch Produktverluste werden so auf ein Minimum reduziert.



# EFFIZIENTER UND SICHERER PRODUZIEREN

Die Digitalisierung stand für Optima Pharma von Anfang an unter dem Gesichtspunkt: Realisiert wird, was Ihnen, unseren Kunden, einen Mehrwert bringt. Ein breites Portfolio digitaler Lösungen wurde mit diesem Ziel entwickelt. Diese kommen in ersten Anlagen erfolgreich zum Einsatz. Auch in Sachen Cybersecurity hat Optima massiv aufgerüstet. Wie die Pharmaproduktion in den Bereichen Produktionsdatenmanagement, Wartung, Bedienerführung und Wissenstransfer sicherer und effizienter wird, lesen Sie in diesem Beitrag.

„Das erfolgreiche Management von produktionsrelevanten Daten ist eines der großen Anwendungsfelder für digitale Lösungen. Diese unterstützen unsere Kunden darin, deren Produktion noch transparenter zu gestalten und Verbesserungspotenziale aufzuzeigen“, berichtet Marcel Klimmer, Produktmanager bei Optima Pharma. In diesem Bereich stehen individuelle Software-Lösungen zur Verfügung, die Daten intelligent bündeln, damit die Optima Kunden auf einen Blick wissen, wie es um ihre Produktion bestellt ist – von der Datenanalyse, dem erfolgreichen Datenmanagement bis hin zur herstellerübergreifenden Überwachung ganzer Produktionslinien.

### Nachverfolgbarkeit bis auf Einzelobjektebene

Die sichere und pharma-validierte Datensammlung, die serialisierte Nachverfolgung einzelner Produkte und das Erkennen von Trends sind Vorteile, die durch effizientes Datenmanagement ermöglicht werden. Kennzahlen lassen sich schnell und einfach auf einem personalisierten Dashboard darstellen und sind jederzeit weltweit von jedem Device abrufbar. Damit haben Produktionsverantwortliche immer den perfekten Überblick, natürlich auch retrospektiv. Zusätzlich lassen sich Prozesse per Video



Das richtige Formateil am richtigen Platz. Ein weiterer Vorteil des digitalen Formatwechselassistenten: Neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter können schneller eingelernt werden.

überwachen und können bei Maschinenstillständen im Detail analysiert werden. So verfolgen Sie rund um die Uhr Ihre Produktionsziele und optimieren gezielt die Gesamtanlageneffektivität. Die Anlagenverfügbarkeit nimmt zu, Stillstandzeiten können deutlich minimiert werden. Durch die Nachverfolgung bis auf Einzelobjektebene lassen sich alle Prozess- und Produktionsdaten dem einzelnen Objekt zuordnen. Der Verwurf kann so im Falle einer Unstimmigkeit auf die betroffenen Objekte eines Batches reduziert werden.

### Maximale Sicherheit – maximaler Yield

Nicht nur Daten, auch bewegte Bilder lassen sich aufzeichnen und weltweit abrufen. Auf Wunsch zeichnen Kameras im Innenraum der Anlagen permanent Livebilder auf, die Mitarbeiter des Kunden an ihrem Produktionsstandort aus ihrem Firmennetzwerk einsehen können. Möglich ist auch die Nutzung im Alarmfall. Stellt die Maschinensteuerung

einen Fehlerfall fest, wird eine gewisse Sequenz vor und nach dem Alarm gespeichert und mit einem Zeitstempel sowie weiteren Produktionsdaten wie der Batchnummer versehen. Damit lassen sich Alarmer schnell und einfach analysieren, Störungen können behoben und Produktverluste minimiert werden.

Das Videomaterial hilft bei der Bewertung von Ereignissen während der Produktion und ermöglicht das Erkennen unkritischer Situationen. Die Beweisführung gegenüber Behörden wird somit für den Kunden erleichtert, Transparenz wird hergestellt und Unsicherheiten, welche im Zweifel zu Verwurf führen, werden reduziert. Nicht zuletzt verbessern die Kameras die Übersicht für das Bedienpersonal.

### Wartungen frühzeitig planen

„Mit einer digital optimierten Instandhaltung lässt sich die Anlagenverfügbarkeit ebenfalls erhöhen“, ergänzt Tobias Dombrowski, Sales Support Manager bei Optima Pharma. Bei der zustandsbasierten, vorbeugenden Wartung, der



Die Zukunft bestimmt, wer den Überblick über die Daten hat: Smarte Tools unterstützen Produktionsverantwortliche dabei, Kennzahlen optimal auszuwerten und Verbesserungspotenziale zu erkennen.

Digitale Lösungen unterstützen auch bei der Produktionsvorbereitung, beim Formatwechsel oder bei Wartungsarbeiten, was die Prozesssicherheit erhöht. Das ist unter anderem mit Augmented-Reality-Brillen möglich.

Wissenstransfer: Auf der Optima Plattform hinterlegte Informationen, wie beispielsweise Videos, unterstützen das Verständnis.

Preventive Maintenance, werden die Anlagenbediener auf beginnenden Verschleiß hingewiesen. So können selbst einzelne Bauteile überwacht und bei Bedarf frühzeitig ausgetauscht werden. Die Wartungsstrategie kann optimiert werden, Maschinenstillstände lassen sich auf ein Minimum reduzieren.

### Cybersecurity auf höchstem Niveau

Bereits der Remote-Zugang zur Anlage erfolgt mit maximaler Sicherheit: Optima hat gemeinsam mit dem Cybersecurity-Spezialisten LANCOM Systems eine neuartige VPN-Lösung für Maschinen und Anlagen entwickelt. Damit lässt sich noch sicherer als bisher eine Verbindung mit den bei Kunden installierten Anlagen herstellen und diese fernwarten. Die auf dem Markt einzigartige Lösung ermöglicht die Überwachung der VPN-Verbindungen, sichert das Maschinennetzwerk vor Ort mit einer Firewall und ist besonders anwenderfreundlich.

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

Zudem unterstützen Sie unsere Serviceexperten rund um die Uhr überall auf der Welt bei Prozessproblemen über virtuelle Tools – geräteunabhängig und direkt an der Maschine. Sie benötigen lediglich ein mobiles Endgerät wie ein Smartphone, ein Tablet oder eine Augmented-Reality-Brille. Ihre Vorteile: Reisekosten werden minimiert und Sie erhalten direkt, einfach und schnell Unterstützung in Echtzeit. Ob durch eine VPN-Fernwartung oder eine audiovisuelle Beratung an der Maschine – gemeinsam finden wir eine Lösung für Ihre Herausforderung.

### Mit Augmented Reality schneller ans Ziel

Digitale Lösungen unterstützen zum einen effektiv beim Troubleshooting. Zum anderen auch bei der Produktionsvorbereitung, beim Formatwechsel oder bei Wartungsarbeiten. Digitale Assistenten führen Anlagenbediener am HMI beispielsweise Schritt für Schritt durch den Formatwechsel. Das ist auch unter Einsatz von Augmented-



Beim Troubleshooting immer an der Seite des Kunden: Mit Augmented-Reality-Brillen sehen die Optima Serviceexperten, was der Anlagenbediener sieht und können gezielt unterstützen. Wichtige Informationen lassen sich ins Sichtfeld einblenden.

Reality-Brillen möglich. Die Mitarbeiter des Kunden können optional mit Scannern zu wechselnde Formateile abschnen und anhand eines DMC-Codes verifizieren, ob die richtigen Teile verwendet werden. Der korrekte Einbau muss am HMI bestätigt werden. Das Risiko von Maschinenstillständen aufgrund des Einbaus von falschen Formateilen lässt sich so effektiv minimieren und die Verfügbarkeit nimmt zu. Da Crashes innerhalb der Maschine so vermieden werden, werden auch Produktverluste auf ein Minimum reduziert.

Ein weiteres Tool unterstützt beim Handling von Agar-Platten, welche von den Kunden zum Nachweis der keimfreien Produktion verwendet werden. Bisherige, teilweise noch papiergestützte Abläufe wurden hierbei digitalisiert. Die Anlage unterstützt den Bediener bei der Zuordnung der Beprobungs-Stellen, der Überwachung der Expositionszeiten und beim Reporting. So lassen sich Fehler und

*„Mit einer digital optimierten Instandhaltung lässt sich die Anlagenverfügbarkeit erhöhen.“*

*Tobias Dombrowski,  
Sales Support Manager bei Optima Pharma*



Produktionsstopps aufgrund von Bedienungsfehlern sind in der Pharmabranche kostspielig. Abhilfe schafft ein digitaler Formatwechselassistent von Optima Pharma. Optional können zu wechselnde Formateile abgescannt werden, was die Prozesssicherheit erhöht.

Produktionsstopps vermeiden, ein bisher analoges und fehleranfälliges Verfahren wird digitalisiert, auf Papier kann verzichtet werden.

Das Thema Wissenstransfer ist für Optima Pharma ein weiteres wichtiges Anwendungsfeld. Auf der Plattform hinterlegte Informationen, wie beispielsweise Videos, unterstützen das Verständnis. Zusätzlich lassen sich auf jedem der vorgestellten Tools jederzeit individuelle Informationen hinterlegen, um zum Beispiel Mitarbeiter der nächsten Schicht auf bestimmte Themen aufmerksam zu machen. Neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sollen sich schnellstmöglich mit den Funktionen Ihrer Anlage vertraut machen. Simulationen und Anleitungsvideos erleichtern die ersten Tage an der Maschine, sparen viel Zeit bei der Einarbeitung und versetzen die Mitarbeiter so schnell und intuitiv in die Lage, die Anlage zu bedienen. Und sorgen vor allem für Erfolgserlebnisse.

### Mit Digital Engineering frühzeitig die Anlagenkonzeption optimieren

Wissenstransfer erfolgt bei Optima sowohl an der fertigen Anlage als auch bereits bei der Konzeption im Digital Innovation Center. Digital Engineering gehört standardmäßig zu unserem Turnkey-Verfahren CSPE (Comprehensive Scientific Process Engineering). Im Rahmen von CSPE nutzt Optima Pharma die vollen Potenziale, die das Digital Engineering eröffnet. Festigkeitsberechnungen, Strömungssimulationen oder die Ermittlung von Resonanzen einzelner Bauteile unterstützen die Optima Entwickler während der Designphase. Mit virtuellen Maschinenmodellen werden bereits im Vorfeld wichtige Abläufe simuliert. Durch frühzeitige Anpassungen lassen sich die Kosten und die Time-to-Market minimieren. Schulungen und Trainings sind ebenfalls am virtuellen Vorab-Mock-up möglich. Ein weiterer Vorteil: Die Abnahme kann auf Wunsch virtuell erfolgen und dokumentiert werden.

Für die Zukunft eröffnen sich mit der Nutzung künstlicher Intelligenz neue Möglichkeiten und Anwendungsfelder. Methoden des maschinellen Lernens bieten aufgrund der riesigen, zum Großteil ungenutzten Datenmengen ungeahnte Potenziale für die Pharmaproduktion. ●



Mit einer neuen digitalen Lösung von Optima Pharma lassen sich die Agar-Platten einscannen und zweifelsfrei zuordnen, Timing-Funktionen sind ebenfalls integriert.



#### MEHR ZUM THEMA

[www.optima-packaging.com/  
digitale-features-mehr-sicherheit](http://www.optima-packaging.com/digitale-features-mehr-sicherheit)



# NEUE WEGE

## ZUKUNFTSSICHERE KÄLTESYSTEME IN DER GEFRIERTROCKNUNG



### FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Die F-Gase-Verordnung der EU, weitere internationale Regelungen sowie allgemein der Klimaschutz erfordern zukunftssichere Kältetechnik.
- Vielfältige Lösungen der Kältetechnik entsprechen unterschiedlichsten Anforderungen der pharmazeutischen Gefriertrocknung.
- Zukunftssichere Lösungen sind: klimaneutrale Kältemittel im Kaskadensystem, Flüssigstickstoff (LN2) direkt oder über Wärmetauscher, Luft-Kälteanlagen sowie Kombinationen der genannten Systeme.
- Synthetische Kältemittelgemische (R452A und R410A) werden in der EU zunehmend limitiert und gelten nur eingeschränkt als Übergangslösung.
- Tests mit einer Mirai-Luftkälteanlage an einer GT-Produktionsanlage (15 m<sup>2</sup>): demnächst bei Optima Pharma!

Alternative Kältemittel und die passende Kältetechnik haben Hochkonjunktur. Denn synthetische Kältemittel werden in Europa sowie weiteren Regionen der Welt aufgrund rechtlicher Bestimmungen nach und nach vom Markt verschwinden. Somit stellt sich die Frage, welche Varianten an alternativer Kältetechnik sich für welche Anwendungsszenarien eignen? Im Beitrag wird zudem eine in der Branche einzigartige Testmöglichkeit vorgestellt!

Auch die „neuen“ Kältesysteme sind in ihrem Funktionsprinzip bereits bewährt – bislang jedoch meist außerhalb der pharmazeutischen Gefriertrocknung. Zu gut passten die Eigenschaften der synthetischen Kältemittel zu den spezifischen Anforderungen pharmazeutischer Gefriertrocknungsprozesse, sodass die Alternativen nur wenig Anklang fanden. Nachdem der Klimaschutz seit einiger Zeit immer wichtiger wird, ändert sich die Situation. Denn beispielsweise liegt das Global Warming Potential des synthetischen Kältemittels R404A bei 3922 (ausgedrückt im GWP-Wert, siehe Kasten auf der nächsten Seite). Ein alternatives, natürliches Kältemittel wie R170 (Ethan) weist einen GWP-Wert von nur noch 6 auf.

Nicht nur die EU-Gesetzgebung schränkt daher mit der F-Gase-Verordnung den Verkauf synthetischer Kältemittel sukzessive ein. Viele weitere Märkte sind ähnlich reguliert, beispielsweise die Schweiz oder in den USA der Bundesstaat Kalifornien. Branchenkenner sind überzeugt, dass mit sinkender Verfügbarkeit die Preise für diese und auch die weniger schädlichen Kältemittelmischungen wie R452A weiter stark ansteigen werden. Wer heute neue Gefriertrocknungsanlagen plant, wird somit in der Regel auf Alternativen in der Kältetechnik setzen.

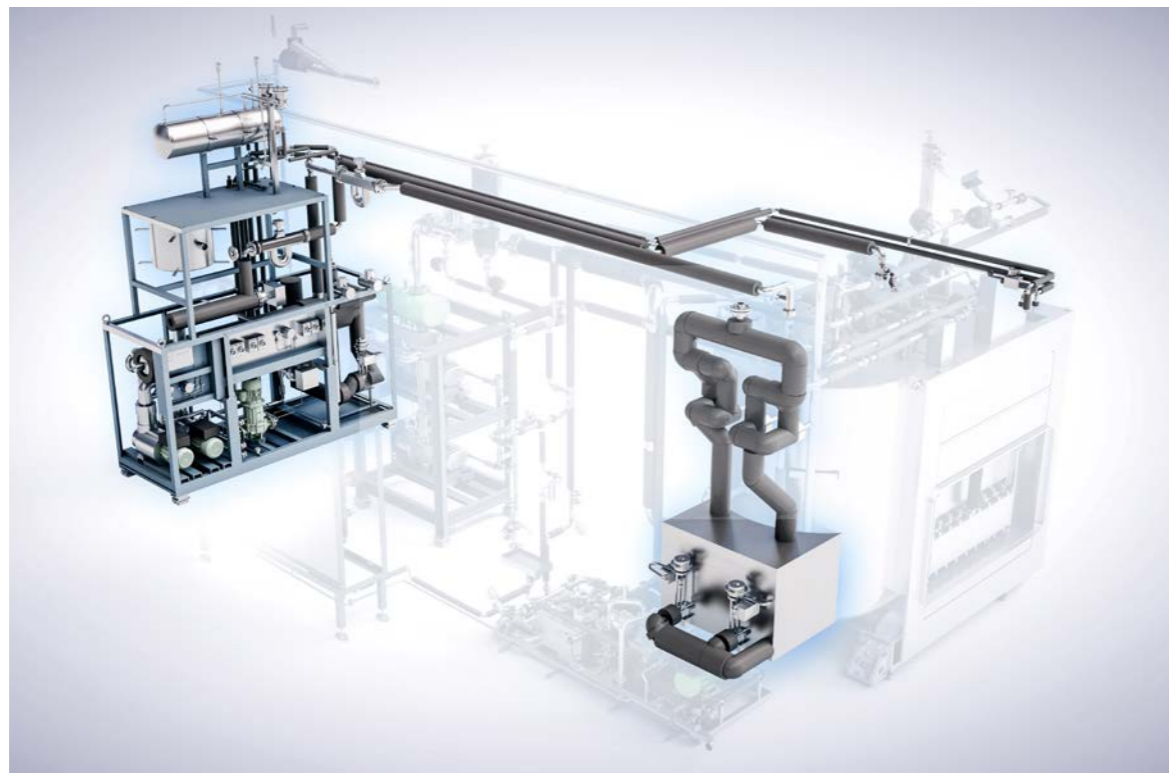
### Unterschiedliche Kälteziele in der Anlage

Für den Gefriertrocknungsprozess werden tiefe Temperaturen in den Gefriertrocknungskammern mit den Stellplatten sowie an den Eiskondensatoren benötigt. Dennoch unterscheiden sich die Anforderungen der beiden Anlagenkomponenten an die Kältetechnik ganz erheblich. Auf der Kammer-Seite mit den Stellflächen trifft die Kältetechnik auf mehrere Tonnen Edelstahl. Hier werden im Rahmen der Batchvorbereitung die innenliegenden Oberflächen gereinigt und anschließend mit über 120 °Celsius dampfsterilisiert. Nach einer äußeren Rückkühlung und dem Beladevorgang sind Temperaturen von bis zu -65 °Celsius auf den Stellflächen erforderlich, um die pharmazeutischen Liquida einzufrieren.

