

O-COM

DAS OPTIMA MAGAZIN

**SYSTEM-
LÖSUNGEN**

FÜR ZELL- UND
GENTHERAPEUTIKA

REGENERATIVE THERAPIEN

AM PULS DER ZUKUNFT

NEUE CHANCEN, NEUE DYNAMIKEN



Hans Bühler

Geschäftsführender Gesellschafter,
OPTIMA packaging group GmbH

Liebe Leser,

hinter uns liegen herausfordernde Wochen und Monate. Die Covid-19-Pandemie hat unser aller Leben verändert. Doch auch eine Krise birgt Chancen. Neue Dynamiken entstehen, etablierte Technologien gewinnen an Bedeutung. Besonders wichtig war und ist uns, Sie mit überzeugendem Service und Qualität zu unterstützen. Lösungsorientiert und wie immer partnerschaftlich.

In dieser Ausgabe der o-com lesen Sie, wie Optima gemeinsam mit Ihnen die Krise meistert. Synergien innerhalb unserer Unternehmensgruppe, Erfindergeist, Schaffenskraft und eine Menge Flexibilität waren und sind die Zutaten, um bestmöglich durch diese Zeit zu kommen. Außerdem erwarten Sie wieder spannende News, Anwenderberichte und Fachbeiträge zu unseren vier Top-Themen: Flexibility, Safety, Digitalization und Sustainability.

Viel Gesundheit und Kraft für die kommenden Herausforderungen wünscht

Ihr

Hans Bühler

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

OPTIMA life science GmbH
Steinbeisweg 20 | 74523 Schwäbisch Hall | Germany

Redaktion
Jan Deininger, Felix Henning, Dr. Ulla Reutner

V.i.S.d.P. Hans Bühler



26 Am Puls der Zukunft

Zell- und Gentherapeutika gelten als Hoffnungsträger der Medizin. Optima Pharma bietet nun eine ganzheitliche Systemlösung für die Herstellung und das Fill & Finish der neuartigen Arzneimittel an.



22 Gerüstet für den Kampf gegen Covid-19

Adimmune hat gemeinsam mit Optima Pharma den Kampf gegen Covid-19 aufgenommen. Mit einer neuen Turnkey-Hochgeschwindigkeits-Spritzenlinie ist das taiwanische Pharmaunternehmen bestens für die Abfüllung eines Covid-19-Impfstoffs vorbereitet.



40 Die drei Aspekte der Digitalisierung

Wie Sie von der Digitalisierung profitieren, haben wir in diesem Beitrag zusammengefasst. Es geht um weit mehr als Daten sammeln und vernetzen.

UNTERNEHMEN

6
Mit vereinten Kräften gegen Covid-19
Wie Optima gemeinsam mit Ihnen die Krise meistert

NEWS

10
Unsere Short News
Alles Wichtige aus der Optima Welt auf einen Blick

FLEXIBILITY

12
Gerüstet für den Kampf gegen Covid-19
Mit einer neuen Turnkey-Linie ist Adimmune bereit für die Impfstoff-Produktion

16
Die Pouch-Symbiose
Neue Maschine für Vierrandsiegelbeutel

20
PEN-gineering
Die neue OPTIMA FPA montiert Pen-Injektoren

22
Die Komplettlösung
Montagelinie für Blutentnahmeröhrchen

SAFETY

26
Am Puls der Zukunft
Neue Systemlösung für Zell- und Gentherapeutika

32
DECOpulse®: effizient und sicher
Die führende H₂O₂-Dekontamination für Isolatoren

36
PUPSIT: Filtertests für Europa
Was ist bei der Anlagen-Konzeption zu beachten?

DIGITALIZATION

40
Drei Aspekte der Digitalisierung
Sicherheit, Bediener-Support und Wartung

SUSTAINABILITY

44
Umweltschonender gefriertrocknen
Neue Herausforderungen durch klimafreundliche Kältemittel

Die Fertigstellung von Abfüll- und Verschleißanlagen für Impfstoffkandidaten wurde unter großem Einsatz aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter weiter beschleunigt. >



Maschinenlösungen wie die OPTIMA ImmuFill® wurden in der Krise besonders stark nachgefragt. Damit lassen sich Reagenzien für Diagnostik-Testkits abfüllen. >



MIT VEREINTEN KRÄFTEN GEGEN COVID-19

Die Covid-19-Pandemie stellt Unternehmen weltweit vor große Herausforderungen, so auch Optima. Doch jede Krise birgt bekanntlich auch Chancen. Neue Lösungsansätze für die Herausforderungen dieser Zeit wurden gefunden, bewährte Technologien angepasst, neue geschaffen. Digitale Technologien gewinnen weiter an Bedeutung.

Als die Pandemie Deutschland im März 2020 mit voller Wucht traf, haben wir bei Optima umgehend eine Vielzahl von Maßnahmen getroffen, um bestmöglich für unsere Kunden, Mitarbeiter und Partner da zu sein. Sofort wurde eine unternehmensinterne Taskforce gegründet, die die aktuellen Entwicklungen tagesaktuell beurteilt und entsprechende Maßnahmen abgeleitet hat. So wurden beispielsweise ein Informationsportal im Internet für unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eingerichtet und strikte Infektionsschutzmaßnahmen eingeleitet. Viele unserer Mitarbeiter waren und sind im Homeoffice tätig. Parallel haben wir unsere Kunden über die getroffenen Maßnahmen und die Aufrechterhaltung des Geschäftsbetriebs informiert. Optima Materials Management, die Montage und alle anderen Abteilungen arbeiteten an Lösungen, um die Situation bestmöglich auszugleichen und gravierende Verschiebungen zu vermeiden.

Globale Verfügbarkeit von Gütern gesichert

Nachdem ein neuer Arbeitsmodus für diese herausfordernde Situation gefunden und erste Krisenkommunikationsmaßnahmen eingeleitet waren, haben wir uns darauf fokussiert, Sie, unsere Kunden und Partner, in dieser besonderen Situation zu unterstützen: mit unserem Know-how, hochflexiblen Maschinenlösungen, virtuellen Maschinenabnahmen und digitalen Serviceleistungen. Die Corona-Krise führt zu starken Nachfrageverschiebungen. Der Bedarf an bestimmten Konsumgütern und Hygieneprodukten, Pharmazeutika und Medizintechnik hat exponentiell zugenommen. Wir haben frühzeitig auf diese Entwicklung reagiert und spezielle Maschinenlösungen angeboten, die sich flexibel auf die neuen Marktanforderungen anpassen lassen. Unternehmen aus der Kosmetik-

branche haben wir bei der Umstellung ihrer Produktion auf Desinfektionsmittel unterstützt. Auch Beatmungsgeräte sind knapp. Unsere hochflexible Maschinenlösung OPTIMA MPS trägt dazu bei, dieser Mangelsituation entgegenzuwirken und automatisiert die Herstellung von Luftfiltern, die in Beatmungsgeräten zum Einsatz kommen. Beim Nachweis des Coronavirus kommen verschiedene Diagnostikverfahren zum Einsatz, unter anderem PCR-Testkits. Für alle Diagnostik-Testkits bietet Optima entsprechende Abfüll- und Verschleißanlagen. Die OPTIMA VFVM und die OPTIMA SV/H Abfüll- und Verschleißmaschinen kommen bei der Abfüllung von Impfstoffkandidaten und Therapie-Medikamenten zum Einsatz.

Synergieeffekte ermöglichen neue Lösungen

In der Krise heißt es: zusammenhalten. Dieser Aspekt kam auch bei Optima besonders deutlich zum Tragen. Sowohl beim Kapazitätsausgleich unter den einzelnen Business Units als auch bei der Konzeption von Herstell- und Verpackungslösungen für Atemschutzmasken. Durch die Zusammenarbeit aller Geschäftsbereiche konnte Optima

innerhalb kürzester Zeit vollautomatische Herstellmaschinen unterschiedlicher Leistungsstufen für FFP-Atemschutzmasken anbieten. Bewährte Verpackungssysteme verschiedenster Leistungsbereiche ließen sich flexibel auf die Verpackung von Einwegschutzmasken adaptieren.

Digital ist Trumpf

Die Pandemie hat Optima darin bestärkt, den eingeschlagenen Weg hin zum digitalisierten Unternehmen weiter zielstrebig zu verfolgen. Die Eröffnung des Optima Digital Innovation Center und die Vorstellung unserer neuen



< SARS-CoV-2 lässt sich unter anderem mit PCR-Tests nachweisen. Für alle diagnostischen Tests bietet Optima entsprechende Abfüll- und Verschleißanlagen.



FÜR SIE ENTSCHIEDEND

- Optima hat die Produktion und die Versorgung mit Ersatzteilen in der Corona-Krise aufrechterhalten und erfolgreich Kapazitätsausgleiche durchgeführt.
- Die Lieferkette wurde bereits im Vorfeld der Pandemie mit strategischen Maßnahmen krisensicher gemacht.
- Bewährte Technologien wie virtuelle FATs, Smart Services und neue Kommunikationsformate wie Webinare gewannen weiter an Bedeutung.
- Die Synergieeffekte innerhalb der Unternehmensgruppe kamen in der Pandemie besonders zum Tragen.
- Für dringend benötigte Produkte wurden spezifische Maschinenlösungen besonders schnell geliefert oder auf die neuen Anforderungen hin adaptiert.



Das Barrier Technology Webinar war ein voller Erfolg und erwies sich als sinnvolle Ergänzung für Besuchermessen.

Smart Services (siehe o-com Sonderausgabe zur Interpack) bilden hierfür das Fundament. Ähnlich wie das Additive Innovation Center die 3D-Drucktechnologie in der Teilefertigung voranbringt, wird das Digital Innovation Center als Ideenschmiede und bei der Weiterentwicklung und Präsentation digitaler Lösungen eine wichtige zentrale Funktion innerhalb der Optima Unternehmensgruppe übernehmen. Neben der Präsentation von digitalen Technologien und Anwendungen rund um Augmented und Virtual Reality werden die Optima eigenen Smart Services dort vorgestellt. Im neuen Showroom wird die Digitalisierung für Kunden und Besucher greifbar. Auch Webinare für die Kunden werden künftig von dort durchgeführt – zum Beispiel das Barrier Technology Webinar.

Remote Assist unterstützt bei Prozessproblemen

Das Thema Remote Service ist aktuell von großer Bedeutung. Zu den Smart Services gehört unter anderem der Bereich „Smart Assistance“. Mit unserer digitalen Dienstleistung „Remote Assist“ sind unsere Experten fast hautnah dabei und unterstützen Sie auf allen mobilen Endgeräten beim Formatwechsel oder Prozessproblemen. Damit stellen wir sicher, dass Sie auch in dieser Situation optimale Serviceleistungen erhalten. Mit virtuellen Maschinenabnahmen sorgte Optima in der Krise dafür, dass Anlagen pünktlich ausgeliefert werden. So wurde die komplexeste virtuelle Maschinenabnahme in der Unternehmensgeschichte durchgeführt. Über 30 Mitarbeiter des Kunden aus den USA verfolgten täglich jeden

Schritt des virtuellen Factory Acceptance Tests. Neben einer pünktlichen Lieferung bringt diese Variante weitere Vorteile.