Das absolute Temperaturziel ist also nicht extrem niedrig, die Temperaturdifferenz, die große zu kühlende Masse sowie der Zeitfaktor sind die eigentlichen Herausforderungen, denen die Kältetechnik mit hoher Dynamik begegnen muss. Da die Qualität eines Lyophilisats insbesondere über die Einfrierphase des Arzneimittels beeinflusst wird, ist auch die Steuerbarkeit der Kälteleistung wesentlich. Eine gedachte Temperaturkurve sollte hier idealerweise linear verlaufen und über die Zeit keine Ausschläge nach oben oder unten aufweisen.

Auf der Seite des Eiskondensators steht dagegen ausreichend Zeit für die Temperierung der Kältschlangen zur Verfügung. Das Kälteziel reicht hier bis zu -80 °Celsius. Ein linearer Verlauf ist hier hingegen keine wesentliche Voraussetzung.

› Flüssigstickstoff-Kältesystem im Aufbau. Flüssigstickstoff selbst ist klimafreundlich und ein bewährtes Medium für Gefriertrocknungsprozesse. Flüssigstickstoff wird auf unterschiedliche Weise gewonnen – energieintensiv, als Randprodukt aus anderen Prozessen oder unter Einsatz von regenerativer Energie.



Im klassischen Gefriertrocknungsanlagenbau mit synthetischen Kältemitteln reicht eine gemeinsame Kältequelle aus, um diese unterschiedlichen Kälteziele erreichen zu können. Bei der Verwendung alternativer Kältemittel kommt dagegen unter Umständen eine zweite Kältequelle bzw. ein zweites Kältesystem zum Einsatz, damit die Kälteziele jeweils optimal abgedeckt werden können.

Allgemein sind in der Anlagenkonzeption noch weitere Aspekte für ein passendes „Gesamtpaket“ zu beachten. Das sind in der Regel die spezifischen Anforderungen der zu gefriertrocknenden Arzneimittel, die räumlichen Voraussetzungen beim anwendenden Unternehmen, die bereits vorhandene technische Infrastruktur und nicht zuletzt die dem Umweltschutz beigemessene Bedeutung.

### Übergangsfrist oder kompromisslos?

GWP-Werte bis hin zu Null sind heute in der Kältetechnik realisierbar und auch in der pharmazeutischen Gefriertrocknung praktikabel.

Ein Überblick über die aktuell führenden, zukunftssicheren technischen Lösungen:

1. Klimaneutrale Kältemittel im Kaskadensystem (entflammbar)
2. Flüssigstickstoff (LN2) zur direkten Kühlung oder zur Kühlung über Wärmetauscher

Zukunftsweisend, jedoch aktuell noch nicht im industriellen Maßstab in der pharmazeutischen Gefriertrocknung etabliert:

3. Luft-Kälteanlagen (teilweise mit Booster-System)
4. Die oben genannten Mittel und Technologien werden in einem Gesamtsystem miteinander kombiniert, womit sich die unterschiedlichen Kälteziele von Eiskondensator und Gefriertrocknungskammer sowie kundenspezifische Aspekte umsetzen lassen.

Als Übergangslösung:

5. Weniger zukunftssicher sind die synthetischen Kältemittelgemische R452A und R410A im klassischen Aufbau von Gefriertrocknungsanlagen. Deren Verfügbarkeit ist aufgrund rechtlicher Vorgaben der EU schon heute limitiert und wird sukzessive weiter eingeschränkt.

Für eine Übergangsphase sind synthetische Kältemittelgemische mit erheblichen Einschränkungen als Alternative zu nennen. Im Vergleich zu herkömmlichen synthetischen Kältemitteln sind diese Mischungen zwar weniger, aber eben doch umweltschädlich. R452A und R410A weisen einen GWP-Wert von 2140 bzw. 2088 auf. Innerhalb der EU dürfen diese Kältemittel zwar verkauft werden, doch sind die Mengen

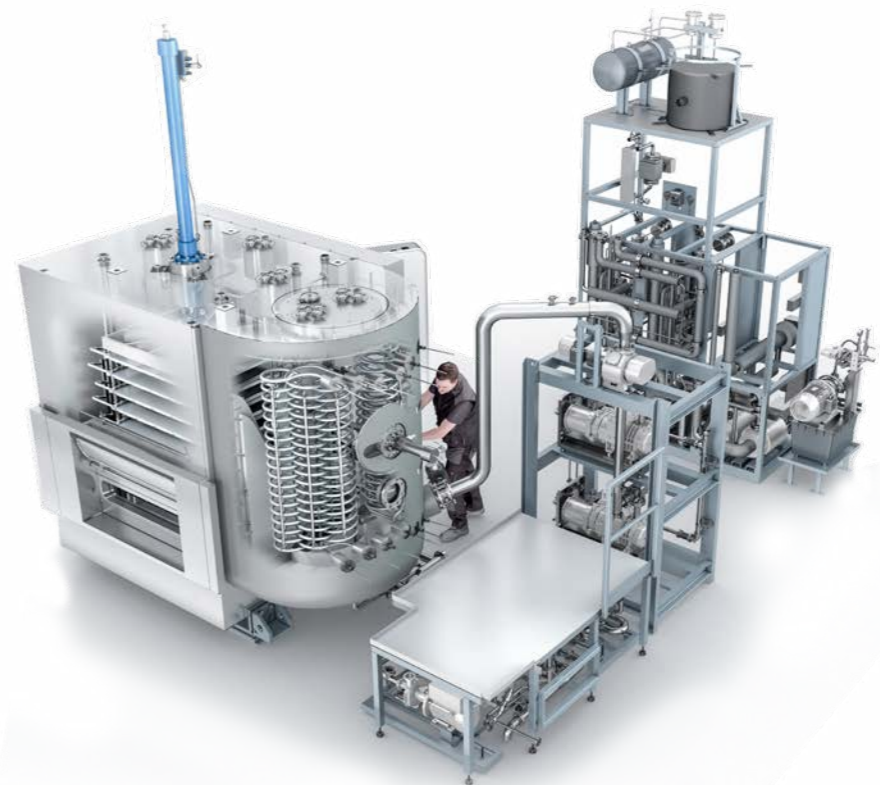
#### GWP-Werte und aktuelle Regelungen der EU

Je höher der GWP-Wert ist, desto klimaschädlicher ist die entsprechende Substanz. Ein konkretes Beispiel: Das CO<sub>2</sub>-Äquivalent der organischen Kältemittelmischung R410A ist – immer auf einen Zeitraum von 100 Jahren betrachtet – 2.140. Das bedeutet, dass ein Kilogramm R410A innerhalb der ersten 100 Jahre nach der Freisetzung 2.140-mal so stark zum Treibhauseffekt beiträgt wie ein Kilogramm CO<sub>2</sub>.

Die Freisetzung von 1 kg R410A entspricht hier der Freisetzung von 2.140 kg CO<sub>2</sub>. Das europäische Parlament berät inzwischen über weitere Verschärfungen der F-Gase-Verordnung (EU) Nr. 517/2014. Im Gespräch ist eine Reduzierung der Emissionen von 80 bis 95 % bis zum Jahr 2050.

(Verordnung (EU) Nr. 517/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014)

◀ Mit den alternativen Lösungen in der Kältetechnik werden klimaschädliche Kältemittel abgelöst. Kaskadensysteme, die Kühlung mit Flüssigstickstoff, die Luft-Kältetechnik sowie Kombinationen daraus gelten als zukunftssicher.



limitiert und sie werden sukzessive weiter reduziert. Da die typische Nutzungsdauer von Gefriertrocknungsanlagen bei rund 30 Jahren liegt, wird sich diese Variante bei neuen Anlagen nur in Ausnahmefällen als sinnvoll erweisen.

### Besser zukunftssicher

Um eine Gefriertrocknungsanlage auf der Eiskondensatorseite zukunftssicher zu gestalten, erweist sich oftmals ein System mit separatem Kältekreislauf als sehr sinnvolle Variante. Damit können die Eiskondensatorschlangen mit Kälte unabhängig von der eigentlichen Kältequelle versorgt werden. Dieses System besteht folglich aus Kältetechnik, Wärmetauscher und separatem Kältekreislauf. Dies im Gegensatz beispielsweise zur Direktverdampfung der synthetischen Kältemittel, die in den Eiskondensatorschlangen unmittelbar verdampfen.

Im separierten Kältekreislauf zirkuliert ein Fluid als Wärmeträger und das bei Temperaturen von bis zu -80 °Celsius. Die Eiskondensatorschlangen und die Kältetechnik sind hier über den Wärmetauscher miteinander verbunden. Die Art der eingesetzten Kältetechnik bleibt variabel. Nach dem gleichen Prinzip zirkuliert schon immer das Fluid auf der Seite der Gefriertrocknungskammer in den Stellplatten.

Eine zweite klimafreundliche Variante der Eiskondensatorkühlung bietet das Verdampfen von Flüssigstickstoff. Beim Flüssigstickstoff handelt es sich um einen Betriebsstoff, der nach der Kälteabgabe als klimaschädliches Gas in die Atmosphäre entweichen kann. Eine Lösung, die sich in der pharmazeutischen Gefriertrocknung bereits vielfach bewährt hat. Die Gesamt-Umweltbilanz des Flüssigstickstoffs hängt wiederum stark von dessen Herstellung ab.

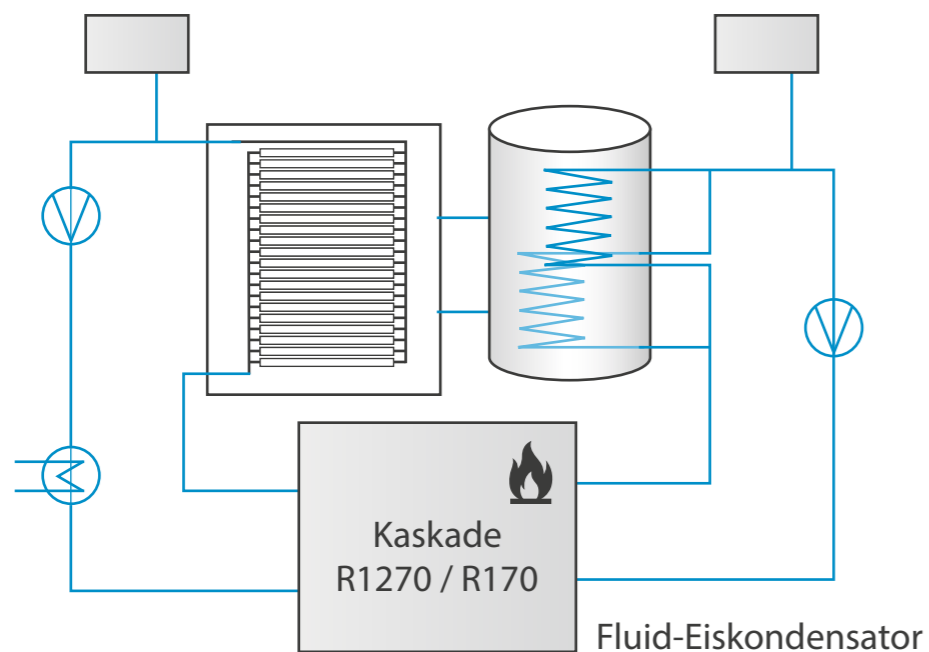
Im Folgenden sollen nun die einzelnen Varianten der umweltfreundlichen Kältesysteme und ihre Einsatzmöglichkeiten genauer betrachtet werden. Dabei sind die spezifischen Anforderungen auf der Seite der Kammer und auf der Seite des Eiskondensators zu beachten.

### Natürliche, klimaneutrale Kältemittel im Kaskadensystem

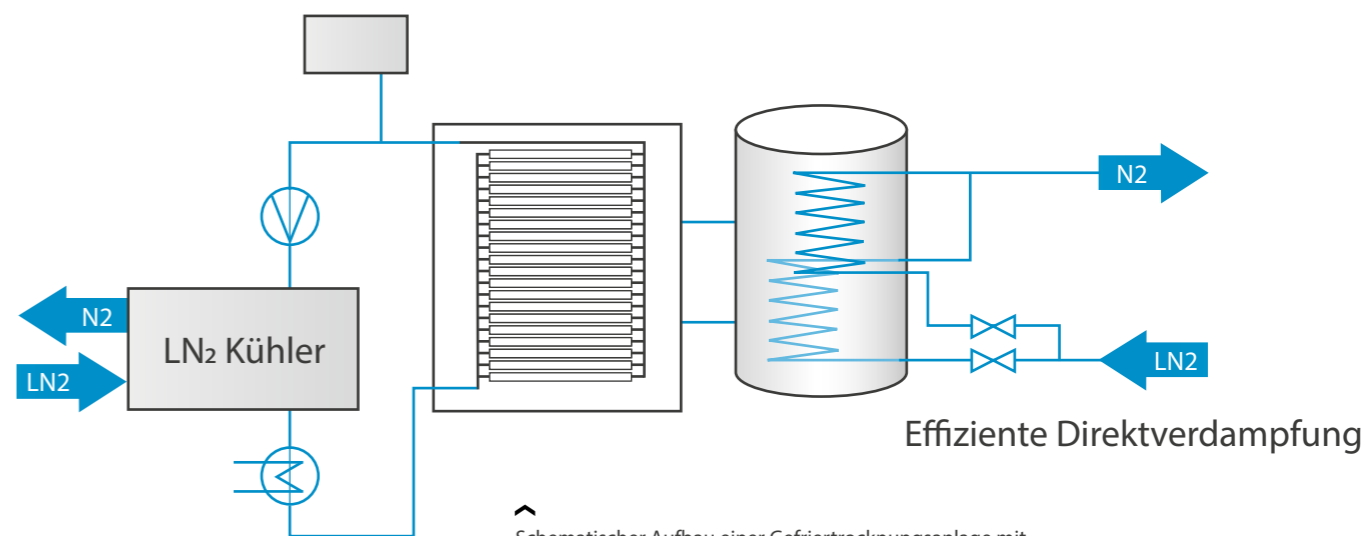
Hier kommen meist die Gase R1270 (Propen, GWP 3) und R170 (Ethan, GWP 6) als Kältemittel zum Einsatz. Diese befinden sich in Kältekreisläufen und sind kein „Verbrauchsmaterial“ bzw. Betriebsstoff. Entweichen diese in die Atmosphäre, sind sie nahezu klimaschädlich.

Für die erforderliche Kälteleistung werden natürliche Kältemittel in Kältekreisläufen mit Kompressoren unter Druck gesetzt und wieder entspannt. Beim dabei erzeugten Wechsel der Aggregatzustände (gasförmig und flüssig) wird die beim Verdampfen entstehende Kälteleistung (Enthalpie) genutzt. Im Kaskadensystem wird diese Kälteleistung über Wärmetauscher an einen zweiten Kreislauf „überreicht“. Dieser Kreislauf arbeitet nach dem gleichen Prinzip und erreicht ein noch niedrigeres Temperaturniveau. Je nach Größe der Kälteanlagen und den gewünschten Redundanzen werden mehrere Kaskaden mit je zwei Kompressoren eingesetzt. Mit dieser Kälteleistung werden schließlich über Wärmetauscher und zirkulierendem Fluid die Stellplatten und/oder die Eiskondensatorschlangen gekühlt.

Austretendes natürliches Kältemittel bildet in Verbindung mit Luft in geschlossenen Räumen ein explosionsgefährdetes Gemisch. Daher zirkulieren die natürlichen Kältemittel ausschließlich in einem räumlich gekapselten, kontrollierten Bereich – nicht darüber hinaus, weder durch die Stellplatten noch durch die Eiskondensatorschlangen. Noch im gekapselten Bereich wird über Wärmetauscher die Kälte an Fluide übertragen. Gasetektoren überwachen den gekapselten Bereich, wo über kontinuierliches An- und Absaugen zudem ein leichtes Vakuum besteht. Hier hat Optima Pharma ein besonders sicheres Konzept entwickelt, das früh auf potenziell gefährliche Luft-/Gaskonzentrationen reagiert. Sollte bei einer Leckage beispielsweise zusätzlich der Ex-geschützte Ventilator ausfallen, bliebe mehr Zeit, um zu reagieren. Bei der etwas aufwändigeren Installation einer Gefriertrocknungsanlage mit Kaskadenkälteanlage ist, je nach Aufstellort, vom gekapselten



◀ Schematischer Aufbau einer Anlage mit Flüssigstickstoff. Über Wärmetauscher wird hier das Stellplattenpaket gleichmäßig gekühlt. Im Eiskondensator findet eine Direktverdampfung des Flüssigstickstoffs statt.



^ Schematischer Aufbau einer Gefrier- und Trocknungsanlage mit Ex-geschütztem Kältekaskaden-System. Beide Verbraucher – Gefrier- und Trocknungs- und Lagerkammer mit Stellplatten und Eiskondensator – werden von einer zentralen Kälteanlage über Wärmetauscher und Fluide in eigenen Kreisläufen mit Kälte versorgt.

Bereich eine Abluft an die Gebäudeaußenseite vorzusehen. Da in der Umgebung der Anlage Menschen arbeiten, werden diese Räume entsprechend zu klassifizieren sein. Möglicherweise sind dabei länderspezifische Regelungen zu beachten.

### Flüssigstickstoff als Alternative

Flüssigstickstoff wird häufig auch zur indirekten Kühlung über Wärmetauscher eingesetzt. Denn Flüssigstickstoff selbst ist weitestgehend klimaneutral. Hier entscheidet vor allem die Herstellung über die Umweltverträglichkeit. Insbesondere wenn Flüssigstickstoff über regenerative Energien gewonnen werden kann, bietet es geradezu ideale Voraussetzungen für den Einsatz in der Kältetechnik. Der Nachhaltigkeitsgedanke lässt sich noch weiter vertiefen, wenn der verdampfte Flüssigstickstoff aufgenommen und als gereinigter Stickstoff einer Verwertung in anderen Prozessen zugänglich gemacht wird.

Flüssigstickstoff eignet sich sehr gut für die Kühlung des Stellplattenpakets und wird, wie dargestellt, auch bei der Eiskondensator Kühlung eingesetzt. Es erfordert in der Infrastruktur einen Speichertank, der auf dem Werksgelände vieler pharmazeutischer Unternehmen bereits vorhanden ist. Die technische Ausführung an den Gefrier- und Trocknungsanlagen bringt vergleichsweise wenig Aufwand mit sich. Mit Flüssigstickstoff wird der Einsatz von Strom und Kühlwasser an den Anlagen stark reduziert.

### Luft als Kältemittel

Auch das Prinzip der Kälteerzeugung mit Luft ist nicht neu, wurde jedoch erst in den letzten Jahren durch das Unternehmen Mirai zur Serienreife gebracht. Die Investition ist derzeit noch höher als bei anderen Kältesystemen. Das System arbeitet jedoch allein mit Luft als Kältemittel und ist in dieser Hinsicht besonders umweltfreundlich.

Luft-Kältesysteme haben eine besondere Charakteristik: Sie sind äußerst effizient darin, sehr tiefe Temperaturen bei konstanter Leistung zu erreichen. Daher ist ihr Einsatz in der Gefrier- und Trocknungsanlage zunächst bevorzugt in der Eiskondensator Kühlung zu sehen. Weniger gut fällt die Dynamik aus, wenn Komponenten möglichst schnell gekühlt werden sollen, wie das bei den Stellplatten geschehen soll. Möglich ist dies dennoch, indem beispielsweise ein zusätzlicher Öl-Speicher als „Booster“ eingerichtet wird. Dieser kann über längere Zeit beispielsweise auf -80 °Celsius gekühlt werden. Sollen dann die Stellplatten im Gefrier- und Trocknungsprozess gekühlt werden, steht die gewünschte Kältekapazität zur Verfügung. In diesem Aufbau bedient ein Luftkältesystem eine gesamte Gefrier- und Trocknungsanlage. Bei größeren Gefrier- und Trocknern werden wiederum zwei oder drei Luftkälteanlagen zum Einsatz kommen.

### System-Mix mit zweiter Kältequelle

Mit der Kombination unterschiedlicher Kältesysteme lassen sich deren jeweilige Stärken bestmöglich nutzen und miteinander kombinieren. Das setzt eine gewisse Investitionsbereitschaft voraus oder es besteht vor Ort bereits eine Infrastruktur, die sinnvoll in das neue Gefrier- und Trocknungsprojekt eingebunden werden kann.

Nur sehr wenige pharmazeutische Unternehmen konnten bereits Erfahrungen mit der Luft-Kältetechnik oder Kaskaden-Kältesystemen sammeln. Optima Pharma geht diesen Schritt für Kunden und Interessenten und hat in eine Luft-Kälteanlage von Mirai investiert. Diese wird mit einem Produktionsgefrier- und Trockner mit 15 m<sup>2</sup> Aufstellfläche kombiniert und steht ab circa ab dem Jahresbeginn 2023 für Tests zur Verfügung.

### Luft-Kältetechnik testen!

Auch mit einer Kaskaden-Kälteanlage und alternativen Kältemitteln hat Optima Pharma umfangreiche Testreihen an der hauseigenen Produktions- und Testanlage durchgeführt. Diese stand über mehrere Wochen

ausschließlich für diesen Zweck zur Verfügung. Die gewonnenen, neuesten Erkenntnisse teilt Optima Pharma mit Kunden und Interessenten. Aktuell fließen diese Erkenntnisse in ein Großprojekt ein: An einem Schweizer Standort werden vier große Gefrier- und Trocknungsanlagen mit Kaskaden-Kältetechnik und natürlichen Kältemitteln gekühlt. Dieses Projekt steht kurz vor dem Abschluss. Interessenten für die Kaskaden-Kältetechnik wenden sich bitte an Jörg Rosenbaum. Pharmazeutische Unternehmen werden damit sowie mit der fundierten Beratung durch Optima Experten zukunftsweisende und -sichere Entscheidungen treffen können.

### Klassische Kältemittel und Retrofit: Zwei FAQs

Häufig tritt die Frage auf, warum der Einsatz von klimaschädlichen Gasen Usus war oder weiterhin ist, obwohl es seit längerer Zeit andere Optionen gibt? Hintergrund ist vor allem die spezifische Leistungszahl eines Kältemittels. Die Leistungszahlen der synthetischen, umweltschädlichen Kältemittel entsprechen auf ideale Weise den technischen Anforderungen von Gefrier- und Trocknungsanlagen. Klimaneutrale Kältemittel sind dagegen entzündbar, sie verfügen über eine geringere Einsatzbandbreite und sie erfordern eine höhere Leistung in der Verdichtung, sprich: eine andere Auslegung des Kompressors. Dies gibt auch einen Hinweis darauf, warum der nachträgliche Wechsel auf ein anderes Kältemittel nur in seltenen Fällen wirtschaftlich sinnvoll durchführbar ist. Eine zweite häufige Frage dreht sich um die Eiskondensatorschlangen: Könnte hier ein nachträglicher „Systemwechsel“ funktionieren? Eiskondensatorschlangen wurden bislang meist auf den physikalischen Effekt des darin verdampfenden und sich im Kreislauf wieder verflüssigenden synthetischen Kältemittels ausgelegt. Dies erfordert eine exakt abgestimmte Geometrie der Eiskondensatorschlangen im Zusammenspiel mit der Kompressorleistung. In neuen, umweltschonenden Anlagen wird nun meist Fluid in den Kälteschlangen des Eiskondensators in einem reinen Kältekreislauf (ohne Verdampfung) eingesetzt. Jeweils spezifische Ausführungen der Eiskondensatorschlangen verhindern in

den meisten Fällen einen wirtschaftlichen Retrofit. Auch eine nachträgliche Umrüstung auf die Direktverdampfung von Flüssigstickstoff in den Eiskondensatorschlangen ist nur in seltenen Fällen wirtschaftlich. Das Kältemittel (Leistungszahl), die Geometrie der Eiskondensatorschlangen und die Leistung der Kompressoren bilden immer ein aufeinander abgestimmtes Gesamtsystem. ●



Optima Pharma stellt Kunden und Interessenten demnächst schon eine Mirai-Luftkälteanlage in Kombination mit einer Produktionsanlage (15 m<sup>2</sup> Aufstellfläche) für Tests zur Verfügung.

### MEHR ZUM THEMA

#### Tests mit einer Mirai-Luftkälteanlage an einer Produktionsanlage?

Ab Anfang 2023 bei Optima Pharma in Mornshausen! Nehmen Sie dazu bitte Kontakt mit Jörg Rosenbaum auf: [joerg.rosenbaum@optima-packaging.com](mailto:joerg.rosenbaum@optima-packaging.com).

# SIND ENZYM- INDIKATOREN DIE ZUKUNFT?

Innerhalb der vergangenen Jahre wurde mit den Enzym-Indikatoren (EIs) ein neuer Indikator-typ verfügbar. Dieser könnte gegenüber biologischen Indikatoren (BIs) Vorteile in der Zyklus-entwicklung von Dekontaminationsprozessen bieten. Spannende Erkenntnisse hierzu und darauf basierende Anwendungsempfehlungen für EIs liefert eine Studie, die von Optima und Metall+Plastic gemeinsam mit Protak Scientific durchgeführt wurde.

BIs sind einerseits bewährt in der Zyklusentwicklung für Bio-Dekontaminationsprozesse in Isolatoren. Andererseits weisen BIs in der Praxis gewisse Restriktionen auf, wie beispielsweise der hohe Zeit- und Arbeitsaufwand im Rahmen einer Zyklusentwicklung. So müssen BIs zunächst sieben Tage inkubiert werden, bevor ein finales Ergebnis abgelesen werden kann. Dieses lautet dann entweder „Wachstum“ oder „kein Wachstum“ der Lebenssporen des „Geobacillus stearothermophilus“ als Referenzorganismus.

EIs versprechen dagegen bereits nach wenigen Minuten ein Resultat. Nach der Exposition werden die Indikatoren mit einem Luminometer direkt ausgewertet. Aus der gemessenen Lumineszenz lässt sich mittels Normierung der RLU-Wert in Prozent ermitteln (RLU – Relative Light Units/relative Lichteinheiten). Dieser Wert sagt aus, wie viel Aktivität des Enzyms eines Indikators nach seiner Begasung mit  $H_2O_2$  verblieben ist. Hier ist also eine quantitative Auswertung bereits nach relativ kurzer Zeit möglich. Kann die Abnahme der Enzymaktivität nun noch zusätzlich mit der Abtötung von Sporen korreliert werden, ist damit eine Information über den Dekontaminationserfolg verfügbar.

## EIs verstehen heißt zunächst Daten sammeln

Als Grundlage für einen Einsatz ist es jedoch erforderlich, die Stärken und Schwächen der Indikatoren zu verstehen und mögliche Fallstricke zu erkennen.

In einem ersten Schritt ermittelte das Expertenteam daher u. a., mit welcher Variabilität EIs auf die Begasung mit  $H_2O_2$  reagieren. Dies sollte Informationen über die Aussagekraft von EI-Ergebnissen liefern. Wesentliche Erkenntnisse waren dabei, dass die Variabilität begrenzt ist und eine Worst-Case-Annahme der Variabilität (CV – coefficient of variability) von 30 Prozent möglich ist, sofern kein Wert für den jeweiligen konkreten Anwendungsfall errechnet werden kann. Dies ist beispielsweise gegeben, wenn nur ein EI pro Position verwendet wird.

Zudem konnte nachgewiesen werden, dass EIs für unterschiedliche lokale Bedingungen unterschiedliche Abnahmen der Enzymaktivität anzeigen. Diese Unterschiede beruhen auf unterschiedlichen Wechselwirkungen von  $H_2O_2$  mit Materialien, auf denen die EIs angebracht sind,



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Enzym-Indikatoren (EIs) sind neu und versprechen in der Zyklusentwicklung für Dekontaminationsprozesse in Isolatoren Anwendungspotenziale und Vorteile.
- Nach dem Dekontaminationszyklus sind EI-Messresultate nach bereits wenigen Minuten verfügbar. Es ist keine Inkubation erforderlich.
- Die EI-Messresultate geben quantitative Informationen über den Dekontaminationserfolg und weisen eine vergleichsweise geringe Variabilität auf.
- Erste qualitative und quantitative Korrelationen zu biologischen Indikatoren konnten in experimentellen Untersuchungen dargestellt werden.
- Eine erste Anwendungsempfehlung für den komplementären Einsatz von EIs in der Zyklusentwicklung von Dekontaminationsprozessen in Isolatoren wird gegeben.
- EIs haben das Potenzial einer zusätzlichen Kontrolle von Dekontaminationsprozessen vor der Produktion, sowohl für einzelne Abweichungen als auch längerfristige Trends.





auf den Eigenschaften der verwendeten Dekontaminationsysteme oder auf der EI-Ausrichtung. Als Basis für die Auswertung wurden hierbei ganze Gruppen von Indikatoren untersucht und die arithmetischen Mittel der erhaltenen RLU-Werte sowie die Standardabweichungen betrachtet.

### Worst-Case-Positionen unabhängig von der Begasungszeit identifiziert

Im nächsten Schritt untersuchte das Expertenteam eine qualitative Korrelation zwischen Els und Bls: Würden beide Indikatorarten an identischen Positionen bei identischen Dekontaminationszyklen zu identischen Ergebnissen führen? Für die Bls wurden die D-Werte als Maß der mikrobiologischen Abtötung pro Position nach gängiger Methode bestimmt. Im Ergebnis zeigten Els und Bls übereinstimmend die Best-Case-Locations an. Genauso wurden die Worst-Case-Locations von Bls und Els übereinstimmend identifiziert, jedoch würden Letztere in einem risikobasierten Ansatz noch weitere potenzielle Worst-Case-Positionen nahelegen. Eine qualitative Korrelation war somit gegeben. Um die Aussagekraft der Els weiter zu untersuchen, haben die Autoren geprüft, welche Ergebnisse erzielt werden, wenn die Begasungszeit kontinuierlich, hier von sechs auf acht und auf elf Minuten verlängert wird. Es ergab sich dabei ein insgesamt homogenes Bild über die 35 untersuchten Positionen hinweg. Das „Ranking“ der gemessenen  $RLU_{rem}$ -Werte ( $RLU_{rem}$ : normierte relative Lichtintensität als Maß für die verbleibende Enzymaktivität, rem = remaining) blieb bei veränderten Begasungszeiten insgesamt erhalten. Positionen beispielsweise mit hohen  $RLU_{rem}$ -Werten zeigten nach längerer Begasungszeit zwar niedrigere



$RLU_{rem}$ -Werte an, doch blieb die „Reihenfolge“ des Dekontaminationserfolgs der EI-Positionen insgesamt unverändert. Die Els konnten Best- und Worst-Case-Positionen somit unabhängig von der absoluten Begasungszeit identifizieren.

### Lassen sich quantitative Zusammenhänge zwischen Els und Bls bestimmen?

Die bis zu diesem Punkt diskutierten Ergebnisse liefern lediglich Informationen über die Inaktivierung des Enzyms auf dem Indikator. Entscheidend ist die Frage, ob und wie weit eine quantitative Korrelation zwischen der Reduktion der Enzymaktivität und einer Abtötung von Sporen hergestellt werden kann. Dies wurde in weiteren Untersuchungen geprüft.