„So können bei bestimmten Themen weitere Experten des Kunden hinzugezogen werden, die nicht zum Abnahmeteam gehören“, berichtet Heiko Kühne, Vice President Cosmetics & Chemicals bei Optima Consumer. Auch Kernlieferanten wurden von Optima zugeschaltet, um Fragen des Kunden zu beantworten. Das sorgte für einen interdisziplinären Austausch und vertiefte die Partnerschaft. Außerdem erhält so auch Bedienpersonal, das üblicherweise nicht zur Abnahme anreist, einen detaillierten Einblick. Das ermöglicht eine kurze Inbetriebnahme und einen schnellen Produktionsstart.

„Das bestätigt uns darin, dass unsere Entscheidung richtig war, bereits vor einiger Zeit virtuelle FATs in das Portfolio unsere Life-Cycle-Management-Programms OPTIMA Total Care aufzunehmen“, so Kühne. Dabei haben die Kunden die Wahl, in welchem Umfang die Abnahme virtuell begleitet werden soll – als Ergänzung oder vollumfänglich.

Lieferkette gesichert

Die Lieferketten vieler Unternehmen sind im Zuge der Corona-Krise stark unter Druck geraten. Mit dem neuen Logistikzentrum und besonderen strategischen Maßnahmen haben wir die Verfügbarkeit unserer Maschinenlösungen und Dienstleistungen gesichert. So zahlte es sich aus, dass kontinuierlich, auch vor der Pandemie, Risikoanalysen durchgeführt werden, um die Lieferketten zu sichern. Teile, für die ein großes Fachwissen



Mit der Eröffnung des Optima Digital Innovation Center bekräftigt das Unternehmen seine digitale Ausrichtung. Smart Services lassen sich dort hautnah erleben.

notwendig ist, werden innerhalb der Optima Gruppe bezogen oder von der breit aufgestellten Eigenfertigung hergestellt. Rund 150 qualifizierte Mitarbeiter und ein hochmoderner Maschinenpark einschließlich 3D-Drucktechnologie stehen zur Verfügung.

Bereits vor der Krise die richtigen Weichen gestellt

Bereits lange vor der Pandemie wurde der Beschaffungsschwerpunkt auf Europa gelegt, was Optima nun zugutekam. Für Einzelquellenbeschaffungen, sogenannte Single-Source-Teile, wurden Alternativen aufgebaut. Die Identifizierung von sogenannten Langläuferteilen erfolgte in einer sehr gut abgestimmten Zusammenarbeit mit den Kollegen in den technischen Abteilungen der Business Units innerhalb der Unternehmensgruppe. „Ein eigens eingesetztes Taskforce-Management betreibt tägliches Monitoring und tauscht sich mit potenziellen Engpass-Lieferanten kontinuierlich aus“, berichtet Heiko Funk, Geschäftsführer der OPTIMA materials management



Virtuelle Factory Acceptance Tests gehören zum Angebot von OPTIMA Total Care. Die Optima Kunden entscheiden dabei, in welchem Umfang sie diese in Anspruch nehmen möchten.

GmbH. Für kritische Artikel wurde ein entsprechender Lagerbestand aufgebaut. Um die Handlungsfähigkeit zu gewährleisten, arbeiteten die Mitarbeiter aus dem Einkauf weitgehend mobil. Die operativen Bereiche in der Logistik und Qualitätssicherung arbeiteten in getrennten Schichtteams gemäß den geltenden Hygienevorschriften.

Gesellschaftliche Verantwortung

Um einen Beitrag zur Bewältigung der Krise zu leisten, unterstützte Optima das Unternehmen Wrapping Solutions aus Rosengarten bei Schwäbisch Hall bei der Produktion von Mund-Nasen-Schutzmasken mit manuellen Faltvorrichtungen und berät Wrapping Solutions und weitere Unternehmen bei der Entwicklung von Automatisierungslösungen. Unter großem Einsatz aller Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter wurde die Fertigstellung von Maschinenlösungen für dringend benötigte Produkte wie beispielsweise Impfstoffkandidaten weiter beschleunigt. Grund dafür ist der Leitgedanke, dem sich Optima verpflichtet fühlt: We care for people. ●



MEHR ZUM THEMA

www.optima-packaging.com/fightcovid-19

NEWS



Nachhaltigkeit als Schwerpunktthema

Mit Gründung der Abteilung „Sustainable Solutions“ verleiht Optima seiner neuen Strategie Ausdruck. Das Unternehmen fokussiert sich gezielt auf die Themen Flexibilität, Sicherheit, Digitalisierung und Nachhaltigkeit. Denn immer mehr Verbraucher legen Wert auf möglichst umweltschonende Verpackungen. Keine triviale Aufgabe: Erstens ist nicht alles umweltgerecht, was den äußeren Anschein hat. Zweitens bringen die wirklich umweltgerechten Verpackungen oftmals neue technologische Herausforderungen mit sich. Auf „ehrliche Verpackungen“ legen Ulrich Burkart (links) und Dominik Bröllochs daher besonderen Wert. Sie leiten die neu geschaffene Abteilung „Sustainable Solutions“ und sind intern und extern, einschließlich Forschungsinstituten, bestens vernetzt. Erste markante Erfolge: Eine Verpackungsanlage für Toilettenpapierrollen für Fripa, die sehr hochwertige Verpackungen produziert, welche ausschließlich aus unbeschichtetem Papier bestehen. Außerdem ein Verpackungssystem „GreenLution“ für Portionspackungen aus Monomaterial, die sich vollständig recyceln lassen. Dieses wurde mit den Kooperationspartnern Wipf und Säntis Packaging auf den Weg gebracht.

Abfüllanlage für Covid-19-Impfstoff

Für die kommerzielle Abfüllung eines Covid-19-Impfstoffkandidaten liefert Optima eine Hochgeschwindigkeits-Abfüllanlage für Vials. Diese geht an den Biologika-Standort des US-amerikanischen Unternehmens Catalent in Bloomington (Indiana). „Wir freuen uns sehr, dass wir einen Beitrag zur Bewältigung der Coronavirus-Pandemie leisten und Catalent bei der Erhöhung seiner Produktionskapazitäten unterstützen können“, sagt Gerhard Brey, Chairman der Optima Pharma Division.

› Eine Hochleistungs-Abfüllanlage wie diese wird derzeit für Catalent angepasst.



 **1,9 Mio. €**

soll die Einmalbehandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) mit der Gentherapie Zolgensma kosten, zumindest im ersten Jahr nach Markteintritt. Danach wird ein Preis zwischen dem Hersteller und dem GKV-Spitzenverband ausgehandelt. Das Arzneimittel, das von der Novartis-Tochter Avexis entwickelt wurde, erhielt im Mai 2020 eine bedingte EU-Zulassung. In Europa werden jedes Jahr ungefähr 550 bis 600 Säuglinge mit dieser seltenen neuromuskulären Erkrankung geboren. Sie wird durch das Fehlen eines Gens verursacht. Im Rahmen von flexiblen Preismodellen hat Avexis angeboten, den Krankenkassen die Kosten für die Therapie zurückzuzahlen, wenn sie nicht anschlägt.



Jan Glass neuer CFO der Unternehmensgruppe

Am 01. Mai 2020 hat Jan Glass die Nachfolge von Dr. Jürgen Kuske als Chief Financial Officer der Optima Unternehmensgruppe angetreten. Er übernimmt gemeinsam mit Hans Bühler, dem geschäftsführenden Gesellschafter, die Leitung der zentralen Abteilungen. Bereits seit 2016 ist der Wirtschaftsingenieur in verschiedenen Managementfunktionen für Optima tätig. Zuletzt war Jan Glass für die OPTIMA life science GmbH verantwortlich, um sich jetzt der neuen, übergreifenden Aufgabe zu widmen.



Vfa fordert Rückenwind aus der Politik

In einem Positionspapier hat der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller (vfa) formuliert, wie sich seines Erachtens zukunftsfähige Arzneimittelforschung und -produktion in Deutschland vorantreiben lassen. Er fordert unter anderem, die Lieferketten robust zu halten und Verwaltungsprozesse zu vereinfachen sowie Forschungsnetzwerke und Digitalisierung zu fördern. Zudem verweist der Verband auf die volkswirtschaftlichen und gesundheitlichen Konsequenzen einer unkontrollierbaren Pandemie. Im Vergleich dazu seien die Kosten einer Pandemieprävention verschwindend gering. Der Staat müsse „die Erforschung und Entwicklung von Impfstoffen gezielt unterstützen“, so das Positionspapier weiter. Ansätze zur Erhöhung der Impfquoten, wie beispielsweise intelligente Erinnerungssysteme, seien unabdingbar. Außerdem spricht sich der vfa vehement gegen die Einschränkungen von IP-Rechten (IP: Intellectual Property) und den Schutz von Patenten aus, die dazu führen könnten, dass sich die Arzneimittelversorgung weltweit verschlechtern würde.



FÜR SIE ENTSCHIEDEND

- Adimmune in Taiwan forscht an einem Impfstoff gegen Covid-19. Die klinische Phase sollte nach Plan im August beginnen.
- Eine Highspeed-Anlage von Optima ist auf die Verarbeitung von Impfstoffen in Fertigspritzen ausgelegt. Diese verfügt über Isolator-Technologie von Metall+Plastic.
- Features wie eine spezifische In-Prozess-Kontrolle, eine integrierte Spritzeninspektionsmaschine, ein Handschuhprüfgerät sowie ein CIP-/SIP-System sind Teil des Projekts.
- Mittels des technisch-wissenschaftlichen Verfahrens CSPE, in dem u. a. Methoden des Digital Engineering zum Einsatz kommen, wurden an der Anlage technische Vorteile realisiert. Während des Lockdowns erleichterte das Verfahren den virtuellen FAT ganz wesentlich.
- Das Unternehmen Adimmune ist zudem Lizenzhersteller global agierender Pharmakonzerne und führender nationaler Produzent von Impfstoffen.



Im CSPE-Center von Optima Pharma wurde die Anlage mit Isolator aufgebaut und getestet, gefolgt von einem virtuellen FAT.

Staustricke: Erkennt die In-Prozess-Kontrolle Abweichungen in der Füllgenauigkeit, ist der Ausschuss auf ein Minimum reduziert.

GERÜSTET FÜR DEN KAMPF GEGEN COVID-19

Die Pandemie fordert Innovationen und Schnelligkeit genauso wie Sicherheit und Engagement auf allen Ebenen. Eine neue Turnkey-Hochgeschwindigkeits-Spritzenlinie mit Isolator kann möglicherweise einen Beitrag leisten. Diese installiert Optima bei Adimmune in Taiwan.

Adimmune ist ein in Asien führender Lizenzhersteller von Human-Impfstoffen globaler Pharmakonzerne. Mit US-amerikanischen und europäischen Zertifizierungen ausgestattet, produziert das Unternehmen nach höchsten Qualitätsstandards. Zudem ist Adimmune in der Entwicklung eigener Impfstoffe sehr erfolgreich. Nicht wenige davon sind in Taiwan unangefochtene Marktführer und erzielen auch jenseits der Landesgrenzen erhebliche Marktanteile. Heparin sowie die Forschung an zellkulturbasierten Impfstoffen sind weitere zentrale Aktivitäten des börsennotierten, 1965 gegründeten Unternehmens. Im Frühjahr 2020 ließ eine Ankündigung Adimmunes aufhorchen, man werde im August 2020 sehr wahrscheinlich die klinische Phase zur Erprobung eines Impfwirkstoffs gegen Covid-19 beginnen.

Beginn einer erfolgreichen Partnerschaft

Noch Monate vor dem Ausbruch der Pandemie entschied sich Adimmune, die vorhandenen Fertigungskapazitäten mit einer Optima Turnkey-Anlage für Spritzen zu erweitern.

Diese Anlage ist die erste Highspeed-Linie für Spritzen in Taiwan, bei der Isolorteknik zum Einsatz kommt. Sofern der Impfstoff gegen Covid-19 eine Zulassung erhalten wird, wird dieser sehr wahrscheinlich mit der neuen Optima Anlage in Fertigspritzen dosiert. Die Highspeed-Anlage ist auf die im Impfstoffbereich typischen Spritzenformate 1 ml long und 1-3 ml ausgelegt. Der vollautomatisierte Verarbeitungsprozess der Anlage beginnt mit dem Entpacken der Spritzen: Ein OPTIMA DBA-5 Beutelauspacker entfernt die Umverpackung, ein OPTIMA TRR Roboter zieht die Tyvek-Schutzfolie sowie die zusätzliche Abdeckung ab. Nach dem Überführen eines Nests in die Bearbeitungsposition der OPTIMA H6-10 Füll- und Verschleißmaschine wird zehnstellig Reihe für Reihe in die Spritzen dosiert. Rotationskolbenpumpen erledigen dies mit großer Präzision. Im Anschluss erfolgt das zehnstellige Stopfensetzen. Die Linien-Leistung liegt bei bis zu 36.000 Spritzen pro Stunde. Um die maximale Flexibilität im Hinblick auf die Verarbeitung besonders empfindlicher Arzneimittel zu erzielen, hat Optima die Option eines Peristaltik-Füllsystems, das über ein Trolley in die Anlage integriert werden kann, in die Konstruktion einbezogen. Ein auf lange Sicht entscheidendes

Adimmune ist der größte Impfstoffhersteller in Taiwan. Mit FDA- und EMA-Zertifizierungen produziert das Unternehmen zudem unter Lizenz globaler Pharma-Konzerne.



Nach dem Abziehen der Tyvek-Folie und dem Entfernen einer Abdeckung werden die Spritzen in Bearbeitungsposition gebracht.

Hohe Ausbringung von bis zu 36.000 Fertigspritzen pro Stunde: Dafür sorgen Rotationskolbenpumpen, die zehnstellig dosieren. Zusätzlich kann Adimmune ein Peristaltikpumpen-System in Betrieb nehmen.

Kameras und Beleuchtung sind Teil einer umfassenden Ausrüstung, die es für einen virtuellen FAT bedarf. Im Hintergrund arbeitete ein großes Team an den Vorbereitungen.

Merkmal, da Adimmune auch im Bereich empfindlicher biologischer Wirkstoffe forscht. Zudem profitiert Adimmune von einer spezifischen In-Prozess-Kontrolle, um für eine höchstmögliche Füllgenauigkeit zu sorgen.

Minimierter Produktverlust, maximierte Produktsicherheit

Der gesamte Füll- und Verschleißbereich ist Isolator-geschützt. Zum Einsatz kommt die führende Isolator-technik von Metall+Plastic, der hierauf spezialisierten Optima Tochtergesellschaft. Bei der Entscheidung für die Isolator-technik war für Adimmune insbesondere der Sicherheits-gedanke entscheidend. Amerikanische und europäische Behörden favorisieren die Isolator-technologie klar. Als Lizenzhersteller globaler Pharmakonzerne ist dies für Adimmune ein weiteres entscheidendes Argument. Ein Vorteil der Metall+Plastic Isolator-technologie ist zudem die spezielle HVAC-Einheit. Diese überzeugt mit einer vereinfachten Installation und hervorragender Zugänglichkeit für den Service. Schnelle und sichere Format- und Produktwechsel sind ein weiteres entscheidendes Kriterium für Adimmune. In erster Linie sind es die Zykluszeiten des Isolators, die darüber bestimmen. Für den Zeitvorteil sind insbesondere die spezielle Verdampfungstechnologie für das H₂O₂ sowie die katalytische Belüftung, eine weitere spezifische Entwicklung von Metall+Plastic, verantwortlich.

Während der Konstruktion wurden weitere wichtige Voraussetzungen für hocheffiziente Dekontaminationszyklen geschaffen. Im Rahmen des Digital Engineering (beispielsweise Computersimulationen), das Optima und Metall+Plastic als Teil des umfassenden technisch-wissenschaftlichen Ansatzes CSPE (Comprehensive Scientific Process Engineering) durchführten, wurde die gleichmäßige Verteilung des verdampften H₂O₂ berechnet und visuell dargestellt. Insbesondere die Positionen der direkten H₂O₂-Einspritzdüsen wurden damit optimiert.

Das Turnkey-Konzept spielt dabei nochmals eine wichtige Rolle. Denn jede Isolator-geometrie ist individuell und die vielen komplexen Einbauten nehmen wesentlichen Einfluss auf den H₂O₂-Strömungsverlauf. Erste Strömungssimulationen unterstützen bereits in der frühen Phase und zeigen schon frühzeitig potenzielle Schwachstellen auf.

Volles Commitment zu umfassender Qualität

Bemerkenswert ist, dass Adimmune in Formatsätze für jeden einzelnen Lizenzpartner investiert hat. So erhält jeder Auftraggeber seine Arzneimittel mit einem „eigenen“ Formatsatz produziert – unabhängig davon, ob sich die Formate der Auftraggeber überschneiden oder nicht. Eine zusätzliche Spritzen-Inspektionsmaschine, die inline installiert wird, sowie die geordneten Handschuhprüfgeräte unterstreichen das hohe Qualitätsverständnis. Unter

diesem Gesichtspunkt hat sich das Unternehmen außerdem für ein Clean-in-Place-/Sterilize-in-Place-System (CIP/SIP) entschieden, das die produktberührenden Teile an Ort und Stelle reinigt und sterilisiert.

Im Projektverlauf, in den die taiwanische Optima Vertretung E2Joy Corporation eingebunden war, fanden wöchentliche Meetings beim Kunden statt. In dieser Zeit hat sich ein enges Zusammenspiel aller Beteiligten und ein Vertrauensverhältnis entwickelt. Als dann die Zeit der Pandemie begann, waren diese Partnerschaft und der Teamspirit besonders wertvoll, um das Projekt mittels digitalen Kommunikationsmitteln uneingeschränkt weiterführen zu können.

Unter den Pandemiebedingungen sollte sich das CSPE-Verfahren ein weiteres Mal bezahlt machen. Im neuen CSPE-Center am Stammsitz von Optima in Schwäbisch Hall bestehen die räumlichen Voraussetzungen für eine gemeinsame Abnahme der Füll- und Verschleißmaschine mit aufgebautem Isolator. Außergewöhnlich, und doch soweit „Business as usual“ für Kunden, die bei Optima ein Turnkey-Projekt ordern. Als nun aufgrund des Pandemie-Lockdowns die Frage aufkam, wie sich – um möglichst wenig Zeit zu verlieren – ein Factory Acceptance Test (FAT) ohne Anwesenheit des Kunden realisieren ließe, war mit dem CSPE-Center der Weg zum virtuellen FAT wesentlich vereinfacht.

Mit CSPE zum virtuellen FAT

Denn hinter einem virtuellen FAT steckt enorm viel Aufwand: Hightech-Kameras, Streaming-Technologie, Kanäle, die eine Datenübertragung mit entsprechender Geschwindigkeit erlauben, Schnitt- und Tontechnik sowie ein eingespieltes Medienteam, das zusammen mit dem Projektteam dafür sorgt, dass der Kunde alle relevanten Informationen live erleben und nachvollziehen kann. All dies muss bei einem virtuellen FAT geplant, organisiert und über den identischen Zeitraum wie beim „normalen“ FAT geleistet werden. Da dieser Aufwand idealerweise nur einmal für die Gesamtanlage und nicht mehrfach für einzelne Anlagenteile anfallen sollte, erleichterte das CSPE-Center die Entscheidung dafür ganz erheblich.

Mit dem virtuellen FAT hat die Turnkey-Anlage unter nahezu realen Produktionsbedingungen ihre Leistungsfähigkeit bewiesen. Daraufhin konnte Ende Juli 2020 die Anlage bei Optima in Schwäbisch Hall abgebaut und an ihren Bestimmungsort in Taiwan verschickt werden. Ob sie dann zur Bewältigung der Pandemie eingesetzt werden kann? Die technischen Voraussetzungen dafür sind gegeben und auch Adimmune befindet sich auf einem mehr als vielversprechenden Weg. Laut der Taipei Times vom 16. Juli sollte die klinische Phase wie geplant im August starten. ●



Die neue OPTIMA 4SSadvanced für Vierrandsiegelbeutel: Sie vereint höhere Leistung und höhere Flexibilität.

DIE POUCH-SYMBIOSE

Innovation für Vierrandsiegelbeutel: Die neue OPTIMA 4SSadvanced bietet eine Fülle an Verbesserungen und grundlegenden Neuerungen für das Verpacken von medizinischen Produkten.

Wundauflagen, postoperative Wundauflagen, Advanced-Wound-Care-Produkte und auch Salbenkompressen sind das angestammte Terrain der komplett neu konzipierten OPTIMA 4SSadvanced. Die Verpackungsmaschine bildet die optimale Ergänzung zu den Web-Converting-Linien von Optima Life Science. Herstellen und Verpacken lassen sich damit inline kombinieren.

Hohe Leistung oder hohe Flexibilität? Oftmals decken Maschinenkonzepte nur eine der beiden Eigenschaften ab. Bei der neuen OPTIMA 4SSadvanced ist es gelungen, beide Aspekte miteinander zu vereinen und auf ein besonders hohes Niveau zu bringen. Neu verfügen die Längssiegeltools nun über einen separaten Zahnradantrieb, was eine höhere Folienverarbeitungsgeschwindigkeit von bis

zu 70 Meter pro Minute erlaubt. Drei statt wie bisher zwei Cross-Siegeltools pro Quersiegelstation fördern zusätzlich die Dynamik.