Werden in einem Isolator an einer festgelegten Position mehrere Gruppen von Bls platziert, kann über folgende Prozedur die Abtötungskinetik untersucht werden: Zu definierten Zeitpunkten werden die Bls einer Gruppe in jeweils einzelne Röhrchen mit Nährmedium überführt und die Exposition wird somit zu diesem Zeitpunkt unterbrochen. Werden die Bls anschließend inkubiert, wird entweder „Wachstum“ oder „kein Wachstum“ beobachtet. Für die Bl-Gruppen mit kurzer Expositionszeit wird Wachstum für alle Bls erwartet (full growth), gefolgt von einem Intervall, in dem Teile einer Gruppe Wachstum zeigen und der Rest der Gruppe kein Wachstum zeigt (fractional growth). Ab einem bestimmten Zeitpunkt weisen alle Bls einer Gruppe kein Wachstum mehr auf (total kill).

Führt man diese Studie mit Gruppen von Els durch, die an identischen Positionen und über die gleiche Zeit dem Zyklus ausgesetzt werden wie die Gruppen der Bls, so lässt sich das beobachtete Wachstum mit den quantitativen

EI-Ergebnissen korrelieren (siehe Abbildung auf Seite 35). Die erhaltenen  $RLU_{rem}$ -Werte für die Zeitpunkte, an denen zuletzt vollständiges Wachstum (full growth) und zuerst vollständige Abtötung (total kill) erreicht werden, stellen somit Schwellwerte dar, die den Bereich eingrenzen, in dem mit teilweisem Wachstum einer Gruppe von Bls zu rechnen ist (fractional growth). Mit dieser Korrelation ist es nun möglich, für den jeweils konkreten Fall anzugeben, ob bei einem bestimmten EI-Ergebnis ( $RLU_{rem}$ -Wert) für eine Gruppe an Bls vollständiges (full growth) oder teilweises Wachstum (fractional growth) oder vollständige Abtötung (total kill) zu erwarten wäre.

Darüber hinaus wurde folgender, weiterer Ansatz diskutiert: Aus den experimentellen Gruppen-Ergebnissen der Bls lassen sich über die Halvorson-Ziegler-Gleichung SLR-Werte (Spore Log Reduction) berechnen, die somit auch mit den EI-Ergebnissen korreliert werden können.

◀ Im Labor des CSPE-Centers von Optima Pharma: Im Rahmen einer Zyklusentwicklung werden biologische Indikatoren in Nährlösung zusammen mit einer Positiv- und einer Negativprobe für die Inkubation vorbereitet. Der komplementäre Einsatz von Enzym-Indikatoren kann sich als sinnvoll erweisen.



### Mit Els zu BI-Prognosen

Die genannten Korrelationen wurden in Versuchen in einem Isolator ermittelt, bei denen die Indikator-Positionen auf der Arbeitsplatte der Manipulationseinheit verhältnismäßig gut vom H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> erreicht werden konnten. Nun sollten die gewonnenen Erkenntnisse auf eine praxisnahe, typische Dekontaminationssituation angewendet werden. Dazu wurde der Isolator mit einer typischen Beladung bestückt. Im Isolator und auf der Beladung wurden zahlreiche Indikator-Positionen definiert (z. B. auf unterschiedlichen Materialien und in schwer erreichbaren geometrischen Positionen) und Untersuchungen mit zwei unterschiedlichen Dekontaminationssystemen durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden dazu die Schwellwerte der Korrelation bestimmt. Auf dieser Basis und mit pro Position gemessenen RLU<sub>rem</sub>-Werten war es nun möglich, eine Prognose für Ergebnisse von BI-Gruppen pro Position aufzustellen. Diese prognostizierten Ergebnisse wurden mit experimentell bestimmten BI-Ergebnissen für die Positionen abgeglichen.

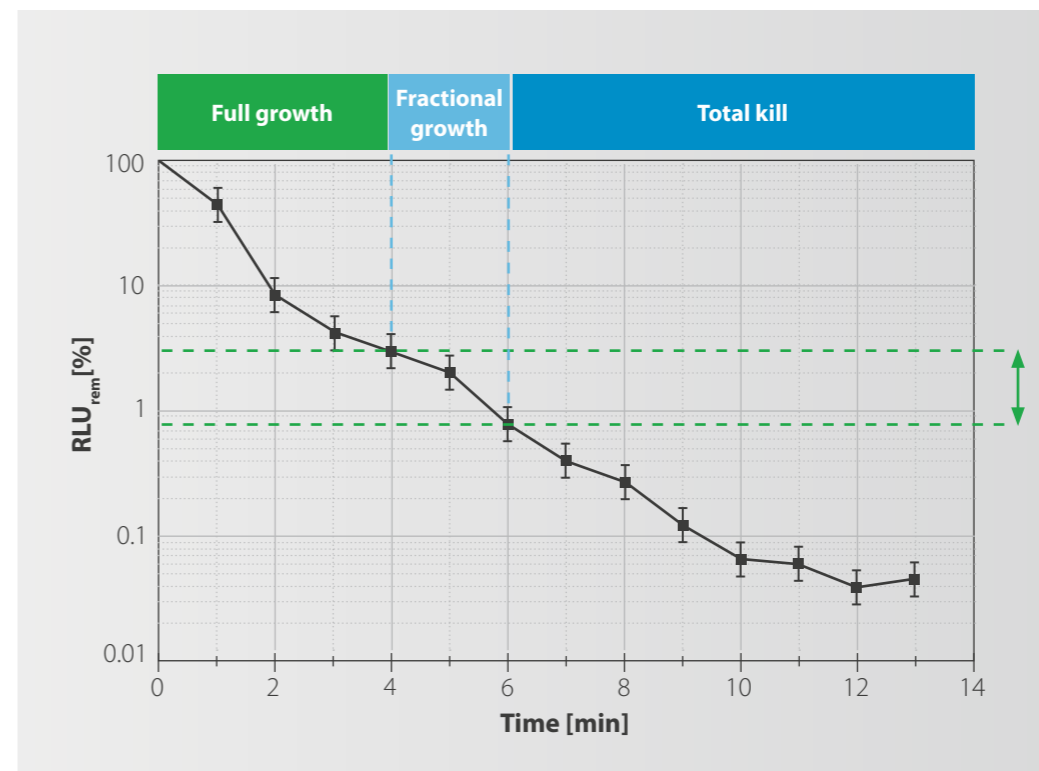
Untersucht wurden für die beiden Dekontaminationssysteme insgesamt 36 und 35 Positionen. Für den Großteil der Positionen konnte eine Übereinstimmung der Prognosen

mit den im Experiment gemessenen Ergebnissen festgestellt werden. Fünf Positionen wiesen keine Übereinstimmung mit den Prognosen auf, lagen jedoch nahe an den Werten, die unter Berücksichtigung der EI-Variabilität (30%) zur Erfüllung des Kriteriums geführt hätten. Für die Praxis der Zyklusentwicklung sind insbesondere die Worst-Case-Positionen zu beachten. Hier wurden für alle Worst-Case-Positionen korrekterweise vollständiges Wachstum der BIs prognostiziert.

Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass dieser Zusammenhang noch durch weitere Studien und eine breitere Datenlage abgesichert werden sollten. Empfohlen wird unter anderem, dabei mehr Datenpunkte für Positionen mit teilweisem Wachstum zu untersuchen.

### Praktischer Einsatz von Els

Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse geben die Autoren erste Empfehlungen, wie Els derzeit komplementär zu BIs bei der Zyklusentwicklung eingesetzt werden können. Zunächst sollten für die jeweils verwendeten Els und BIs die Schwellwerte für den Übergang von vollem zu teilweisem Wachstum und von teilweisem Wachstum zu vollständiger Abtötung nach der beschriebenen Methode



Die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Begasung von Gruppen von BIs: Der Übergang von vollem Wachstum zu teilweisem Wachstum sowie von teilweisem Wachstum zu vollständiger Abtötung wird angezeigt (grüne Linien). Diese Schwellwerte können in Relation zu den RLU<sub>rem</sub>-Werten von Els gebracht werden (bei identischer Position und entsprechender H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Begasungszeit).

Sichere aseptische Prozesse in Isolatoren erfordern eine solide Zyklusentwicklung. Dabei werden die Parameter für die Dekontaminationsprozesse zunächst definiert, dann qualifiziert und regelmäßig validiert – bislang ausschließlich mit biologischen Indikatoren. Enzym-Indikatoren reagieren ebenfalls zeit- und dosierungsabhängig auf H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und können zusätzliche Vorteile erschließen.

bestimmt werden. Um die aktuelle Korrelation der beiden Indikatortypen zu bestimmen, sollten als Minimum drei Els und BIs pro Position bzw. Zeitintervall verwendet werden. Für zu untersuchende Positionen in Isolatoren sollten entweder Einfach- oder Dreifach-Els eingesetzt werden. Bei der Verwendung von Dreifach-Els lässt sich dabei jeweils die konkrete Variabilität (CV) berechnen. Ersatzweise kann eine EI-Variabilität von 30% angenommen werden. Mit den ortsabhängigen EI-Ergebnissen (RLU<sub>rem</sub>-Werte) kann nun eine Prognose für theoretische BI-Gruppen-Ergebnisse erstellt werden (volles Wachstum, teilweises Wachstum, vollständige Abtötung). Außerdem ist die Identifizierung der potenziellen Worst-Case-Positionen möglich (diese weisen die höchste verbleibende Enzymaktivität auf, RLU<sub>rem</sub>). Im nächsten Schritt kann auf konventionelle Weise über BIs an Worst-Case-Positionen eine D-Wert-Bestimmung für diese Positionen erfolgen. Es wird empfohlen, Verifizierungszyklen unter Verwendung von BIs durchzuführen. Auch Zyklen zur Validierung sollten ebenfalls mit BIs erfolgen.

Ein Vorteil der vorgeschlagenen Vorgehensweise liegt im reduzierten Zeit- und Arbeitsaufwand, indem die D-Werte der Worst-Case-Positionen zielgerichteter bestimmt werden. Entscheidend ist dabei, dass die Indikatoren direkt nach dem Zyklus ausgewertet werden können und somit

ein quantitatives finales Ergebnis zeitnah verfügbar ist. Außerdem entsteht eine zusätzliche Kontrollebene: Auf Basis der Els aufgestellte BI-Prognosen sollten sich mit den real ermittelten BI-Ergebnissen decken. Sollten hier positionsbezogenen Abweichungen auftreten, wären deren Ursachen näher zu untersuchen.

Darüber hinaus versprechen Els noch in weiterer Hinsicht einen starken Nutzen. Da diese nicht auf Basis lebender Organismen funktionieren, besteht die Möglichkeit, sie während einer durchzuführenden Dekontamination vor Beginn der Produktion im Isolator zu platzieren, um den Dekontaminationserfolg zu prüfen. Signifikante Abweichungen pro Dekontaminationszyklus sowie längerfristige Trends würden sich so detektieren lassen. ●

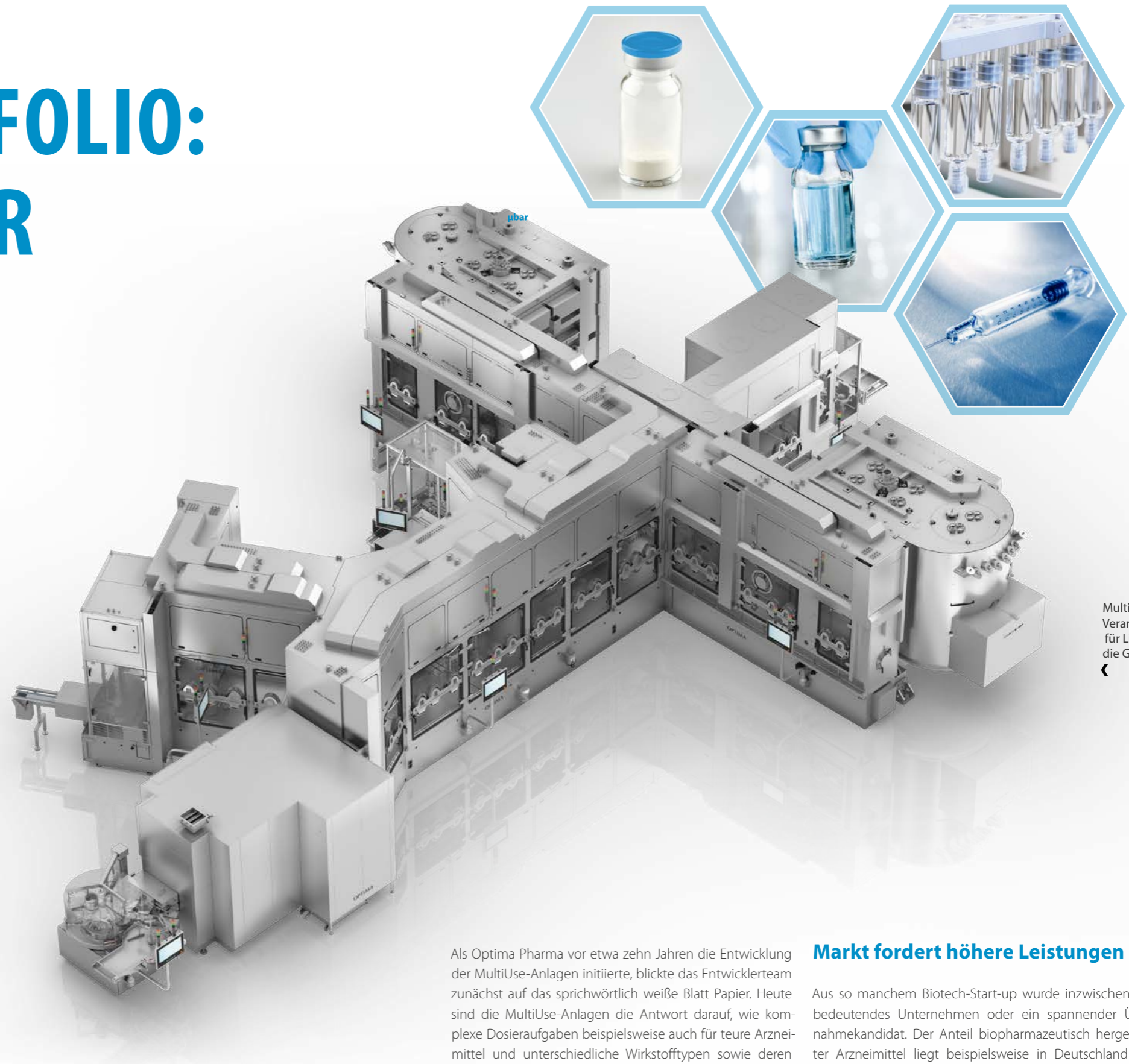
# MULTIUSE-PORTFOLIO: FLEXIBEL BIS ZUR HOCHLEISTUNG

Die neueste Generation der OPTIMA MultiUse-Anlagen verarbeitet bis zu 24.000 Behältnisse pro Stunde. Das komplettierte MultiUse-Portfolio deckt nun Anwendungen von klinischen Studien bis hin zu großen Batches ab. Prozesse lassen sich eins zu eins bis in die Hochleistung übertragen. Dabei bleiben die höchste Dosiergenauigkeit, die Funktionen zur Maximierung der Produktausbeute und die Flexibilität durchgängig erhalten.



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Durchgängiges MultiUse-Portfolio von R&D-Anwendungen bis hin zur Hochleistung mit identischen, übertragbaren Prozessen und Funktionen
- Neu: Hochleistung bis 24.000 Behältnisse/h auch für komplexe Fill & Finish-Anforderungen
- Höchste Flexibilität für die Verarbeitung unterschiedlicher Gebindetypen: Fertigspritzen, Karpulen und Vials (Bulk oder ready to use in Tubs und Trays)
- Einzigartige Prozessvielfalt durch Turnkey: Kombination unterschiedlicher Verarbeitungspfade in einer Anlage, einschließlich der Gefriertrocknung
- Pharma-optimierte Robotik und beste In-Prozess-Absicherung für minimierte Bedieneingriffe
- Umfassende Funktionen für die Maximierung der Produktausbeute



MultiUse-Anlage mit Verarbeitungspfaden für Liquida sowie für die Gefriertrocknung.

Als Optima Pharma vor etwa zehn Jahren die Entwicklung der MultiUse-Anlagen initiierte, blickte das Entwicklerteam zunächst auf das sprichwörtlich weiße Blatt Papier. Heute sind die MultiUse-Anlagen die Antwort darauf, wie komplexe Dosieraufgaben beispielsweise auch für teure Arzneimittel und unterschiedliche Wirkstofftypen sowie deren Packmittel ab der klinischen Studienphase bis zur kommerziellen Produktion im Hochleistungsbereich sicher und wirtschaftlich gelöst werden können. Das MultiUse-Portfolio bietet hierfür identisch übertragbare Prozesse, von der einstelligen bis zur zehnstelligen Ausführung.