Optimierte und schnelle Formatwechsel

Da typische Anwender aus der Medizintechnik täglich oftmals einen oder mehrere Formatwechsel durchführen, wurde auf dafür relevante Eigenschaften großen Wert gelegt. An der OPTIMA 4SSadvanced wurden die Formatwechselzeiten optimiert und der gesamte Umstellprozess stark vereinfacht. Ein Teil der Formatumstellarbeiten

geschieht automatisch, ausgelöst per „Knopfdruck“ am HMI. Was nicht automatisch, sondern über manuelle Tätigkeiten durchgeführt wird, wird systematisch unterstützt und abgesichert.

In unmittelbarer Nähe von Maschinenfunktionen, die beim Formatwechsel den Bedienerinsatz erfordern, wurden dazu kleine Bildschirme installiert. Diese zeigen neue Soll-Werte an, die vom HMI vorgegeben werden. Nur wenn alle Werte an der Anlage korrekt eingestellt sind und die Aktionen durch den Bediener quittiert wurden, lässt sich die Maschine wieder in Betrieb nehmen. Bei den manuellen Einstellungen handelt es sich beispielsweise um den Abstand der Siegelräder für die Beutelbreite, Anschläge bei Abrollungen oder auch Siegel-Druckereinstellungen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei häufigen Formatwechseln sind die Kosten für Formateile, die mit dem Maschinenkonzept der OPTIMA 4SSadvanced entfallen. Gleichzeitig konnte der Formatbereich mit dem neuen Konzept erweitert werden. Die maximale Breite der Verpackungsmittelbahn weist nun bis zu 420 mm auf, was einer maximalen Siegelbreite von 400 mm entspricht. Somit können nun auch 350 mm lange Post-OP-Pflaster auf dieser Maschine verpackt werden.

Alle Parameter-Änderungen sind jederzeit nachvollziehbar. Benutzer melden sich mit ihrem Namen, einem RFID-Chip oder ihrem Firmenausweis an der Anlage an. Bei Bedarf können detaillierte Reports ausgedruckt werden, die auch einen Audittrail enthalten.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Die neue Vierrandsiegelbeutelmaschine OPTIMA 4SSadvanced verpackt viele medizinische Produkte wie z. B. Wundauflagen, postoperative Wundauflagen sowie Advanced-Wound-Care-Produkte und Salbenkompressen.
- Die Formatflexibilität ist sehr groß, die Verarbeitungsgeschwindigkeit sehr hoch (bis zu 70 Meter / Minute). Kosten für Formateile entfallen mit dem Maschinenkonzept.
- Formatwechselarbeiten sind überwiegend automatisiert. Verbleibende manuelle Tätigkeiten werden sinnvoll unterstützt und abgesichert.
- Neuer Maschinenaufbau mit vertikaler Maschinenplatte: Vereinfachte flexible Anordnung von ergänzenden Maschinenfunktionen sowie optimierte Linienintegration mit Web-Converting-Anlagen von Optima Life Science. Eine Inline-Sekundärverpackung ist zudem realisierbar.



^ Siegelstation: Die Vierrandsiegelbeutel werden in einem kontinuierlichen Prozess versiegelt.



^ Siegeln und Schneiden



> Kleine Monitore geben Einstellwerte vor, die manuell eingerichtet und bestätigt werden müssen. Zuvor erfolgt die Rezeptauswahl am HMI.

Im direkten Vergleich zum Vorgängermodell fällt die neue Konstruktion auf. Die Maschinenfunktionen sind nun nicht mehr auf einer horizontalen Maschinenplatte installiert, sondern auf einer vertikal stehenden „Backplate“. Mit dem sogenannten Backplate-Design lassen sich Kundenwünsche wesentlich einfacher als bisher umsetzen. Das könnten beispielsweise funktionale Erweiterungen wie Drucker, Kameras oder Bahnkantensteuerungen sein, die nun mit verringertem Aufwand platziert werden können.

„Backplate-Design“ – in die Vertikale gedreht

Gleichzeitig ist die Antriebsseite – die Rückseite der Backplate – sehr gut zugänglich. Auch bei der Linienintegration mit den Web-Converting-Anlagen von Optima Life Science ergeben sich mit dem neuen Aufbau entscheidende Vorteile. Diese sind nach demselben Prinzip und mit identischer Verarbeitungsrichtung konzipiert, sodass alle Linienteile perfekt miteinander harmonieren. Mit der Integration des Schaltschranks in den Maschinenrahmen wurde zudem wertvoller Platz eingespart. Erste Maschinen sind bereits bei Kunden im Einsatz. In Neuseeland, in Finnland und in Deutschland bewährt sich das neue Maschinenkonzept – mit hervorragendem Kundenfeedback. ●



MEHR ZUM THEMA

Als Vierrandsiegelbeutelmaschine stellt die OPTIMA 4SSadvanced aus Folie oder Papier flache Beutel her. Die maximale Bahnbreite ist 420 mm, die Länge variabel. In einen Inline-Herstell- und Verpackungsprozess integriert, werden die medizinischen Produkte in einem bahnverarbeitenden Prozess zunächst hergestellt und mehrfach kontrolliert, dann direkt in Folie oder Papier versiegelt. Die Beutel werden nun geschnitten und vereinzelt. In die Linie kann zudem eine Sekundärverpackung, beispielsweise ein Kartonierer, integriert werden.



^ Die Sekundärverpackung – hier mit Kartonierer – lässt sich in den Inlineprozess integrieren.



^ Nach dem manuellen Einsetzen der Komponenten folgt der automatisierte Montageprozess. Das Maschinenkonzept ist auf eine nachträgliche Vollautomatisierung vorbereitet.

^ An der Rundtaktmaschine sind alle Verarbeitungsstationen integriert: Hier wird der Knopf des Dosiermechanismus in die Grundstellung zurückgedreht.

^ An dieser Station wird der Dosiermechanismus des Pens eingepresst.

^ Die Selbstmedikation mit Pen-Injektoren wird weiter an Bedeutung gewinnen. Der demografische Wandel gilt als ein wesentlicher Grund dafür.

PEN-GINEERING VON OPTIMA AUTOMATION

Sie ist besonders flexibel: Die neue Maschinenplattform OPTIMA FPA beherrscht sowohl das Montieren als auch das Verkleben und Verrasten von Komponenten medizinischer Pen-Injektoren. Auch die Leistung sowie die Prozesse, mit denen die Pen-Injektoren hergestellt werden, sind variabel.

Die Selbstmedikation mit Pen-Injektoren wird weiter an Bedeutung gewinnen. Die sich in vielen Gesellschaften ändernde Altersstruktur mit höherem Anteil an älteren Menschen gilt als ein wesentlicher Grund dafür. Pen-Injektoren bestehen aus mehreren Komponenten, die mit der OPTIMA FPA halb- oder vollautomatisch montiert werden. Gerade für den Einstieg in dieses Marktsegment eignet sich die halbautomatische Maschinenausführung, die sich sowohl in der Leistung als auch in den Funktionen anpassen lässt.

Variabel: Pen-Typ, Leistung und Prozesse

Ein zentrales und am Markt einzigartiges Merkmal innerhalb dieser kompakten Maschinenplattform ist das variable Montieren von Pen-Komponenten mittels Kleben oder

Verrasten. Je nach Pen-Typ ist die eine oder andere Funktion gefordert – die OPTIMA FPA ist mit den entsprechenden Verarbeitungsstationen jedoch auf beide vorbereitet und beherrscht diese ohne Formatwechsel. Die Maschine bietet zudem eine sogenannte Priming-Funktion. Damit hat der Patient als Anwender des Pens die Sicherheit, sich bereits mit der ersten Dosis automatisch eine korrekte Dosis des Arzneimittelwirkstoffs zu verabreichen und muss kein händisches Priming durchführen.

Als weiteres Novum verfügt die OPTIMA FPA über die Option eines Druckers in Kombination mit 360°-Labeling. Damit ist das Bedrucken und Etikettieren kundenspezifisch platzierbar. So kann beispielsweise das Etikett individuell platziert werden. Der Aufdruck wird über ein Kamerasystem mithilfe einer OCR-Software kontrolliert sowie der Pharmacode verifiziert. Mit weiteren In-Prozess-Kontrollen wie der Kraft-Wege-Messung und anderer Sensorik entspricht der gesamte Prozess höchsten Sicherheits- und

◀ Die Priming-Funktion sorgt für einen Ausgleich des gemessenen Abstands zwischen dem Stopfen in der Karpule und dem Flansch.

Qualitätsanforderungen (u. a. GAMP 5). Über das User-Management mit definierten Zugangsebenen sowie automatisierten Reports werden von der OPTIMA FPA weitere wichtige Regularien, wie die der FDA-Anforderungen 21 CFR Part 11, erfüllt. Inspektionskriterien und -toleranzen können dabei vom Maschinenbetreiber individuell festgelegt werden.

Umfassende Inspektionssysteme für hohe Produktqualität

Als Maschinenplattform angelegt, lässt sich die OPTIMA FPA auf Pen-Systeme unterschiedlicher Hersteller auslegen. Diese sind ähnlich aufgebaut, erfordern dennoch einzelne Anpassungen an der Maschine sowie über die Software der OPTIMA FPA.

Auf Basis der Maschinenplattform werden darüber hinaus kundenindividuelle Bedürfnisse umgesetzt. Dies kann verschiedene spezifische Funktionen beinhalten, die sich sofort oder nachträglich integrieren lassen. Insbesondere erhält der Maschinenbetreiber damit die Freiheit, einen zunächst halbautomatischen Prozess nachträglich zu einem vollautomatischen Prozess auszubauen. In der halbautomatischen Produktion werden die verschiedenen Komponenten manuell eingesetzt, die weitere Verarbeitung erfolgt vollautomatisch. Sollte eine Leistungssteigerung erforderlich werden, ist der Investitionsbedarf deutlich geringer als für eine komplett neue Maschine.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Für die flexible Verarbeitung unterschiedlicher Pen-Injektionssysteme: die OPTIMA FPA
- Eine halbautomatische Einsteigermaschine, die offen für Leistungssteigerungen und zusätzliche Funktionen bleibt, auch bei nachträglicher Ergänzung.
- Sicher in jeder Hinsicht: Inspektionssysteme für alle relevanten Verarbeitungsschritte, Nutzerberechtigungen und Reports.
- Geringer Platzbedarf dank des Rundtaktprinzips