## Markt fordert höhere Leistungen

Aus so manchem Biotech-Start-up wurde inzwischen ein bedeutendes Unternehmen oder ein spannender Übernahmekandidat. Der Anteil biopharmazeutisch hergestellter Arzneimittel liegt beispielsweise in Deutschland bei über einem Drittel. Zugleich sind spezialisierte CDMOs (Contract Development and Manufacturing Organizations) für komplexe Arzneimittel entstanden und ebenfalls zu großen Unternehmen herangewachsen. Neue Arzneimittel erhalten erweiterte Zulassungen für zusätzliche



Genestete Behältnisse werden automatisiert entpackt. Bulk-Behältnisse wie nicht-vorsterilisierte Vials können optional über einen zweiten Produktpfad zugeführt werden.

Übergabe der Behältnisse ins hochflexible Transportsystem. In den MultiUse-Anlagen besteht zu keiner Zeit Glas-zu-Glas-Kontakt.



Hochpräzise Dosierungen, exakte Füllmengen: Bei einem Dosierfehler wird zudem nicht ausgeschleust, sondern unmittelbar nachdosiert. Ein weiterer Vorteil des Füllsystems ist das An- und Leerfahren auf der Wägezelle.

Gefriergetrocknet oder flüssig? Beide Produktpfade können bei der MultiUse über eine gemeinsame Bördelstation für Vials führen.

therapeutische Anwendungsfelder und erreichen neue Märkte. Fazit: Ein dynamischer Markt, der zunehmend MultiUse-Anlagen mit hohen Leistungen fordert. Die jüngste Generation der MultiUse-Anlagen vereint daher die zehnstellige Verarbeitung und das besondere, charakteristische Konzept der Einzelverarbeitung. Die Ausbringung reicht damit bis zu 24.000 Behältnissen pro Stunde. Sämtliche Merkmale wie die 100 %-In-Prozesskontrolle für Vials, Fertigspritzen und Cartridges sowie alle Produktparfunken sind unverändert verfügbar. Das MultiUse-Portfolio umfasst nun alle Leistungsklassen, wie sie typischerweise ab kleinen über mittlere bis hin zu großen Batches nachgefragt werden.

### Einfache Übertragung aller Prozesse in den Hochleistungsbereich

Auch bei der Konzeption der neuesten Version legte Optima Pharma größten Wert auf die Übertragbarkeit der Prozesse. Denn eine Skalierung ist erheblich vereinfacht, wenn ein Prozess gewissermaßen bis hin zur Hochleistungs-MultiUse „vererbbar“ ist. Dies umfasst Richtwerte bei Anlageneinstellungen in Millimetern, Nullpunkten und dergleichen. Die Prozessvalidierung wird damit ebenfalls bestens unterstützt, wenn Anlagenfunktionen identisch

vorhanden sind und ein bereits validierter Prozess die Basis einer neuen Anlage bildet. Speziell für die Prozessentwicklung konzipiert Optima Pharma derzeit, ergänzend zu den einstelligen MultiUse-Maschinen, eine MultiUse-Version für den Laborbereich und Batches bis zu 2.000 Objekte, wie sie typischerweise für Versuchszwecke und Stabilisierungstests benötigt werden. Mit dieser weiteren MultiUse-Version stehen identische Funktionen unter Isolator zur Verfügung, jedoch bei besonders kleinem Footprint. Die entwickelten Prozesse lassen sich im Anschluss auf MultiUse-Produktionsanlagen übertragen. Anwender der Labor-Version profitieren von reinen Entwicklungskapazitäten, mit denen die Produktionsanlagen entlastet und deren Leistungspotenziale voll genutzt werden können.

### Turnkey: Viele Verarbeitungspfade für die maximale Varianz auf einer Anlage

Ein weiteres Merkmal des MultiUse-Portfolios ist die Option, verschiedenste Prozessvarianten innerhalb eines Anlagenlayouts konfigurieren zu können. Etwa einen Bulk-Pfad für nicht-vorsterilisierte Vials, die über Waschmaschine und Sterilisiertunnel zur Dosierstation gelangen. Parallel

dazu kann ein RTU-Pfad für vorsterilisierte Spritzen, Karpulen und Vials im Nest oder Tray integriert sein, der zur selben Dosierstation führt. Daran kann sich eine Gefrier Trocknung anschließen und aus der Gefrier Trocknung heraus lässt sich wiederum eine gemeinsame Bördelstation, die auch Vials mit Liquida verarbeitet, anfahren. Wenn so unterschiedliche Prozesse in einer Anlage miteinander kombiniert werden wie es typischerweise beim MultiUse-Portfolio geschieht, dann wirkt sich der bei Optima Pharma praktizierte CSPE-Ansatz besonders gewinnbringend aus. Die Anlagen werden noch im Vorfeld des integrierten FATs (iFATs) in ihrer Gesamtheit mit Isolatoren und Be- und Entladesystemen im CSPE-Center aufgebaut und getestet. Optima Pharma führt anschließend inhouse eine Zyklusentwicklung durch, sodass sich für den Kunden die Zeit bis zum Produktionsstart insgesamt minimiert.

### Digitale Technologien und Robotik erhöhen die Prozesssicherheit

Um den pharmazeutischen Anforderungen bestmöglich zu entsprechen, wählten die Optima Pharma Entwickler in der Automatisierung einen differenzierten, innovativen Ansatz. Denn, abhängig vom Aufgabengebiet, kann

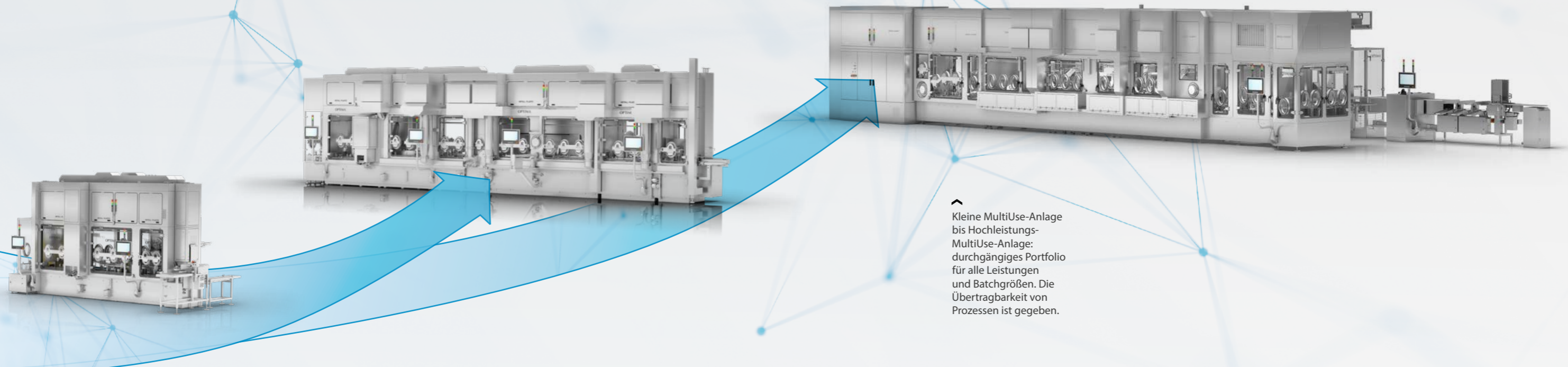
beispielsweise ein typischer Sechssachs-Roboter in pharmazeutischen Anlagen durchaus Nachteile mit sich bringen. So sind in Hinblick auf die pharmazeutische Integrität Roboterarmbewegungen über geöffneten Behältnissen zu vermeiden. Darüber hinaus spricht der hohe Platzbedarf dieses Robotertyps, dessen Überströmungseigenschaften sowie die limitierte Leistung beim Transport durch die Maschine für eigene Robotik- und pharmaspezifische Lösungen. Aus dieser Erkenntnis heraus umfasst das MultiUse-System heute unterschiedliche Robotik-Typen und Kinematiken. Teilweise wurden eigene Roboter entwickelt. Dabei ist insbesondere der vollautomatische, formatteillose Lineartransport hervorzuheben. Damit werden die Behältnisse äußerst schonend transportiert, was zugleich für die gesamte Maschine gilt: Vom Denesting bis zum Renesting weisen die Behältnisse durchgängig keinen Glas-zu-Glas-Kontakt auf.

### Flexibler Einsatz von Robotik

Roboter von Drittanbietern sind beispielsweise für das Denesten und Einsetzen von Behältnissen in das Transportsystem aktiv. Auch der frei programmierbare Ovaltransporteur kann hierzu gezählt werden. Gemeinsam mit

## Mit identischen Prozessen von R&D bis in die Hochleistung

Das MultiUse-Portfolio bietet maximierte Flexibilität und die beste Produktausbeute



Kleine MultiUse-Anlage bis Hochleistungs-MultiUse-Anlage: durchgängiges Portfolio für alle Leistungen und Batchgrößen. Die Übertragbarkeit von Prozessen ist gegeben.

„konventionellen“ Robotern gleicht dieser potenzielle Leerstellen im Nest aus und ist Teil des flexiblen Renest-Prozesses. Allen Robotikfunktionen ist gemein, dass sie Bedieneringriffe auf ein Minimum reduzieren.

Ein weiterer Pluspunkt: Optima Pharma programmiert durchgängig alle Kernprozesse, darunter sämtliche Transportsysteme, im Haus, was mehr ist als „nur“ eine Integration von Fremdaggagaten. Jede MultiUse-Anlage wird mit zentraler Logik gesteuert. Diese Vollsynchronisation kommt ohne herstellereigenspezifische Software-Subsysteme aus. Damit reduziert sich die Komplexität der Software erheblich. Gerade bei MultiUse-Anlagen ist das entscheidend, wenn beispielsweise die typische Verarbeitungsroutine verlassen werden soll. Wird beispielsweise ein einzelner Stopfen ergänzt, stoppen alle anderen Anlagenteile und takten sich anschließend wieder automatisch in den Verarbeitungsrhythmus ein. Ein Vorgang, der an sich gut beherrschbar ist – insbesondere, wenn eine kohärent aufgebaute Software sämtliche Anlagenbewegungen steuert.

### Wiegegenauigkeit ohne Kompromisse – bis in die Hochleistung

Charakteristisch für Optima Pharma und die MultiUse-Anlagen sind hochpräzise Wägeregebnisse. Hier ist der Einfluss des Transportsystems auf die Wiegegenauigkeit nicht zu

unterschätzen. Für die besten Wägeregebnisse sorgt eine von Optima ausgeklügelte Transport- und Wägetechnologie. Potenziell verfälschende Einflüsse durch Schwingungen lassen sich damit wirkungsvoll vermeiden.

Hochpräzise Wägeregebnisse erfordern zudem eine gewisse Zeit für den Wiegevorgang. Optima ist es gelungen, diese Anforderung auch in der neuen MultiUse-Hochleistungsmaschine vollumfänglich umzusetzen. Es werden zudem ausschließlich Einzelwägezellen verbaut, was die Ersatzteilbevorratung vereinfacht.

### Vereinfachte Bedienung und noch mehr Innovationen

Die Intelligent Production Assistance Services von Optima erweisen sich gerade bei hochflexiblen Anlagen als besonders nützlich. Beim Bedienen der Anlagen helfen digitale Technologien, beispielsweise beim Umrüsten für Formatwechsel oder bei der Anlagen-Umstellung auf ein neues Produkt. Alle vom Bedienpersonal durchzuführenden Arbeiten sind über eine Augmented-Reality-Brille, ein Tablet oder am HMI abrufbar und können in die Anlagenrealität visuell eingespielt werden. Diese Informationen setzt der Bediener unmittelbar an der Maschine um.

Innovativ ist zudem eine neue Re-Printing-Funktion zur Maximierung der Produktausbeute. Werden hier vom Kamerasystem Bedruckungen als fehlerhaft klassifiziert,

können die Vials oder Tubs einem weiteren Druckvorgang zugeführt werden. Damit lässt sich der Anteil der pro Batch genutzten Arzneimittelmengen noch näher an die 100-Prozent-Marke bringen. Auch die Verarbeitung von vorgecimpften Karpulen wurde im Zuge der Einzelverarbeitung perfektioniert. Diese sind 100 % luftblasenfrei, was mittels eines mehrstufigen Dosierprozesses in Verbindung mit Vakuumstopfensetzen gelingt. Für die Endanwendung, der Verabreichung mit Pen-Injektoren, befinden sich damit die Stopfen der Karpulen immer in korrekter Position.

In der Summe ihrer Eigenschaften erschließt das Maschinenkonzept noch eine weitere Option. So spezifisch neue biopharmazeutische Produkte sind, so unterschiedlich können die Verarbeitungswünsche der Hersteller oder der abfüllenden Unternehmen sein. Gerade die Einzelverarbeitung bietet hier ideale Voraussetzungen, um individuelle Wünsche umsetzen zu können.

### Die MultiUse als Erfolgsmodell: Kunden nutzen die Durchgängigkeit des Portfolios

Die mutige Entscheidung, mit den MultiUse-Anlagen ein komplett neues Maschinensystem zu etablieren, hat sich als richtig erwiesen. Seit dem Erstkunden im Jahr 2014 – der inzwischen mit einer zweiten MultiUse ausgestattet ist – hat die Nachfrage kontinuierlich zugenommen, seit 2019 besonders stark. Die MultiUse-Anlagen sind heute mitten im Markt angekommen. Mehrere Kunden, darunter international agierende CDMOs und bekannte Großunternehmen der Branche, nutzen das Portfolio und verwenden bereits MultiUse-Anlagen in verschiedenen Leistungsbereichen. Vom Labormaßstab bis hin zu hoher Ausbringungslleistung sind die Anlagen täglich in der Pharma-Welt im Einsatz. ●



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Spezifische, hochflexible Anlagenkonzeption für virale Vektor-Produkte bei der CDMO Thermo Fisher Scientific VVS
- Umfassende Product-Saving-Funktionen minimieren Ausschleusungen und maximieren die Produktausbeute.
- Isolatortechnik sowie ein Air-Sink-Konzept für eine sichere Verarbeitung der viralen Vektor-Produkte unter Biosafety-Level 2
- Sanftes Handling, sanfter Transport: optimiert für kratzempfindliche CZ-Vials
- Wesentlich für die Auftragsvergabe war zudem das Turnkey-Konzept, bei Optima Pharma CSPE genannt.



◀ Anlage für virale Vektoren: Lars Waldmann von Thermo Fisher Scientific VVS berichtet von einem Zeitaufwand von mehreren Wochen im Bereich der Produktion, bis ein Gentherapie-Arzneimittel dieses Typs final abgefüllt werden kann. Entsprechend wertvoll sind diese.

# MAXIMALE VEKTOREN-AUSBEUTE FÜR THERMO FISHER SCIENTIFIC VVS

Thermo Fisher Scientific VVS setzt für virale Vektor-Produkte erstmals auf eine Füll- und Verschleißanlage OPTIMA FillCell unter Isolator. Damit verfügt die Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO) für virale Vektoren über eine sichere Turnkey-Lösung, minimierte Produktverluste pro Batch sowie weitere Vorteile.

Mehr als 60 verschiedene virale Vektor-Produkte hat Thermo Fisher Scientific VVS (vormals Brammer Bio) als CDMO bereits verarbeitet. Auf diesem noch jungen Gebiet der Gentherapeutika ist das ein besonderer Erfahrungsschatz, der in das Projekt mit Optima einfließt. Virale Vektor-Produkte sind sehr teuer. Die neue Abfüllanlage mit Produktparfunktionen maximiert daher die Zahl der befüllten Vials pro Batch, erläutert Dena Flamm (Business Development Managerin, Optima Pharma). Zu Projektbeginn erhielt sie von Thermo Fisher Scientific VVS eine Liste mit dieser und noch weiteren technischen Anforderungen. Optima wiederum brachte Erfahrungen aus anderen Projekten für virale Vektoren in die Konzeption ein.