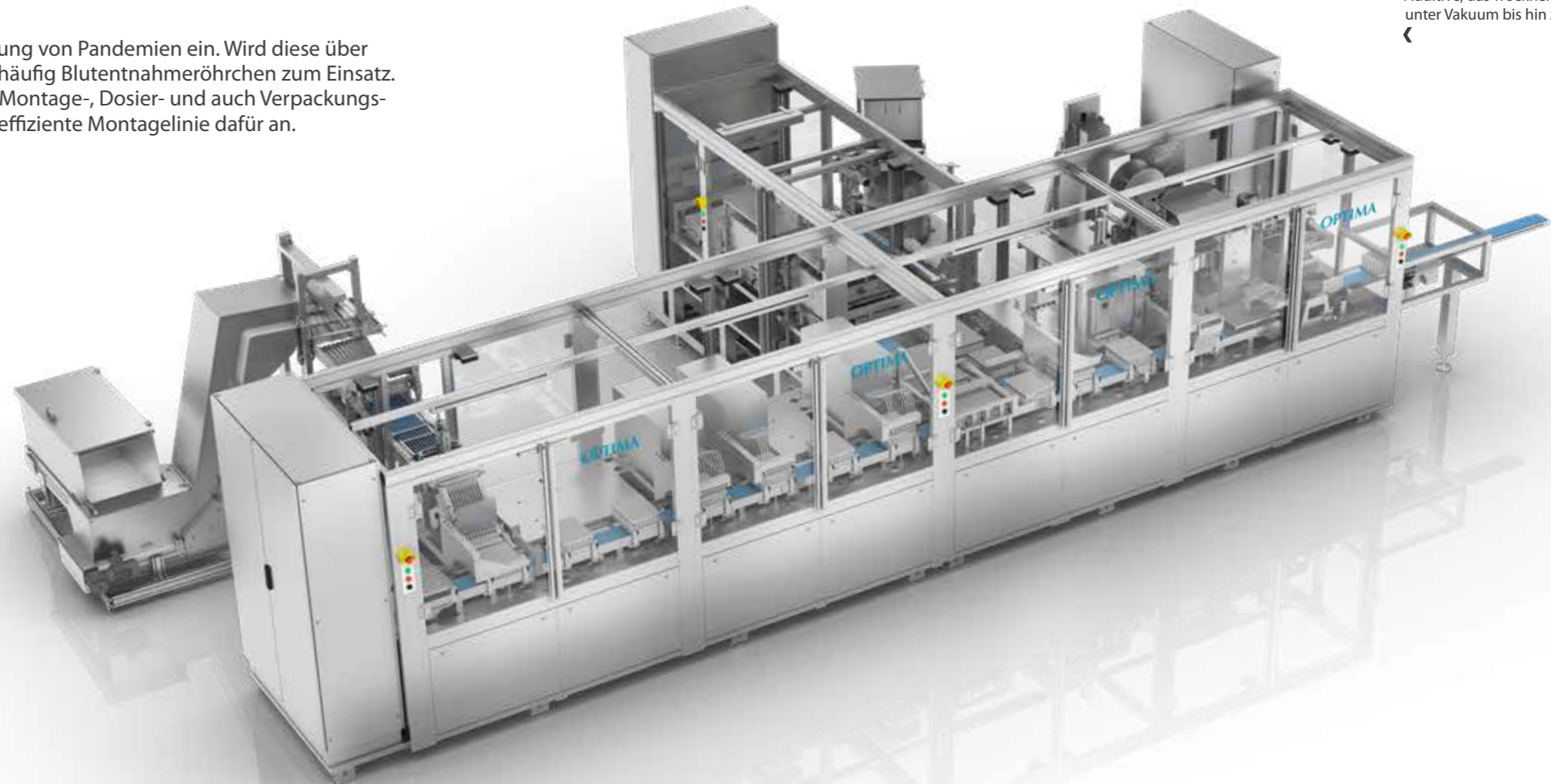
Viel Funktion auf wenig Fläche

Die OPTIMA FPA ist als Rundtaktmaschine konzipiert. Damit können die einzelnen Montageschritte äußerst platzsparend angeordnet werden und die erforderliche Maschinen-Grundfläche bleibt gering. Die Maschine erweist sich als eine perfekte Ergänzung zu den Füll- und Verschließmaschinen von Optima Pharma, mit denen die flüssigen Arzneimittel in die Karpulen dosiert werden. Die OPTIMA FPA kann zudem für die Inline-Übergabe an diverse Sekundärverpackungssysteme vorbereitet werden. ●

DIE KOMPLETTLÖSUNG

Die Diagnostik nimmt eine zentrale Stellung in der Eindämmung von Pandemien ein. Wird diese über Antikörper im Blut durchgeführt, kommen für die Entnahme häufig Blutentnahmeröhrchen zum Einsatz. Die Herstellung dieser Röhrchen erfordert zahlreiche präzise Montage-, Dosier- und auch Verpackungsschritte. Als Komplettlösung bietet Optima Automation eine effiziente Montagelinie dafür an.

Die Montagelinie OPTIMA BCT-200 für Blutentnahmeröhrchen beinhaltet zahlreiche Funktionen. Dazu zählen u. a. das Reinigen, die Keimreduzierung, verschiedene Dosierstationen für Additive, das Trocknen und Verschließen unter Vakuum bis hin zum Verpacken.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Eine Komplettlösung bildet alle Prozesse für die Montage, Additiv-Dosierung und Verpackung von Blutentnahmeröhrchen ab.
- Effizienter Prozess mit hoher Leistung: Spezifisch konstruierte Sortiertöpfe sowie die Kombination mit der Montagemaschine OPTIMA BCA-200 für die Verschlusskappen bieten dafür beste Voraussetzungen.
- Die Dosiertechnik ist entscheidend für präzise Diagnostik – im Dosierlabor von Optima Automation werden kundenspezifische Lösungen entwickelt.
- Zahlreiche Prozesskontrollen in der Linie sichern die hohe Qualität der Blutentnahmeröhrchen.



Mehrere Schritte in der Herstellung von Blutentnahmeröhrchen erfordern spezifisches Know-how. Dabei im Fokus: Erstens die hohe und sichere Produktqualität der Blutentnahmeröhrchen. Zweitens ein zuverlässiger und effizienter Bearbeitungsprozess.

Den Auftakt an der Montagelinie OPTIMA BCT-200 bilden Zuführsysteme und Sortiertöpfe, die aus eigener Entwicklung und Produktion stammen und speziell auf die Verarbeitung der Blutentnahmeröhrchen ausgelegt sind. Nach der Vereinzelung werden die Röhrchen in Werkstückträger eingesetzt. Um Partikel zu entfernen und einer statischen Aufladung vorzubeugen, werden die Röhrchen zunächst mit deionisierter Luft ausgeblasen. Mittels einer UV-C-LED-Bestrahlung werden im Anschluss potenziell vorhandene Keime reduziert.

Komplett integriert

In der OPTIMA BCT-200 folgen Dosierstationen für die Additive. Diese Zusatzstoffe müssen entsprechend den Anforderungen der Hersteller bzw. der labordiagnostischen Untersuchungen in definierter Menge zugegeben werden. Ganz unterschiedliche Konsistenzen sind typisch für diese Additive: Für Polymer-Gele steht ein spezielles System zur Verfügung, das blasenfrei und mit hoher Genauigkeit dosiert. Für Additive wie Silikapartikel, EDTA oder Lithium-Heparin, die in flüssiger Lösung durch einen Sprühvorgang verarbeitet werden, ist wiederum ein System mit Ultraschalldüsen erforderlich. Durch ein Rührwerk im Tank wird hier das Sedimentieren verhindert. Für optimale Ergebnisse ist zudem



Die Montagelinie OPTIMA BCT-200 stellt Blutentnahmeröhrchen her und verpackt diese. In die Röhrchen werden Additive dosiert, anschließend folgt das Verschließen unter Vakuum.



Das Trocknen der Additive in Blutentnahmeröhrchen. Auf Basis der OPTIMA BCT-200 setzt Optima Automation unterschiedlichste kundenspezifische Anforderungen an die Montage- und Verarbeitungsprozesse um.



Gleichmäßige Dosierung nach Sprühversuchen mit Additiven. Im Dosierlabor von Optima Automation werden die Voraussetzungen für beste Resultate geschaffen.



eine Feinjustierung der Dosierparameter möglich. Auch für Liquida wie Natriumcitrat oder Additive in Pulverform bietet die OPTIMA BCT-200 die passenden Dosiersysteme. Über Freistationen in der Maschine besteht zudem die Option, nachträglich weitere Dosierstationen zu integrieren.

Abhängig von den eingesetzten Additiven werden die Werkstückträger nun zu einer seitlich angeordneten Trocknungsstation geleitet – oder direkt zu den Nachfolgestationen transportiert. Bei den Trocknungsstationen handelt es sich um zwei nachgeschaltete Kammern mit einer Kapazität von je vier Werkstückträgern. Dieses System erlaubt es, die Linienleistung von bis zu 200 Blutentnahmeröhrchen pro Minute über die Trocknungsphase beizubehalten.

Im Anschluss werden die Blutentnahmeröhrchen unter Vakuum verschlossen. Dazu werden die in der OPTIMA BCA-200 vormontierten Kappen, bestehend aus Plastikkappe und Gummistopfen, aus einem Sortiertopf zugeführt und aufgesetzt. Das angelegte Vakuum ist Voraussetzung für die spätere einfache und exakte Blutentnahme beim Patienten und die verlässliche Blutanalyse.

Die als gut klassifizierten Blutentnahmeröhrchen erhalten daraufhin ein Etikett. In der Regel werden darauf Informationen wie das Ablaufdatum und die Batchnummer abgebildet. Um die Blutentnahmeröhrchen für den Transport zu schützen, entnehmen Sauggreifer diese aus den

Werkstückträgern und setzen sie in Styroportrays ein. Für den perfekten Transportschutz werden die Blutentnahmeröhrchen final mit Schrumpffolie verpackt und versiegelt.

Perfektes Zusammenspiel

Für einen hocheffizienten Prozess empfiehlt Optima Automation, die OPTIMA BCT-200 mit der OPTIMA BCA-200 zu kombinieren, welche die Verschlusskappen im Vorfeld in einem separaten Prozess montiert. Kontrollfunktionen gewährleisten, dass nur geprüfte Kappen weiterverarbeitet werden. Produktionsunterbrechungen und Schlechteile werden damit in allen weiteren Prozessen minimiert.

An der OPTIMA BCA-200 werden – wie an der OPTIMA BCT-200 – die Komponenten aus speziellen Sortiertöpfen von Optima Automation zugeführt und montiert. Diese Kappen können anschließend in den entsprechenden Zuführbunker an der OPTIMA BCT-200 gegeben werden, von wo aus sie über ein Förderband in den dortigen Sortiertopf gelangen.

Mit der OPTIMA BCT-200 und der OPTIMA BCA-200 steht somit ein hocheffizientes Maschinenduo bereit. Diese Komplettlösung von Optima Automation garantiert einen zuverlässigen und unterbrechungsfreien Betrieb der Maschinen. ●



MEHR ZUM THEMA

Dosierlabor für Additive – Präzision in der Diagnostik

Neben diversen Prozesskontrollen sind insbesondere auch die Dosiersysteme entscheidend, um nach höchsten Qualitätsmaßstäben produzieren zu können. Da sich die Additive von Hersteller zu Hersteller und von Anwendung zu Anwendung unterscheiden, hat Optima Automation ein eigenes Dosierlabor für kundenindividuelle Lösungen eingerichtet. Hier werden die Original-Additive auf den spezifischen Dosiersystemen der OPTIMA BCT-200 getestet, abgestimmt und bereits im Vorfeld die Dosierparameter für die Montagelinie ermittelt.