### Sanft zum Kunststoff, flexibel im Betrieb

Da virale Vektor-Produkte in gefrorenem Zustand gelagert werden, setzen die Kunden von Thermo Fisher Scientific VVS bevorzugt Crystal-Zenith®-Kunststoffvials von West (CZ-Vials) ein, was Optima Pharma in der Konzeption der Anlage entsprechend berücksichtigte. CZ-Kunststoffvials sowie Glas-Vials, die ebenfalls auf der Linie verarbeitet werden, sind jeweils Ready-to-use-Komponenten, die vorsterilisiert und unter Vakuum in Folie eingeschweißt sind. Das Entfernen der Vakuumverpackung ist nicht einfach, doch mit der ergonomisch gut gestalteten



Flexibles, sanftes und sicheres Handling beim Übergang in den Transport sowie im Transportsystem selbst.

De-Traying-Station ist dies auch über die Handschuheingriffe des Isolators gut handelbar. Werden hingegen Vials aus Glas, beispielsweise der Stevanato Group, verarbeitet, wird zusätzlich eine Tyvek-Removal-Station angesteuert. Für alle Behältnistypen folgt daraufhin ein De-Trayer. In typischer Linien-Ausführung wäre nun ein Rundtisch für die Vereinzelung der Vials und die Übergabe an die lineare Verarbeitung vorgesehen. CZ-Fläschchen neigen jedoch sehr dazu, umzukippen und damit den Infeed zu blockieren, sodass das Bedienpersonal mehrfach eingreifen müsste, bis eine gleichmäßige Zuführung von Fläschchen gewährleistet wäre. Daher transportiert hier stattdessen eine spezielle lineare Zuführung, die das Umfallen der Vials komplett verhindert und die kratzempfindlichen CZ-Vials schonend behandelt. Ein Roboter mit Vakuumgreifern übernimmt nun die Vials und setzt diese in das lineare Transportsystem, ein Rechen mit Greifern, ein.

### Gleiche Produktmenge, mehr Vials

Thermo Fisher Scientific VVS entschied sich dafür, alle verfügbaren Product-Saving-Funktionen in die Anlage zu integrieren. Eine einstellige Peristaltikpumpe, mit Single-Use-Produktpfad-Komponenten ausgestattet, dosiert hochpräzise. Zu Batch-Beginn werden mit der Priming-Funktion die ersten Vials direkt auf der Wägezelle bis zu ihrem Zielgewicht befüllt. Da die Wägezelle direktes Feedback über das dosierte Volumen gibt, entfällt damit die typische Anlaufphase mit noch ungleichmäßigem Dosierverhalten. Im laufenden Füllprozess kann eine 100 %-Gewichtskontrolle sowie eine Re-Dosing-Funktion aktiviert werden, was Ausschleusungen aufgrund falscher Dosierungen minimiert. Bei Bedarf signalisiert die Re-Dosing-Funktion dem Füllsystem, exakt die Menge an Produkt aufzudosieren, um damit die vorgesehene Füllmenge zu erzielen.

Genauso ist der Verschleißprozess darauf ausgelegt, die Zahl auszuschleusender Vials zu minimieren und damit die Effizienz zu maximieren. Nach Aufdrücken eines Stopfens



Material-Transfer-Schleuse für Komponenten. Zudem können Vials bis zur Größe von 100R auf der OPTIMA FillCell verarbeitet werden.



Die Trays der Vials werden automatisch mit einem Roboter entfernt, bevor die Vials in die spezifische lineare Zuführung übergehen.

wird mit Sensoren geprüft, ob dieser tatsächlich in der richtigen Position sitzt. Fehlt ein Stopfen, wird dies vom System detektiert und der Stopfen nachträglich ergänzt. Vor dem Transport an die Übergabestation werden die Bördekappen aus Aluminium noch auf Deformation geprüft und deformierte Kappen in ein Abfallbehältnis gegeben. Somit ist sichergestellt, dass nur runde Kappen auf das Vial aufgebracht werden. Sollte das System eine fehlende Bördekappe erkennen, wird der Übergabe- und Aufsetzvorgang wiederholt. Neben einer minimierten Zahl an auszuschleusenden Vials besteht ein weiterer Vorteil dieser Prozessabsicherungen darin, die Bedieneingriffe GMP-gerecht auf ein absolutes Minimum zu reduzieren.

### Spezifisches Differenzdruckkaskaden-Konzept

Nachdem die Vials verschlossen sind, verlassen diese den Isolator-geschützten Bereich und werden automatisch wieder in Trays geladen.

Aufgrund von Biosafety-Level-2-Anforderungen hat Optima ein darauf abgestimmtes Differenzdruckkaskaden-Konzept in die Anlage integriert. Mittels Differenzdrücken zwischen den verschiedenen Verarbeitungszonen wird der Luftstrom gezielt in den Bereich des Traybeladesystems geleitet, wo der insgesamt niedrigste Differenzdruck (Air Sink) herrscht. Dies verhindert, dass Anlagenbediener in Kontakt mit Luft aus den Produktverarbeitungszonen des Isolators kommen. Im Bereich des Isolator-Plenums wird Luft aus der Verarbeitungszone rezirkuliert und mit HEPA-Filtern gereinigt. Als weitere Sicherheitsmaßnahme wird die „neutralisierte“ Rückluft des Isolators – ungefähr zehn Prozent des gesamten Luftvolumens – nicht in das HVAC-System des Reinraums, sondern aus dem Gebäude herausgeführt.

Der Isolator von Metall+Plastic arbeitet mit dem prämierten DECOpulse®-System. Damit profitiert Thermo Fisher Scientific VVS von schnellen Zykluszeiten bei zugleich sehr gleichmäßiger Benetzung der innenliegenden Oberflächen mit verdampftem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Diese Besonderheit entsteht, indem extrem kleine Mikrotröpfchen erzeugt werden, die komprimiert in einem Luftstrom bereits bei Zimmer-



Die pro Batch vorhandene Produktmenge der wertvollen Arzneimittel wird mit den Optima Technologien für eine maximale Produktausbeute optimal genutzt. Dazu zählt das Dosieren auf der Wägezelle für sogenanntes Priming und Re-dosing.

Am Ende des Füll- und Verschließprozesses werden die Vials in speziellen Trays gesammelt.

temperatur verdampfen. Mit gezielten Turbulenzen und durch Strömungssimulationen optimal platzierten Einspritzdüsen wird das verdampfte  $H_2O_2$  äußerst gleichmäßig verteilt. Das sorgt für eine zuverlässige Dekontamination und zugleich kurze Zykluszeiten, nicht zuletzt auch durch das entfallende Aufheizen des Verdampfungssystems, wie es bei einer „klassischen“ Verdampferereinheit erforderlich wäre.

## CDMO, das heißt flexibel

Typischerweise werden virale Vektor-Produkte im Vergleich zu anderen Arzneimitteln in relativ kleinen Batches hergestellt. Thermo Fisher Scientific VVS geht von einer maximalen Batchgröße von bis zu 5.000 Objekten aus, was im Rahmen des Design-Prozesses definiert wurde. Als CDMO wird Thermo Fisher Scientific VVS häufig Produkt- und Formatwechsel durchführen. Die Peristaltikpumpen in Kombination mit Single-Use-Komponenten sorgen für schnelle und sichere Produktwechsel. Dies wird ergänzt durch ein zentrales HMI für Füllmaschine und Isolator, was die

Bedienung insgesamt vereinfacht. Am HMI lassen sich die Einstellungen für anstehende Produkt- und Formatwechsel durchführen. Dabei ist insbesondere das lineare Transportsystem hervorzuheben, das ohne größenspezifische Formateile auskommt. Insgesamt beherrscht die OPTIMA FillCell Vialformate bis zu 100R.

Neben den innovativen Product-Saving-Funktionen war für Thermo Fisher Scientific VVS die ganzheitliche Turnkey-Vorgehensweise – das CSPE-Verfahren (CSPE: Comprehensive Scientific Process Engineering) – ein weiterer Grund, sich für Optima zu entscheiden (siehe Interview auf Seite 47). Wenn dann bei Thermo Fisher Scientific VVS im neuen Gebäude am Standort Plainville (Massachusetts, USA) die finale Installation der OPTIMA FillCell mit Isolator stattfinden wird, sind hier lediglich noch die elektrischen Kontakte und die zuvor geprüften Schnittstellen erneut zu verbinden sowie die Anschlüsse an die Gebäudetechnik zu finalisieren. Da die Anlage sehr kompakt ist und nur wenige Anschlüsse für den Transport unterbrochen werden mussten, ist eine schnelle Installation zu erwarten. Darauf folgt schließlich noch die Qualifizierung sowie die Dekontaminationszyklus-Entwicklung. ●



## IM INTERVIEW

### Aus der Praxis: Erfahrungen des CDMO-Dienstleisters

Lars Waldmann

Staff Engineer, Global Engineering, Thermo Fisher Scientific Viral Vector Services

#### Welche Ziele verbinden Sie mit der Investition in die neue Abfüll- und Verschließanlage?

Als CDMO-Dienstleister bauen wir derzeit für gentherapeutische Behandlungen eine weitere Produktion in Plainville (Massachusetts, USA) auf. Mit der zusätzlichen Kapazität werden wir in diesem schnell wachsenden Markt mehr Kunden in größerem Umfang bedienen können. In unseren bisherigen Fertigungsstätten setzen wir Abfüllanlagen mit Isolator ein, bei denen wir Verbesserungsbedarf identifiziert haben. Mit der maßgeschneiderten Isolator-Abfüllanlage von Optima Pharma können wir das wie gewünscht umsetzen.

#### Welche Punkte waren für Thermo Fisher Scientific VVS ausschlaggebend, den Auftrag an Optima Pharma zu vergeben?

Optima Abfüllanlagen werden bereits an mehreren Standorten unserer Pharma Services Group im Konzern weltweit eingesetzt. Daher haben wir umfangreiche Erfahrungen in unterschiedlichen Anwendungen. Aufgrund des Aufwands beim Herstellen von Gentherapie-Produkten ist es außerdem wichtig, Technologien zu verwenden, mit denen sich die vorhandene Menge an Liquida vollständig nutzen lässt. Optima Pharma hat produktsparende Technologien in das Design implementiert: Das sogenannte Priming des Füllsystems, das Re-Dosing bei Bedarf, das erneute Verschließen bei Bedarf und die Kontrolle der Bördelkappen auf Deformation. Mit der Tochtergesellschaft Metall+Plastic verfügt Optima Pharma außerdem über einen der besten Isolatoren-Hersteller in der Branche. Mit dem Verdampfen von Wasserstoffperoxid bei Raumtemperatur vereinfachen sich der Betrieb und die Installation des Isolators im Vergleich zu anderen Isolatoren wesentlich.

#### Ein zentrales Argument, das Optima für sich in Anspruch nimmt, ist die ganzheitliche Turnkey-Vorgehensweise, das CSPE-Verfahren. Erkennen Sie Vorteile in der Praxis?

Dadurch, dass wir die Abfüllanlage und den Isolator vom selben Hersteller beziehen, ist die Abwicklung des Projekts viel einfacher. Wenn zwei oder mehr Hersteller an einem Projekt beteiligt sind, wären wir als Kunde für die gesamte Projektkoordination und den Signalaustausch verantwortlich – Punkte, die sehr schnell schmerzhaft werden können. Die Optima Philosophie beinhaltet, vor dem Factory Acceptance Test (FAT) und dem Site Acceptance Test (SAT) eine umfassende interne Inbetriebnahme durchzuführen. Dies bietet ein hohes Maß an Sicherheit, dass während der Ausführung von FAT und SAT keine größeren Probleme entdeckt werden. Da das Equipment vor der Übergabe an den Kunden umfassend getestet wird, erhöhen sich die Erfolgsaussichten für eine reibungslose Inbetriebnahme erheblich.

#### Die Anlage ist noch nicht in der kommerziellen Produktion. Aber vielleicht konnten Sie schon erste Eindrücke gewinnen, zum Beispiel aus der FAT-Testreihe?

Der FAT der Abfüllanlage wurde im November 2021 abgeschlossen und die produktsparenden Technologien haben bei den Testläufen einwandfrei funktioniert. Während eines dreistündigen Testlaufs mit 0,5-ml-Crystal-Zenith®-Vials kippte kein einziges Vial um, was eine beeindruckende Leistung ist. Während der Testläufe wurde kein einziges Vial aufgrund eines Anlagenfehlers ausgeschleust. Wir freuen uns auf die Installation der Anlage in den nächsten Monaten.



# GROSSER AUFTRITT FÜR DEN STISO



## FÜR SIE ENTSCHIEDEND

- Drei Sterilitätstestisolatoren wurden in kürzester Zeit geliefert und in Betrieb genommen.
- Die modulare Bauweise des STISO half, Zeit und Geld zu sparen: geringer Konstruktionsaufwand, kein Mock-Up erforderlich, einfache Anpassung an räumliche Gegebenheiten.
- Größte Arbeitskammer am Markt: Statt den ursprünglich fünf geplanten Anlagen wurden drei STISO installiert, mit denen das Testvolumen des pharmazeutischen Unternehmens abgedeckt werden kann.
- Hohe Anlagenverfügbarkeit und Einsatzzeit: DECOpulse® reduziert die Dekontaminationszeiten.
- Vier Handschuh-Prüfscheiben pro Sterilitätstestisolator sorgen für Unabhängigkeit in den Abläufen.

Tourt eine Band von einem Gig zum nächsten, ist der Soundcheck eine Angelegenheit für erfahrene Tontechniker. Neue Halle, neue Akustik und wenig Zeit für Optimierungen. Im Sterilitätstestprozess sind es harte Parameter, welche die Sterilitätstestisolatoren in der Mikrobiologie von Tag Eins an erfüllen müssen. Dafür beträgt die Vorlaufzeit der Projekte auch nicht Stunden, sondern Monate. Und doch, bei einem Projekt für ein namhaftes, global agierendes Pharmaunternehmen war die Zeit ein entscheidendes Kriterium für einen – potenziellen – „Auftritt“.

Für eine neue Produktionseinheit an einem bedeutenden Standort des Konzerns sollten neue Kapazitäten für Sterilitätstests in nächster Nähe entstehen. Doch verzögerte sich die Einrichtung des Labors zunächst aus Gründen, auf die das Unternehmen keinen Einfluss hatte.

Als die finale Vergabe und Umsetzung des Projekts anstand, war der Zeitdruck bereits groß. Ein erstes Ausschlusskriterium wäre daher die Lieferfrist gewesen, erinnert sich Kenan Kanmaz, der im August 2019 noch in seinem Urlaub eine erste Anfrage entgegennahm. Bereits an seinem zweiten Arbeitstag traf er sich mit den Experten des Unternehmens zum Meeting. Und noch bevor er an den Metall+Plastic Standort in Radolfzell zurückkehrte, traf dort ein ausführliches Lastenheft ein. Mit dabei: Eine sehr enge Zeitschiene, die für mehrere Sterilitätstestisolatoren zugesagt werden musste. Geplante Einbringung eines ersten Sterilitätstestisolators wäre schon im Mai 2020. Zudem sollten die gesamten Angebots- und Vergabeabläufe binnen zwei Wochen abgeschlossen sein.

### Ist das möglich?

Ob man sich dieser intensiven zeitlichen Herausforderung stellen sollte, wurde an oberster Ebene vom Chairman Gerhard Breu (Optima Pharma Division) und dem damaligen Metall+Plastic Geschäftsführer Thomas Bertsche entschieden. Schließlich war klar, es wird geliefert. Das pharmazeutische Unternehmen legt allgemein großen Wert auf qualitativ sehr hochwertigen Maschinenbau sowie Prozesssicherheit und schnelle Dekontaminationszeiten. Zunächst war das Unternehmen von fünf Sterilitätstestisolatoren ausgegangen, die für die Zwecke im neuen Prüflabor des Standorts erforderlich wären. Doch als die genauen Spezifikationen der Beladepazitäten begutachtet und verglichen wurden, war klar, dass für die vorgesehenen Sterilitätstests genau drei STISO Sterilitätstestisolatoren von Metall+Plastic für die Mikrobiologie ausreichen würden.

Hinsichtlich der kurzen Lieferfristen konnten sich die Verantwortlichen bei Metall+Plastic auch auf die besondere technische Konzeption des STISO verlassen. Wesentlich ist dessen bewährte modulare Bauweise mit ihrer vollständigen Anpassbarkeit an die individuellen Bedürfnisse des Kunden und die Umgebungsbedingungen. Beispielsweise kann die Kapazität und die Zahl der Handschuheingriffe wie hier im Projekt maximiert werden. Final hat sich das pharmazeutische Unternehmen für vier Handschuheingriffe und damit für die größte Variante entschieden.

Damit Mitarbeiter alle Bereiche im Plenum erreichen und möglichst ermüdungsfrei arbeiten können, ist die Ergonomie eines Sterilitätstestisolators wesentlich. Der STISO wurde von Grund auf so gestaltet, dass die Abmessungen für große und kleine Mitarbeitende passend sind und auf spezifische Mock-Up-Studien verzichtet werden kann, was eine weitere Zeitersparnis mit sich bringt. Damit lässt sich dieser Typ

Sterilitätstestisolator sehr viel günstiger anbieten und schneller realisieren als kundenindividuelle Konstruktionen. Drei STISO in modularer Bauweise statt der ursprünglich geplanten fünf Sterilitätstestisolatoren ergaben in der Summe ein überzeugendes Gesamtpaket. In der Projektphase konnte Metall+Plastic mit Duplizierungen an den drei identischen Anlagen weitere Zeit gewinnen.

### Tests im Takt mit den Anforderungen

Der STISO ist auf unterschiedliche Raumsituationen vorbereitet und eignet sich für eine Labordecken-bündige, eine seitlich bündige Installation sowie für eine freie Positionierung im Raum. Die beiden letzteren Varianten wurden in diesem Projekt umgesetzt. Bei der Installation kommen die Anlagen mit nur wenigen Anschlüssen an die

Die ursprünglich fünf geplanten Sterilitätstestisolatoren deckt das pharmazeutische Unternehmen heute mit nur drei STISOs ab. Zwei STISO Sterilitätstestisolatoren (links im Bild) stehen raumtrotzig, ein dritter ist rechts wand- und deckenbündig installiert.



Die Ergonomie des STISO wurde gemeinsam mit Spezialisten entwickelt.



Die korrekte Funktion der Handschuhprüfplatten lässt sich unmittelbar am STISO überprüfen.



Vier Handschuheingriffe reichen bei der größten STISO Arbeitskammer aus, um darin sämtliche Zonen gut erreichen zu können.

Beladener STISO: Die Dekontamination der innenliegenden Oberflächen beginnt in Kürze, um anschließend die Sterilität der Arzneimittel in den Behältnissen prüfen zu können.

Gebäudetechnik aus. Druckluft, Kühlwasser und Strom sind notwendig, mehr nicht. Somit arbeitet der STISO relativ unabhängig – auch in Hinblick auf seine Umgebungstemperatur. Denn der integrierte Kühler gleicht höhere Umgebungstemperaturen aus und senkt das Temperaturniveau der bezogenen Raumluft auf das Niveau definierter Prozessparameter und Toleranzen. Für temperatursensible Produkte lässt sich die Prozesslufttemperatur auf bis zu 18 °C senken. Gleichzeitig sorgt die Kühleinheit dafür, dass keine Wärmelast in den Aufstellraum abgegeben wird. Dabei handelt es sich um Alleinstellungsmerkmale am Markt – wie dies auch für den modularen Aufbau in Verbindung mit kundenindividuellen Anpassungen zutrifft.

Das pharmazeutische Unternehmen stellte zudem überdurchschnittliche Anforderungen beispielsweise in Hinblick auf intern definierte Fehlermeldungen. Spezifische, im gesamten Konzern identische Fehlercodes geben Auskunft über auftretende Fehlfunktionen von Anlagen, was dessen Bedienern und Technikern sehr entgegenkommt. Metall+Plastic hatte hierfür die Software entsprechend anzupassen. Auch eine besonders detaillierte Dokumentation entspricht in vielen Punkten den unternehmenseigenen Standards.

Gleichzeitig bietet Metall+Plastic einen sehr hohen Standard bei der Verarbeitungsqualität und den verwendeten Komponenten, einschließlich der Steuerung. In Verbindung mit spezifischen Konstruktions-

merkmalen wie dem servicefreundlichen Türdichtungssystem, der Arbeitskammer in 316L-Edelstahl, dem Hygiene-Design, dem Lüftungssystem sowie umfassender Sensorik mit den verschiedenen Alarmfunktionen entsteht eine besonders hohe Prozesssicherheit in der Anwendung der Sterilitätstestisolatoren.

### Break: Corona kostet Zeit

Mit Auftreten des Corona-Virus und unter den Pandemie-Bedingungen ergab sich dann jedoch eine unerwartete (Zeit-)Hürde. Insbesondere die Zyklusentwicklung war hiervon betroffen. Denn in der ersten harten Lockdown-Phase blieb den Experten von Metall+Plastic nichts anderes übrig, als viele Projekte zu verschieben, weil Kunden verständlicherweise keine externen Dienstleister in ihrer Fertigung zu Besuch haben wollten oder durften. Nachdem dann erste Kundenbesuche wieder möglich waren, galt es, eine lange Liste an Projekten abzuarbeiten. Metall+Plastic konnte dennoch die Termine für den FAT, den SAT und auch die Inbetriebnahme einhalten. Der erste STISO wurde wie geplant im Mai 2020 installiert. Der FAT des zweiten STISO fand im Juni und der FAT des dritten im September statt. Aus den genannten Gründen startete dann die Zyklusentwicklung mit etwas Verspätung, doch

rechtzeitig, um den geplanten Produktionsstart flankieren zu können. Nach der Prozessqualifizierung (PQ) des ersten STISO im Dezember 2020 wurden auch die beiden weiteren STISO nur wenig später in den täglichen Laborbetrieb übernommen.

### Gut abgestimmt – Zykluszeiten auf ein Minimum reduziert

Das pharmazeutische Unternehmen hat sich für das DECOpulse® Bio-Dekontaminationssystem von Metall+Plastic entschieden. Dieses hat die Eigenschaft, das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> im Isolator und an den Oberflächen der Beladung besonders homogen zu verteilen, bei zugleich massiv reduziertem Verbrauch von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Nach dem Bio-Dekontaminationszyklus muss daher weniger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aus dem Isolator entfernt werden. Mit der erzeugten, besonders kleinen Mikrotropfenstruktur bringt das zerstäubungsgetriebene, turbulenzstarke DECOpulse® das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bereits bei Raumtemperatur zum Verdampfen. Nicht zuletzt ist die katalytische Belüftung von Metall+Plastic ein wichtiges Feature, um die H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Restkonzentrationen in kurzer Zeit auf ein sehr niedriges Niveau bringen zu können.

In der Summe führt dies zu deutlich mehr Einsatzzeit der STISO Sterilitätstestisolatoren. In Zahlen ausgedrückt wird in dieser Anwendung für den gesamten Dekontaminationszyklus 49,0 Gramm H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eingespritzt. Es wird eine Einspritzzeit von zehn Minuten benötigt, um eine 10-log-Keimreduzierung zu erzielen. Anschließend genügen 35 Minuten Belüftungszeit, um das H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> auf eine Restkonzentration von 0,5 ppm zu reduzieren. Als zusätzlichen Sicherheitspuffer wird hier noch weitere 25 Minuten belüftet.

Aufgrund der kurzen Zykluszeit bzw. der damit verfügbaren Einsatzzeit hatte sich das Unternehmen dazu entschlossen, auf eine Beladeschleuse zu verzichten. Das spart Platz im Labor sowie Geld in der Anschaffung und in den Wartungskosten. Um die Einsatzzeiten weiter maximieren zu können, wurden für jeden der drei Sterilitätstestisolatoren vier Handschuhprüfscheiben für die vier Eingriffe geordert. Das GTS-WL-Prüfsystem ist per WLAN mit dem Anlagen-HMI verbunden und in das Anlagendesign integriert. Die Prüfzeit für die Integrität aller vier Handschuheingriffe pro Isolator reduziert sich so auf 15 Minuten. Zudem sind die Anlagen damit unabhängig voneinander einsetzbar.

Fazit: Mit der richtigen Technik ein Einsatz auf den Punkt!

# PEPTIDE IN STABILER FORM: EISKALT GETROCKNET

Biopharmazeutika sind als Flüssigkeit oft instabil und daher schlecht haltbar. Dazu zählen auch deren Rohstoffe wie Peptide oder Oligonukleotide, die für die Herstellung wichtiger biopharmazeutischer Arzneimittel notwendig sind. Die Gefriertrocknung ist ein Weg, um die empfindlichen Moleküle in eine stabile Form zu bringen. Optima Pharma in Gladenbach-Mornshausen (Hessen) entwickelt und produziert diese Sonderanlagen, die sich auch für diese Arzneimittel-Wirkstoffe eignen.



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- mRNA-basierte Arzneimittel sind vielseitige Therapeutika mit einer wachsenden Bandbreite von Anwendungen und erfahren einen enormen Aufschwung an Interesse und Popularität.
- Peptide und Oligonukleotide in Lösung sind wesentlich weniger stabil als in gefriergetrockneter Form.
- Es ist ein hohes Know-how beim Gefriertrocknungsprozess erforderlich und die Anlagen müssen auf die Bedürfnisse der Peptide- und Oligonukleotide-Produktion ausgerichtet sein.
- Unser Know-how: Modulares Gefriertrocknerdesign, das auf die genauen Verarbeitungsanforderungen des Kunden konfiguriert werden kann – von Laboranwendungen bis zur kommerziellen Herstellung

Gefrosten, unter Druck gesetzt, erhitzt: Was sich nach Quälerei anhört, ist für Biopharmazeutika und viele andere Arzneimittel nicht nur Alltagsroutine im Herstellprozess, sondern auch eine schonende Methode, um überflüssiges Wasser zu verlieren. Zurück bleibt eine feinpulvrige Substanz: der gewünschte Wirkstoff. Die Gefriertrocknung, im Fachjargon Lyophilisation genannt, ist für die Pharmabranche eine Methode der Wahl. Das Verfahren bringt Antibiotika und Hormone, Antikörper und RNA-basierende Impfstoffe sowie viele andere Arzneimittel sehr schonend in eine lagerungsfähige, feste Pulverform. „Zwar erhalten Patienten diese Medikamente meist in flüssiger Form und nicht als Tablette, aber als Flüssigformulierung sind die meist empfindlichen Moleküle nicht besonders stabil. Sie können sich in ihrer Struktur verändern und so ihre Wirksamkeit verlieren“, erklärt Stephan Reuter, Geschäftsführer von Optima Pharma am mittelhessischen Standort Gladenbach-Mornshausen. Das Unternehmen hat sich auf die Entwicklung und Produktion von Anlagen zur Gefriertrocknung spezialisiert.

## Gefrorenes Wasser schonend verdampft

Doch was macht die Gefriertrocknung zu einem schonenden Verfahren? Es ist das gefrorene Wasser, was unter Vakuum verdampft (Sublimation), während die Temperatur behutsam wieder erhöht wird. Zurück bleibt im Idealfall nur das gewünschte Produkt und zwar als feines Pulver. Den anderen Weg, eine gelöste Substanz vom Wasser zu befreien, kennt jeder aus der Küche: solange kochen, bis das flüssige Wasser vollständig verdampft ist. Allerdings ist das alles andere als schonend. Die große Gefahr ist, dass das Produkt durch die anhaltenden hohen Temperaturen irreversiblen Schaden nimmt. Zudem verdampft beim Erhitzen nicht nur das Wasser, sondern auch das gewünschte Produkt kann in den gasförmigen Zustand übergehen und ist damit verloren. „Die Gefriertrocknung ist dagegen eine sichere Methode und altbewährt, um auch empfindliche Biopharmazeutika in ein stabiles und lagerfähiges Produkt zu überführen“, sagt Reuter.

## Biopharmazeutika – gerne gefriergetrocknet

Die Corona-Pandemie, aber auch die wachsende Zahl von biologischen Arzneimitteln und deren Transport über weite Strecken erhöht die Nachfrage in Sachen Gefriertrocknung weiter. Optima Pharma hat seine Produktionsfläche in Gladenbach-Mornshausen, wo die Gefriertrocknungsanlagen hergestellt werden, verdoppelt. Und auch die Anzahl der Mitarbeitenden am Standort ist seit 2014 fast zweimal so groß. Der Exportanteil des Unternehmens liegt bei mehr als 85 Prozent. Mit einer durchschnittlichen Wachstumsrate von sieben bis zehn Prozent kann das Unternehmen optimistisch in die Zukunft blicken. Und Reuter ist zuversichtlich, dass sich der positive Trend fortsetzen wird: „Bereits heute ist ungefähr ein Fünftel der 100 wichtigsten Arzneimittel gefriergetrocknet, bei den biologischen Arzneimitteln ist es schon fast die Hälfte“, sagt Reuter. Der Diplom-Ingenieur bringt zwei Jahrzehnte Berufs- und Führungserfahrung in der Pharma-Branche mit und weiß: „Damit sind auch die Anforderungen an den Gefriertrocknungsprozess selbst gestiegen. Dafür entwickeln wir innovative, nachhaltige und zukunftsorientierte Lösungen.“



Verschiedenste Packmittel wie Vials, Mikrotiterplatten und Trays kommen in Gefriertrocknungsanlagen zum Einsatz. <



## Peptide als aussichtsreiche Arzneimittel-Kandidaten

Vor allem das Gefriertrocknen von Peptiden erfordert komplexe Produktionsprozesse und spezielle Kenntnisse. Peptide sind kleine Proteine, also Eiweiß-Moleküle. Sie bestehen aus mehreren über Peptidbindungen verknüpften Aminosäuren. Peptide haben zahlreiche Funktionen – manche fungieren zum Beispiel als Botenstoffe in Pflanzen, andere wiederum als Hormone im menschlichen Körper. Für die kleinen Proteine gibt es aufgrund ihrer Eigenschaften zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten in der Molekularbiologie, Immunologie und (Bio-)Medizin. Für Krebspatienten bieten sie beispielsweise die Chance, dass sich in Zukunft individuelle Impfstoffe herstellen lassen – und damit eine vielversprechende Strategie für eine effektive Therapie entsteht. „Peptide sind hochwirksam und sie weisen eine hohe Selektivität und Spezifität hinsichtlich ihrer biologischen Zielstrukturen auf“, erklärt Reuter. Peptide bieten damit eine aussichtsreiche Perspektive für neuartige Wirkstoffdesigns und sind für die Arzneimittelentwicklung von großem Vorteil.

## Die hohe Kunst des Gefriertrocknens

Aufgrund ihrer großen Vielseitigkeit müssen die Gefriertrocknungsanlagen ebenfalls auf die Bedürfnisse der Peptid-Produktion ausgelegt sein, deren letzte Stufe die Fest-Flüssig-Trennung umfasst. „Dabei wird das Lyophilisat, auch Gefriertrocknungskuchen genannt, bei unserem Kunden in Behältnissen gewonnen, die an Backbleche erinnern“, sagt

Reuter. Die final vorliegenden, stabilen Peptide liegen dann von Milligramm zu Kilogramm in Pulverform vor und werden so als Wirkstoffe für die Herstellung verschiedener Arzneimittel verwendet. „Fakt ist, dass kein Gefriertrockner von der Stange funktioniert. Wir müssen die Anlage auf das jeweilige Pharma-Produkt, die Kundenwünsche und die Gegebenheiten vor Ort anpassen. Das ist unser besonderes Know-how als innovativer Turnkey-Anbieter“, sagt der Optima Pharma-Experte. Das Unternehmen befasst sich zudem mit einem vielversprechenden Entwicklungsgebiet: der Controlled Nucleation. Im Fokus steht dabei der Einfrierprozess, der sich vor allem bei hochreinen Produkten schwer steuern lässt. Ein ungleichmäßiges Einfrieren wirkt sich entsprechend auf die Eisstruktur aus. Die Controlled Nucleation ist ein Verfahren, das diese Problematik sehr erfolgreich löst: Es wird im System zusätzlicher Druck aufgebaut, der beschleunigt abgelassen wird. Dadurch bilden sich sehr homogene Eiskristalle. Gleichzeitig wird das Trocknen beschleunigt.

## Drehen an der Energiespar-Schraube

Kürzere Prozesszeiten verringern wiederum den Einsatz von Verbrauchsmedien – und vor allem von Energie. „Denn trotz der großen Vorteile, die die Gefriertrocknung bietet, ist sie leider auch ein sehr energieaufwändiges Verfahren und entsprechend kostspielig“, erklärt Reuter. „Schließlich müssen die bis zu 30 Tonnen schweren Anlagen aus Stahl zuerst mit heißem Dampf sterilisiert werden, auf frostige Temperaturen von bis zu minus 70 Grad Celsius gekühlt, unter Vakuum gesetzt und dann wieder auf bis zu 130 Grad Celsius erhitzt werden. Nur so

◀ Mit Hilfe der Gefriertrocknung können die instabilen Makromoleküle in eine stabile Form gebracht werden.