Auch aus diesen Optimierungen ergeben sich besonders stabile Produktionsprozesse. Zudem ist gewährleistet, dass sich die für die Additive vorgesehene Dosiermenge tatsächlich im Blutentnahmeröhrchen befindet und in der Anwendung das korrekte Mischungsverhältnis mit dem Blut entsteht. Selbst für komplexe Additiv-Anforderungen werden zusammen mit dem Kunden Lösungen für die Dosierung von Additiven in Flüssig-, Gel- oder Pulverform ermittelt.



AMPULS DER ZUKUNFT



13 Milliarden Euro wird das Marktvolumen von Zelltherapeutika im Jahr 2025 betragen, schätzt das Beratungsunternehmen Frost & Sullivan.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

Herstellung

- Geschlossene Produktionsplattform durch Einsatz von bewährter Isolator-Technologie
- Scale-out-Funktionalität durch standardisierte Schnittstellen zu externen Geräten, z. B. Inkubatoren und Bioreaktoren
- modularer Aufbau & Prozesssteuerung mit Möglichkeit der Erstellung von eigenen Prozessabfolgen
- hohe Prozesssicherheit durch Automatisierung

Fill & Finish

- Geschlossene Lösungen zum Abfüllen und Verschließen durch Einsatz von Isolator-Technologie
- Hohe Flexibilität durch Robotertechnologie
- Integrierte „Product Saving Features“ mit 100 %-In-Prozess-Kontrolle
- hohe Prozesssicherheit durch Automatisierung

Die regenerativen Therapien haben eine neue Ära der Medizin eingeläutet. Mit Zell- und Gentherapeutika lassen sich bisher unheilbare Krankheiten wirkungsvoll therapieren. Die Herstellung ist jedoch kostspielig und langwierig. Optima Pharma bietet eine ganzheitliche Systemlösung an, mit der Zelltherapeutika und virale Vektoren sicher verarbeitet werden können.

Zell- und Gentherapeutika gelten als Hoffnungsträger der Medizin und könnten die Therapie von schweren Erkrankungen revolutionieren. Dabei unterscheidet man einerseits *in-vivo-Gentherapeutika*, die gezielt Gendefekte reparieren können, beispielsweise virale Vektoren. Auf der anderen Seite gibt es Zelltherapeutika wie CAR-T-Zellen, die aus genmodifizierten Zellen bestehen und Krebserkrankungen heilen können. Erste CAR-T-Zellprodukte wie Kymriah® (Novartis) und Yescarta® (Kite / Gilead) und virale Vektorprodukte wie Zolgensma® (AveXis / Novartis) und Luxturna® (Spark Therapeutics / Roche) sind zugelassen und die Ergebnisse sind vielversprechend. Die Pipeline von Pharma- und Biotechfirmen ist reich gefüllt und aktuelle Marktforschungsdaten zeigen, dass in der Medizin eine neue Ära begonnen hat.



Bei der *in-vivo-Gentherapie* werden Patienten ein oder mehrere Gene in das Gewebe oder in Organe eingeschleust, um eine Erbkrankheit zu behandeln.



^ Zell- und Gentherapeutika gelten als Hoffnungsträger der Medizin und könnten die Therapie von schweren Erkrankungen revolutionieren.

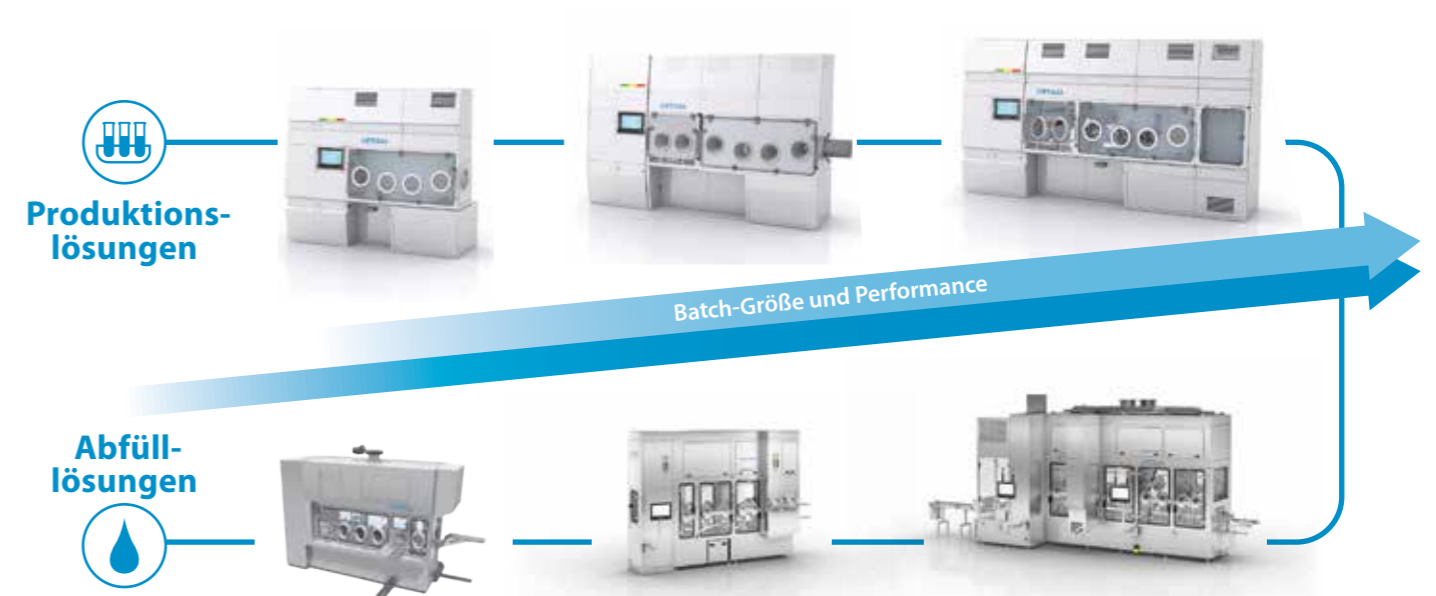
Jährliches Marktwachstum von 33 Prozent

Laut der Alliance for Regenerative Medicine, einem internationalen Multi-Stakeholder-Netzwerk mit mehr als 350 Mitgliedern, befanden sich Ende 2019 über 1.000 Zell- und Gentherapien in klinischen Tests, die meisten davon in Phase II. Die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA erwartet in den kommenden fünf Jahren jährlich die Zulassung von zehn bis 20 neuen regenerativen Therapien, zu denen auch Zell- und Gentherapien zählen. Dieser massive Anstieg an Neuzulassungen wird dazu führen, dass der Marktanteil von Zelltherapeutika in Höhe von 1,3 Mrd. Euro aus dem Jahr 2017 auf rund 13 Mrd. Euro bis 2025 steigen wird – mit einer jährlichen Wachstumsrate von 33 Prozent [Frost & Sullivan]. Dieses rasante Wachstum erfordert innovative Technologien, die eine industrielle kosteneffiziente Herstellung von kleinen bis mittleren Batchgrößen ermöglichen – Technologien, die heute noch nicht verfügbar sind.

Flexibel, kostensparend und sicher produzieren

Die Herstellung der wertvollen Medikamente ist derzeit noch sehr kostspielig und langwierig und findet größtenteils im Labormaßstab statt. „Uns haben zunehmend Anfragen hinsichtlich automatisierter Produktions- und Abfülllösungen erreicht“, berichtet Dr. Andrea Traube, die seit November 2018 den Bereich Market Development mit Schwerpunkt Systemlösungen für Zell- und Gentherapeutika leitet. Als erfahrener Lösungsanbieter für komplexeste Abfüllherausforderungen bringt Optima Pharma diese Expertise gewinnbringend auch bei der Konzeption von Produktionslösungen für regenerative Therapien ein.

Ganzheitliche Systemlösungen für Zell- und Gentherapien



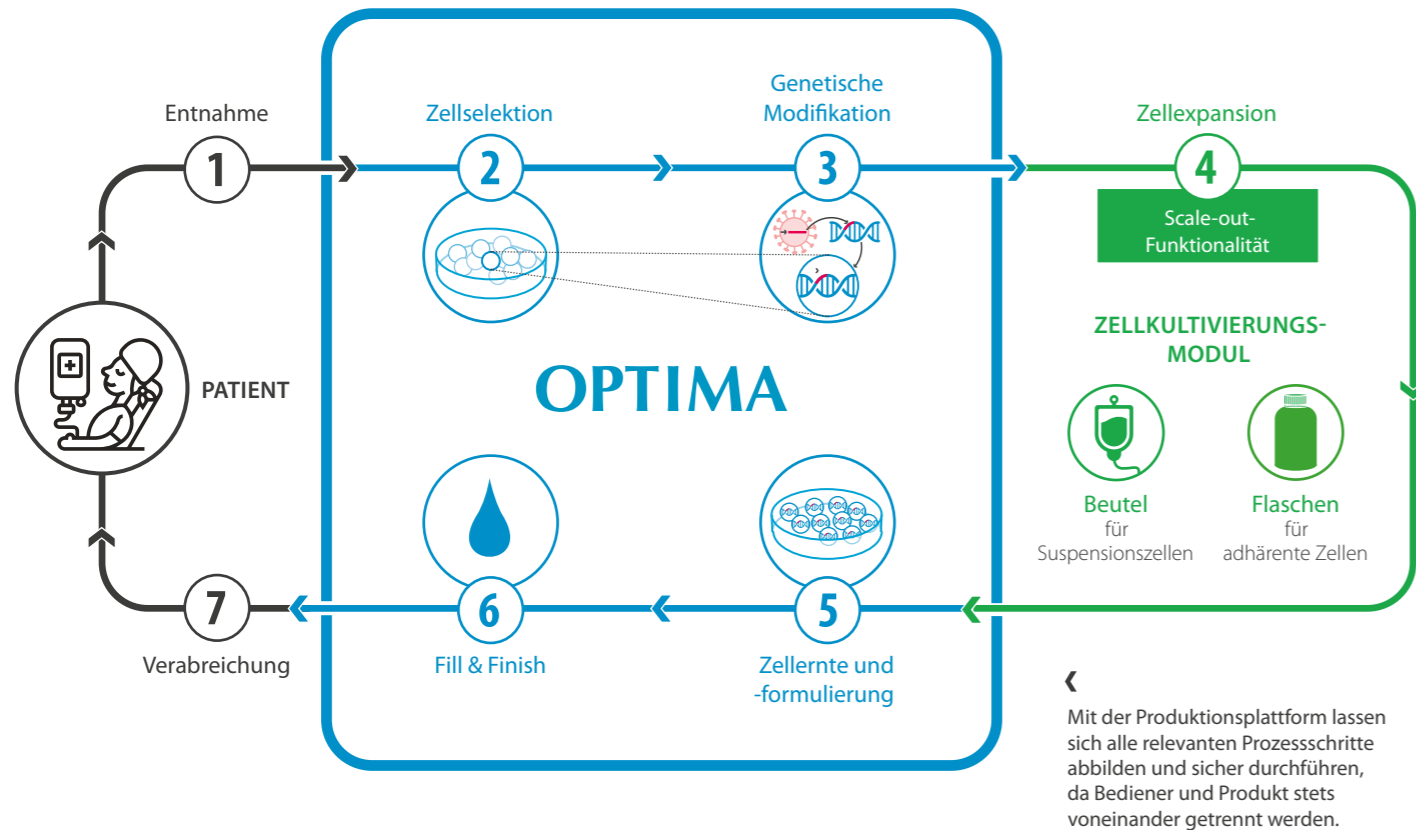
^ Optima Pharma als Partner für den gesamten Lebenszyklus eines Produkts, von der klinischen Entwicklung bis zur kommerziellen Produktion und Abfüllung.