„Wir passen die Anlage auf das jeweilige Pharma-Produkt, die Kundenwünsche und die Gegebenheiten vor Ort an. Das ist unser besonderes Know-how als innovativer Turnkey-Anbieter.“

Stephan Reuter,  
Geschäftsführer, Optima Pharma in Gladenbach-Mornshausen

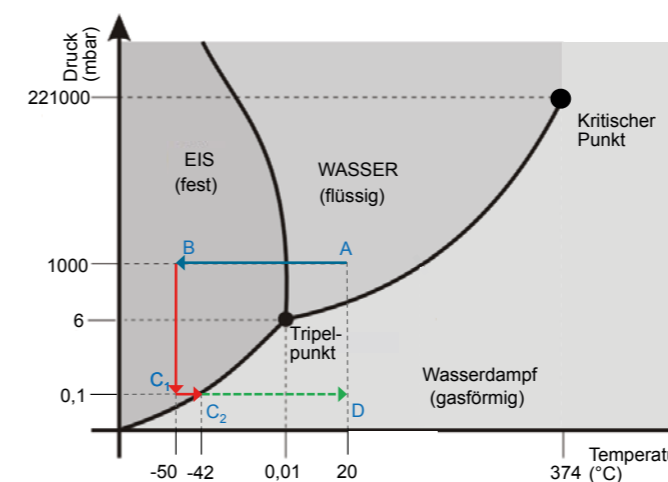
lassen sich die gewünschten Temperaturen im Innern erreichen. Die Arzneimittel-Hersteller scheuen sich deswegen oft, die Technologie für ihre Produkte in Betracht zu ziehen.“ Doch die Kältetechnik mit neuen Hochleistungskältemitteln bringt signifikante Einsparungen: Der Einsatz einer speziellen Kälteanlage senkt den Energieverbrauch. Neue innovative Kältemittel sparen zudem 10 bis 20 Prozent an Energie ein. In der Summe – unter Berücksichtigung der Einsparungen durch kürzere Prozesszeiten – verbrauchen Gefriertrocknungsanlagen heute bis zu einem Viertel weniger Energie als vor Einsatz der genannten Maßnahmen.

## Medizin-Trends im Fokus

Zudem arbeitet Optima Pharma daran, alternative Kältemittel zu etablieren und seine Technologien nachhaltiger und umweltschonender zu gestalten (siehe Bericht auf den Seiten 24 bis 29). Weitere

Entwicklungsziele des Unternehmens ergeben sich aufgrund der Trends in der Pharmabranche, also beispielsweise der personalisierten Medizin, mRNA- sowie Gen- und Zelltechnologien. „Sie beeinflussen die Produktionsstätten der Arzneimittelhersteller, die weniger große Anlagen benötigen, sondern eher dezentral und mit kleinerem Equipment produzieren. Analog zu den Batchgrößen werden in Projekten für biopharmazeutische Arzneimittel tendenziell kleinere und im gleichen Zug oftmals mehrere Gefriertrockner installiert. Sogar Klinik-Apotheken sind potenzielle Interessenten für unsere Anlagen“, sagt Reuter. Die Aufstellfläche pro Gefriertrockner beziehungsweise die Zahl der Geräte ist somit ein zentraler Faktor. Der Gefriertrocknungsprozess ist heute sehr viel energieeffizienter und auch variabler geworden als noch vor wenigen Jahren. Die Branchentrends im Blick zu haben und die Prozesstechnologien dahingehend zu adaptieren und weiterzuentwickeln, hat sich Optima Pharma zur Aufgabe gemacht – und leistet damit einen wichtigen Beitrag für innovative, hochwertige Arzneimittel. ●

## Phasendiagramm



**A – B**  
Abkühlen des Produkts und weiteres Einfrieren bis  $-50^{\circ}\text{C}$  bei 1000 mbar  
**B – C<sub>1</sub>**  
Druckreduzierung auf 0,1 mbar  
**C<sub>1</sub> – C<sub>2</sub>**  
Erhöhung der Temperatur auf  $-42^{\circ}\text{C}$  (an der Phasengrenzlinie) führt zur Sublimation.  
**C<sub>2</sub> – D**  
Desorption des an der Oberfläche gebundenen Wassers bei höherer Temperatur

◀ Phasendiagramm mit Übergängen der Aggregatzustände am Beispiel Wasser; Darstellung von Sublimations- und Schmelzvorgang.



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Hohe Leistung bei 100 %-In-Prozess-Kontrolle, Füllgenauigkeit und Flexibilität speziell für ophthalmologische Arzneimittel, die Jubilant Pharma hier als CDMO verarbeitet.
- Zwei Pumpensysteme sind permanent in der Anlage installiert. Auch viskose Produkte werden hochgenau dosiert.
- Die Anlage beherrscht konventionelle Behältnisse mit Tropfer und Schraubverschluss sowie das OSD-System für Produkte ohne Konservierungsstoffe.
- Die OSD-Behältnis- und Verschlusstechnologie wird allein über Formatsätze, ohne Anlagen-Umbauten abgedeckt.
- Platzsparender Aufbau für knappe Platzverhältnisse
- Verarbeitung unter Sterilbedingungen

# AUGEN AUF FÜR BESONDERE CDMO- ANFORDERUNGEN

Kompakt und flexibel, das sind zwei Merkmale einer Anlage, die speziell für die Verarbeitung von Augentropfen konzipiert wurde. Als CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) punktet Jubilant Pharma bei Kunden insbesondere mit der hohen Anlageneffizienz und präzisen Wägeergebnissen. Denn die führen letztlich zu mehr Produkten pro Batch.

Mit einer vierstelligen OPTIMA VFVM 10000 wurden die spezifischen Kundenwünsche in diesem Projekt umgesetzt. Jubilant – im Bereich Ophthalmologie als CDMO aktiv – legt beispielsweise großen Wert auf eine hohe Leistung, hohe Dosiergenauigkeiten sowie die Flexibilität, beispielsweise in Hinblick auf unterschiedliche Viskositäten oder Behältnistypen. Mit der Anlage kann Jubilant Augentropfenfläschchen sowie spezifische Behältnisse und Verschlüsse für konservierungstofffreie Technologien verarbeiten.

Jubilant hat sich für zwei Füllsysteme entschieden, die permanent in der Anlage integriert sind. Als Standard wird ein Disposable-Produktpfad mit Peristaltikpumpen eingesetzt. Die senkrechte Anordnung der vier Peristaltikpumpen spart erheblich Platz in der Maschine.

Ophthalmologische Arzneimittel sind mitunter viskos. In der Anlage stehen daher zusätzlich Rotationspumpen bereit, welche auch zäher fließende Arzneimittel mit hoher Präzision dosieren. Beide Pumpentypen arbeiten jeweils in vierstelliger Ausführung. Damit erreicht die OPTIMA VFVM eine Ausbringung von bis zu 12.000 Behältnissen pro Stunde.

## Flexibilität, Leistung und Kontrolle

Die von Jubilant vorgesehenen Behältnistypen variieren im Gewicht nur minimal. Die formatbezogenen Gewichte sind in der Steuerung der Kontrollwaage hinterlegt, sodass mit der Brutto-Taraverwiegung eine effiziente 100 %-Füllgewichtskontrolle ohne Leistungseinbußen stattfindet. Liegen Bruttogewichte außerhalb definierter Toleranzen, werden diese Behältnisse ausgeschleust. Auf Basis der registrierten und von der Steuerung ausgewerteten Füllgewichte werden zudem die Dosierparameter permanent nachreguliert, was dauerhaft hochpräzise Füllergebnisse sichert. Allein schon mit diesen Features hat Jubilant als CDMO „gewichtige“ Argumente bei Kunden auf seiner Seite.

Zunächst beginnt der Verarbeitungsprozess an der OPTIMA VFVM jedoch mit der Behältniszuführung der Fläschchen als Bulkmaterial. Eine Zentrifuge schafft hier zunächst Ordnung. Nun werden die Fläschchen über eine Transportschnecke mit Öffnung nach oben ausgerichtet und mittels Stern- und Segmentrad in die getaktete Verarbeitung bzw. in den Füll- und Verschleißprozess übergeleitet.

› Eindrücken der Tropfer unter Stickstoff-Begasung. Die Haltbarkeit der Augen-Arzneimittel verlängert sich dadurch deutlich. Zudem können OSD-Behältnisse für konservierungstofffreie Produkte verarbeitet werden.



› Vier Füllstellen: Links verdeckt befinden sich die vertikal angeordneten Peristaltikpumpen. Für viskose Produkte sind zudem Rotationskolbenpumpen installiert.



Auf den zuvor schon beschriebenen Dosiervorgang folgt das Verschließen, abhängig vom Behältnistyp in verschiedenen Varianten. Die „konventionellen“ Kunststofffläschchen erhalten einen Tropfer für die Dosierung der Augentropfen in der Anwendung. Die Tropfer selbst werden über Sortiertöpfe und Übergabesysteme vierspurig zugeführt und per Pick & Place in die Fläschchen eingedrückt. Dabei kann mit Stickstoff begast werden, um den Restsauerstoffgehalt zu minimieren. Die zugeführten Schraubkappen werden nun aufgesetzt und vorverschraubt. An einer zweiten Station folgt das drehmoment-exakte Nachverschrauben. Dadurch ist sichergestellt, dass das maximal zulässige Drehmoment nicht überschritten wurde und Patienten die Behältnisse immer mit definierter Handkraft öffnen können. Zudem misst die zweite Verschraubstation auf Anforderung oder stichprobenartig das Aufschraubdrehmoment der Verschlüsse. Sind die Prüfkriterien des Verschließprozesses erfüllt, werden die fertig verarbeiteten Behältnisse am Anlagen-Auslauf in zwei Trays gesammelt. Behältnisse, die nicht den Prüfkriterien entsprechen, werden an einem Schlechtausschub ausgeschleust. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter bei Jubilant entnehmen am Ende der Linie Trays, auf denen sich ausschließlich gut geprüfte Fläschchen befinden.

### Auch für konservierungstofffreie Produkte: OSD-System

Noch in der Projektumsetzungsphase entschied sich Jubilant dazu, die Anlage zusätzlich auf die Verarbeitung von spezifischen OSD-Behältnissen und -Verschlüssen (Ophthalmic Squeeze Dispenser) auszulegen. Dieses System wurde speziell für Augentropfen ohne Konservierungsstoffe entwickelt. Das System besteht aus elastischen Flaschen und bereits vormontierten, mehrteiligen Verschlüssen mit integrierten Tropfern und Kappen. OSD-Kappen werden vom Patienten für die Anwendung geöffnet, indem eine Kunststoff-Lasche an der Kappe abgerissen wird. Die zusätzliche Verarbeitung der OSD-Behältnis- und Verschluss-technologie wurde mit konstruktiven Änderungen an der OPTIMA VFVM ermöglicht und optimiert. Damit kann Jubilant Pharma heute auf diesen Behältnistyp wechseln, indem – wie bei einem typischen Formatwechsel – spezielle Formateile in die Anlage eingesetzt werden. Diese finden sich beispielsweise in der Zentrifuge für die Flaschenzuführung oder auch an der Transportschnecke, welche die Fläschchen aus der horizontalen in die vertikale Position bringt.



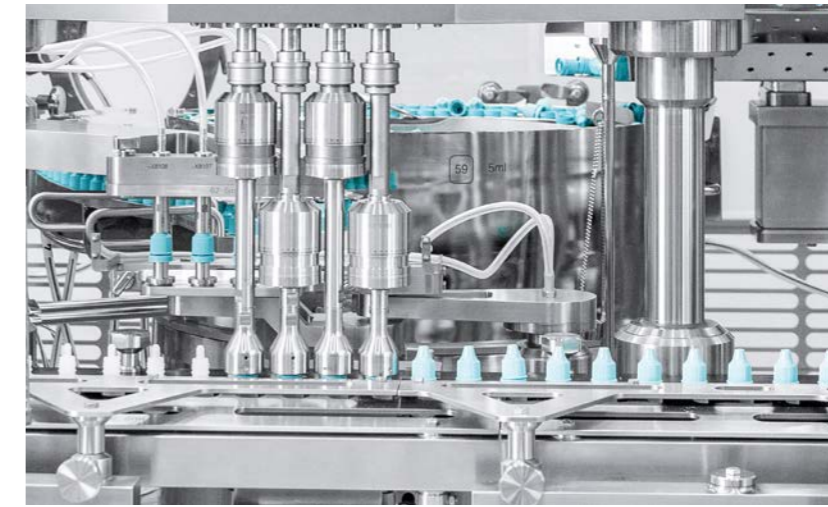
^ Die Anlage wird mit einem Active Open RABS und zahlreichen Laminar-Flow-Einheiten in der Reinraumklasse B betrieben.

Sogar das Sortieren, Zuführen und Einpressen der spezifischen OSD-Verschlüsse in die elastischen Fläschchen wird ohne zeitintensive Umbauten allein über Formateile realisiert. Für das Einpressen der Verschlüsse wurde eine spezielle Aufnahme entwickelt. Diese sorgt für die erforderliche Stabilität beim Einpressvorgang in die Fläschchen.

### Entscheidend: Service vor Ort

Wie eingangs erwähnt, legte Jubilant Wert auf eine hohe Füllgenauigkeit, die auch in den FAT- und SAT-Prüfläufen nachgewiesen wurde. Die zu erzielende OEE (Overall Equipment Efficiency) übertrifft deutlich die geforderten 90 Prozent. Für die Auftragsvergabe war für Jubilant Pharma zudem entscheidend, dass der Anlagenhersteller direkt von Nordamerika aus für Serviceeinsätze am Aufstellort in Kanada zur Verfügung stehen würde. Die mit inzwischen zwei Standorten in den USA vertretene Optima Machinery Corporation wird dies bei Bedarf von Green Bay (Wisconsin) aus übernehmen. Eine zusätzliche Herausforderung im Projekt waren die knappen Platzverhältnisse im Aufstellraum der Anlage. Die insgesamt platzsparende

◀ Damit sich die Schraubverschlüsse in der Anwendung mit definierter Kraft öffnen lassen, werden diese zweistufig mit exakt geprüftem Drehmoment verschlossen.



◀ Für ständigen Verschluss-Nachschub in korrekter Ausrichtung sorgen die Sortiertöpfe. Sollen Verschlüsse der OSD-Technologie verarbeitet werden, reicht auch hier ein einfacher Formatwechsel.

Konzeption, beispielsweise durch die senkrecht stehenden Peristaltikpumpen, löste diese Thematik. Für das Einbringen der Anlage in den Aufstellraum musste die Anlage zudem geteilt und vor Ort wieder zusammengefügt werden. Die OPTIMA VFVM wird bei Jubilant in Reinraumklasse B betrieben. Die Anlage verfügt über einen Active Open RABS mit Laminar-Flow-Einheiten über dem Füllbereich sowie zusätzlichen Laminar-Flow-Einheiten außerhalb des Maschinenschutzes, vom Türöffnungsbereich bis hin zu den Aufstellraumwänden. In der Summe sind hier neun Laminar-Flow-Module aktiv.

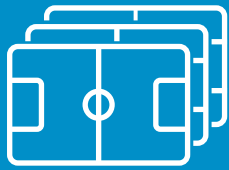
### Klappt auch bei knappem Platzangebot

Im Projektverlauf konnte das Projektteam von Jubilant Pharma – trotz Corona-Zeiten – zu den wichtigen Terminen wie der Mock-Up-Studie, dem Design Review und der Maschinenabnahme (FAT) vor Ort in Schwäbisch Hall sein. Bereits im Oktober 2021 hat die Anlage die Abnahme beim Kunden (SAT) in Kanada bei Jubilant absolviert, um dann nach der Qualifizierung die ersten Projekte für pharmazeutische Unternehmen aus der Augenheilkunde durchführen zu können. ●

100 YEARS  
of FUTURE



# OPTIMA



**1** Turnkey-Partner  
für Fill & Finish, Containment  
und Gefriertrocknung

> **18.000**

**Quadratmeter Montagefläche**  
in Schwäbisch Hall  
seit 2022 (≈ drei Fußballfelder)



> **2.800**

**Mitarbeitende**  
weltweit

**1**

**Neuer Service Hub**  
in Raleigh (NC), USA

**Raleigh**

**20**

**Standorte**  
weltweit  
**Zentrale**  
in Schwäbisch Hall (D)

> **400**



**Service-Experten**  
weltweit