Die Herstellung und finale Abfüllung von Zell- und Gentherapeutika findet derzeit überwiegend manuell und zum Teil individuell für jeden Patienten statt. Die notwendige Kostenreduktion bei gleichbleibender und reproduzierbarer Qualität in der Herstellung und Anwendung dieser Therapien kann nur durch eine Standardisierung, Digitalisierung und Automatisierung der Produktionsprozesse realisiert werden. Gemeinsam mit Pharmaunternehmen hat die erfahrene Expertin die notwendigen Anforderungen identifiziert, die eine industrielle Produktion dieser in der Herstellung sehr komplexen Therapeutika ermöglichen. „Für hochwertige und empfindliche Produkte wie Zell- und Gentherapeutika braucht es hochflexible Maschinenlösungen mit einer hohen Prozesssicherheit und einem kleinen Footprint“, erklärt Traube.

Herstellung in mehreren Prozessschritten

Die Herstellung von Zell- und Gentherapeutika erfolgt in zahlreichen einzelnen Prozessschritten. Diese beinhalten neben den Upstream-Prozessen wie beispielsweise der Zellsélection und Anreicherung beziehungsweise Vermehrung auch die Downstream-Prozesse wie die Aufreinigung und die finale Formulierung. Dazu gehört auch die Abfüllung in spezifische Vials, die **kryokonserviert** werden können. Zwei Produktklassen von großer Bedeutung heutzutage sind Zelltherapeutika und virale Vektoren. Zelltherapeutika, sowohl genmodifizierte (wie z. B. CAR-T Zellen) als auch nichtmodifizierte (wie z. B. mesenchymale Stammzellen), werden in kleinen Batchgrößen hergestellt. Dafür bietet Optima Pharma ganzheitliche Systemlösungen an, die die gesamte Prozesskette der Produktion bis zur finalen Abfüllung abdecken. Virale Vektorprodukte dagegen werden in größeren Batches hergestellt. Auch hierfür ist Optima Pharma mit einer breiten Palette an Abfüll- und Verschleißanlagen gut aufgestellt.

^ Unter Kryokonservierung versteht man das Aufbewahren von Zellen oder Gewebe durch Einfrieren in flüssigem Stickstoff.



◀ Die Produktionsplattform vereint bewährte Isolator-Technologie mit Flexibilität, Modularität, einer hohen Prozesssicherheit und Scale-out-Funktionalitäten.

Produktionsisolatoren mit individueller Prozessabfolge

Die geschlossene Produktionsplattform für die Herstellung von Zell- und Gentherapeutika basiert auf bewährter Isolator-Technologie und ist modular aufgebaut – ein entscheidender Aspekt. Das ermöglicht eine maximale Flexibilität hinsichtlich der Prozessabfolge und der Integration externer Geräte, wie zum Beispiel Inkubatoren. Im Vordergrund steht dabei der Erhalt der sogenannten Scale-out-Funktionalität, also der Multiplikation einzelner Prozessschritte, die speziell für autologe Zelltherapien eine parallele Produktion zahlreicher Batches ermöglicht.

Mit der Produktionsplattform lassen sich sowohl autologe als auch allogene Therapeutika, Suspensionszellen wie beispielsweise CAR-T-Zellen als auch adhäre Zellen wie mesenchymale Stammzellen herstellen. Von der Zellselektion über die Zellaktivierung, die genetische Modifikation, die Zellexpansion, die Zellernte und -formulierung bis hin zum Abfüllen in Beutel lassen sich alle relevanten Prozessschritte damit abbilden und sicher durchführen, da Bediener und Produkt stets voneinander getrennt werden.

Über den Grad der Automatisierung entscheidet der Kunde. Vom manuellen Isolator mit integrierter Zentrifuge bis zur vollautomatisierten Ausbaustufe sind alle Varianten möglich. Damit werden die Bedürfnisse von Kliniken, Forschungsinstituten, pharmazeutischen Lohnherstellern, Laboren, Start-up-Unternehmen und großen Pharmaproduzenten gleichermaßen individuell abgedeckt. Und die Prozesse sind standardisiert, sicher, reproduzierbar und effizient.

› Bei der autologen Zelltherapie werden einem Patienten Zellen entnommen und wieder verabreicht. Bei der allogenen Therapie erhalten ein oder mehrere Patienten die Zellen gesunder Menschen.

Sichere Abfüllung mit 100 %-In-Prozess-Kontrollen

Auch für das Fill & Finish der Therapeutika bietet Optima Pharma ein entsprechendes Portfolio an spezifischen Maschinenlösungen. „Dabei richtet sich das Maschinenkonzept in erster Linie an dem zu verarbeitenden Produkt des Kunden aus“, so Traube. Durch das Produkt ist das zu verarbeitende Vial beziehungsweise Gebinde definiert. Hierbei wurden besonders die Anforderungen in der Verarbeitung spezifischer Vials für die Kryokonservierung berücksichtigt. Da die Produkte sehr teuer sind, ist es von großer Bedeutung, den Produktverlust auf ein Minimum zu reduzieren. Eine Vielzahl von integrierten Technologien, sogenannte „Product Saving Features“, stellen eine hohe Produktausbeute und maximale Kosteneffizienz sicher. Dazu zählen verschiedene Redosing-, Restoppering- und Recapping-Funktionen sowie eine 100 %-In-Prozess-Kontrolle. Der Einsatz von Robotertechnik ermöglicht eine hohe Flexibilität und Anwender profitieren von einem integrierten Handschuhprüfsystem. Für eine schnelle und sichere Dekontamination bei gleichzeitiger Einsparung von H₂O₂ sorgt das preisgekrönte Dekontaminationssystem DECOpulse®.

Mit dem vorgestellten Produktportfolio und dem umfassenden Prozessverständnis ist Optima Pharma ab sofort Technologiepartner für die gesamte Prozesskette im Bereich der Herstellung und Abfüllung von Zell- und Gentherapeutika. „Wir stellen uns der Herausforderung, unsere Kunden in einem hochkomplexen, sich dynamisch entwickelnden Marktumfeld mit passenden Maschinenlösungen zu unterstützen. Durch unsere hochflexible Arbeitsweise können wir uns auch bei Neuentwicklungen und Adaptionen optimal auf unsere Kunden einstellen“, so Traube. ●



Neuheit: DECOpulse® sorgt für eine besonders gleichmäßige Dekontamination nun auch im STISO Sterilitätstestisolator – bei zugleich stark reduzierten Zykluszeiten.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neu im STISO: DECOpulse® mit der „Atomization-driven Evaporation“. Hier verdampft H_2O_2 bereits bei Raumtemperatur.
- Das H_2O_2 verteilt sich besonders gleichmäßig, gerade auch in komplexen Isolatorgeometrien.
- Effizienz: Äußerst effektive und gleichmäßige Dekontamination für höchste pharmazeutische Sicherheit und das bei nochmals stark verkürzten Zykluszeiten.
- Es findet keine Zersetzung des H_2O_2 durch Hitze statt: Neben den kürzeren Zykluszeiten (verkürzte Injektion, verkürzte Belüftung) wird auch der Einsatz des H_2O_2 um ca. 40 Prozent reduziert, die Materialbelastungen verringern sich erheblich.
- Der STISO basiert auf ergonomischen Studien: Angenehme Arbeitspositionen sowie gute Erreichbarkeit der Isolatorzonen für 95 Prozent der Bediener – ohne Mock-ups.
- Weitere Vorteile sind: modularer Aufbau sowie „Plug & Test“ mit stark vereinfachter Installation. Integrierte Kühlung, dennoch temperaturneutral im Aufstellraum und ohne Auswirkungen auf Druckverhältnisse im Aufstellraum.
- Integriertes WLAN-Handschuhprüfsystem und Selbsttestfunktion für Prüfplatten

DER STISO MIT DECOPULSE®

Mehr Einsatzzeit und höchste pharmazeutische Sicherheit – das bietet die neueste Generation des Sterilitätstestisolators STISO. Dafür verantwortlich ist insbesondere DECOpulse®, das hocheffiziente und prämierte Bio-Dekontaminationssystem. Zudem punktet der STISO mit ergonomischem Aufbau und dem „Plug & Test“-Prinzip.

Sterilitätstests sind ein zentraler Bestandteil der aseptischen Verarbeitung von Arzneimitteln, die exakt nach regulatorischen Bestimmungen durchgeführt werden müssen. Gängige Praxis ist, dass Steriltests unter möglichst ähnlichen Bedingungen wie bei der Herstellung durchgeführt werden – also beispielsweise innerhalb von Isolatoren oder auch mit Sterilwerkbänken im Labor. Bei der Verwendung von Isolatoren zur Herstellung liegt daher der Einsatz von Sterilitätstestisolatoren nahe, die zudem im Vergleich zu Sterilwerkbänken die wesentlich größere Sicherheit bieten, falsch-positive Tests zu vermeiden. Überwiegend über Handschuh Eingriffe werden die Tests am Sterilitätstestisolator ausgeführt. Ergonomische Aspekte sind somit ebenfalls zu beachten, um den Bedienern die Abläufe möglichst zu vereinfachen. Auch diesen hohen Anforderungen kommt der STISO Sterilitätstestisolator bestmöglich entgegen. Mit dem neu integrierten DECOpulse® Bio-Dekontaminationssystem werden zudem das höchste Sicherheitsniveau und die beste Effizienz erreicht.

Was zeichnet das DECOpulse® System nun genau aus? Diese Frage kann ein Blick auf die Entwicklung des neuen Systems beantworten.

Vom Wunsch zur Wirklichkeit: Entwicklungsphase

Ein physikalisches Phänomen lieferte die Idee und Grundlage, um DECOpulse® realisieren zu können: Auch bei Raumtemperatur kann H_2O_2 verdampfen, wenn der Druck in der flüssigen Phase groß genug ist. Da die geometrische Form durch die Oberflächenspannung gemäß der Young-Laplace-Gleichung einen Einfluss auf den inneren Druck hat, wäre eine Tröpfchen- bzw. „Kugelform“ des H_2O_2 in Mikrogröße geeignet. In diesem Fall würde das zunächst noch als Sprühnebel (Aerosol) sichtbare flüssige H_2O_2 verdampfen und wäre so auch für das Auge nicht mehr erkennbar vorhanden.

Die Frage ist, wie dieser kleine Mikrotropfendurchmesser erzielt werden kann und vor allem, welche Effekte sich damit in der pharmazeutischen Praxis ergeben? DECOpulse® arbeitet mit mehreren Einspritzdüsen im Isolator. Diese sind wie bisher als Direkteinspritzdüsen im Pleum sowie oberhalb der CG-Membran für indirektes Einspritzen angebracht. Über Zwei-Stoff-Düsen wird H_2O_2 zusammen mit pharmazeutischer Druckluft als Trägergas in den Isolator eingebracht. Entscheidend sind dabei die



Hintergrund: Der innere Druck im („Mikro“-)Tropfen nimmt zu, umso kleiner dessen Durchmesser ist. Entsprechend der Young-Laplace-Gleichung muss der Mikrotropfendurchmesser $d < 3 \mu m$ sein, damit der innere Druck größer als der Atmosphärendruck (ca. 1 bar) ist und die gewünschte Verdampfung eintreten kann.

Abb. 1: Prozentuale Verteilung nach gemessener Tröpfchengröße

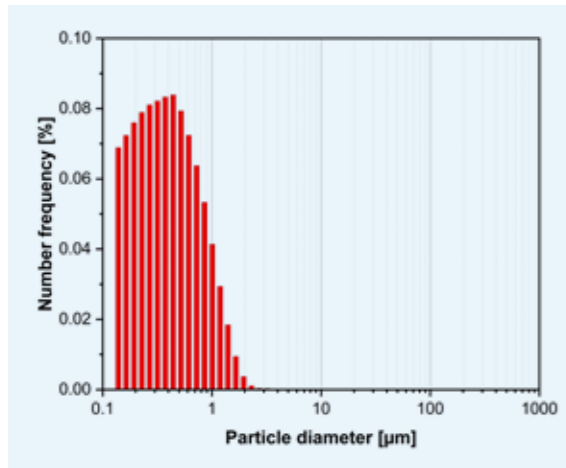
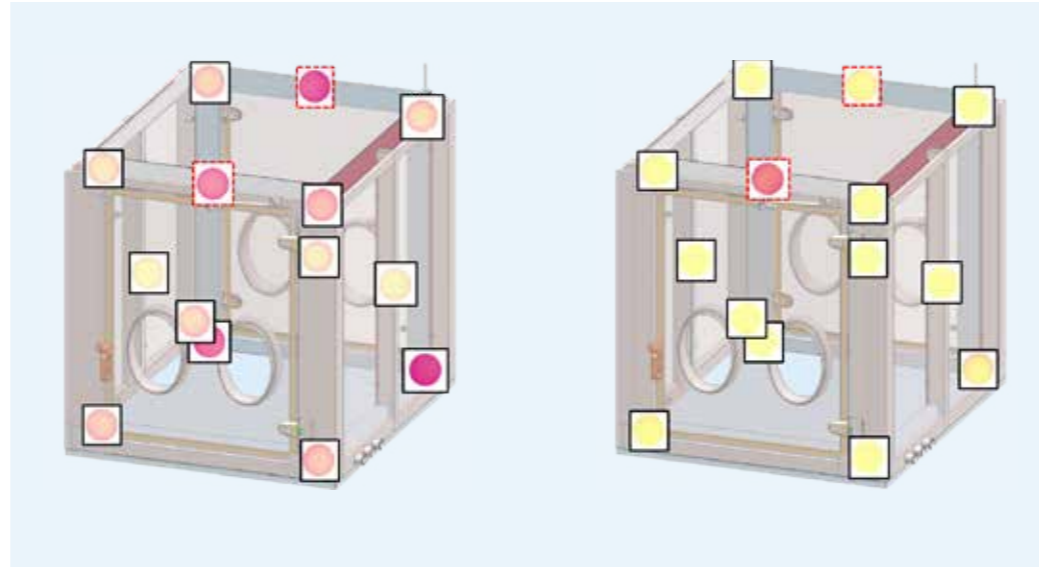


Abb. 2: Flash-Verdampfung (links): Hier verbleiben die chemischen Indikatoren überwiegend magentafarben. Bei der Atomization-driven Evaporation (DECOpulse®) wird aus Magenta Gelb – die chemischen Indikatoren haben auch an schwierigen Positionen die Farbe verändert. Dies bestätigt die gleichmäßige Benetzung mit H₂O₂. (Gestrichelte Kästchen: Rückluftkanäle. Vergleichbare Bio-Dekontaminationszyklen mit 11- und 10-minütiger Injektionszeit des H₂O₂.)



Geometrien der Düsen sowie weitere zahlreiche Parameter, die u. a. beim Einspritzen gegeben sein müssen, um für die gewünschten Tropfengrößen und für Turbulenzen zur Verteilung im Plenum zu sorgen. Eine spezifische Steuerung, beispielsweise für die Ventile, sowie ein „Loop“, über den die Einspritzdüsen mit den Medien versorgt werden, sind weitere Komponenten von DECOpulse®, das zum Patent angemeldet ist. Ein wichtiger Aspekt ist, dass das H₂O₂ verdampft und somit die allgemeinen Prinzipien von Gasphasendekontaminationssystemen zum Tragen kommen. Vor allem sorgen die auftretenden Prozesse von Adsorption und Desorption der H₂O₂-Moleküle für eine gleichmäßige Verteilung an den Oberflächen im Isolatorraum.

Noch während der Entwicklungsphase wurden die Größenverteilungen der erzeugten Tröpfchen bestimmt. So wurde sichergestellt, dass mit richtig gewählten Betriebsparametern die erzielte Mikrotropfengröße tatsächlich unter den gewünschten $d < 3 \mu\text{m}$ liegt. Um die entsprechende Größenverteilung zu ermitteln, wurde die Beugung (Diffraktion) von Laserstrahlung an den Mikrotropfen gemessen. Eine beispielhafte Verteilung ist in Abb. 1 dargestellt. Hier weisen 99,9 Prozent der Mikrotropfen im finalen System einen Durchmesser $d < 3 \mu\text{m}$ auf! Durch Messen in unterschiedlichen Abständen von der Düse lässt sich zudem das Verdampfen der Tropfen nachweisen. Durch Lichtstreuung ist für das Auge wahrnehmbar, wie sich der H₂O₂-Sprühnebel von der Düse entfernt und nach und nach „verschwindet“, indem die Mikrotropfen in die Gasphase übergehen. Eine Verdampfung des H₂O₂ ist somit wie gewünscht ohne aktive Erhitzung realisiert. Da das Verdampfen über die Zerstäubung (Atomisierung) der Flüssigkeit erreicht wird, nennt Metall+Plastic diesen Vorgang „Atomization-driven Evaporation“.

Zudem hat das R&D-Team von Metall+Plastic die räumliche Verteilung des H₂O₂ in einer typischen Isolatorgeometrie sowie die homogene Oberflächenbenetzung untersucht. Zum Vergleich wurde eine Bio-Dekontamination mit DECOjet® und der hier integrierten Flash-Verdampfung

herangezogen, das als ein bis dato am Markt führendes System von Metall+Plastic bezeichnet werden kann und weiterhin auf Wunsch installiert wird.

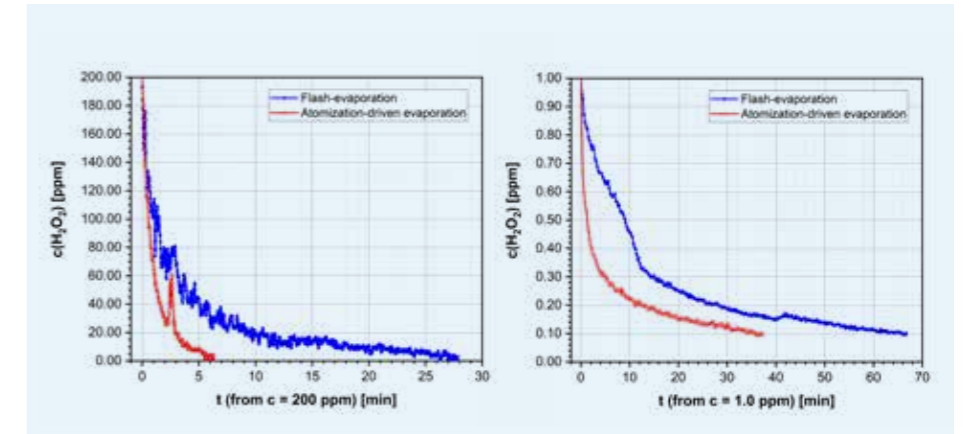
Harte Fakten

Chemische Indikatoren, die auf H₂O₂ farblich reagieren, wurden an identischen und insbesondere auch an schwer erreichbaren Stellen im Isolator platziert. Dazu zählen beispielsweise Ecken oder Zonen an und zwischen den Handschuheingriffen (Abb. 2). Das Ergebnis kann sich im wahren Wortsinn sehen lassen. Ziel ist der Übergang der Magentafarbe der Indikatoren in gelbe Farbe, was eine vollständige Benetzung mit H₂O₂ anzeigt. Betrachtet man zwei Zyklen mit kurzer vergleichbarer Einspritzdauer, so gelingt dies bei der Flash-Verdampfung an keiner Indikator-Platzierung vollständig. Mehrere Indikatoren verbleiben vollständig in der Ursprungsfarbe. Dagegen erzielt die Atomization-driven Evaporation mit DECOpulse® eine vollständige Abdeckung: Alle Indikatoren sind gelb, nur einer weist noch minimale Magenta-Anteile auf. Dies stellt die sehr homogene Benetzung mit H₂O₂ überzeugend dar, wie sie mit dem neuen System auch in komplexen Geometrien gelingt. Gerade in Hinblick auf die pharmazeutische Sicherheit ist dieser Vergleich sehr aufschlussreich. Außerdem wurden die D-Werte der beiden Systeme anhand von biologischen Indikatoren untersucht. Der Vergleich ergibt hier für die Flash-Verdampfung einen Wert von 0,86 Min., bei der Atomization-driven Evaporation mit DECOpulse® sind es dagegen nur 0,47 Minuten.

Ein weiterer Vergleich: Aerosole und Mikro-Aerosole, die beide in aktuell gängigen Bio-Dekontaminationssystemen verwendet werden, weisen Durchmesser (d) von etwa 100 µm bis 1.000 µm, respektive etwa 10 µm bis 100 µm, auf und verdampfen somit bei Raumtemperatur nicht direkt. Aufgrund der Struktur findet daraufhin eine inhomogenere Verteilung insbesondere in komplexen Geometrien statt.

D-Wert: Sterilität wird als die Abwesenheit von Mikroorganismen verstanden. Da in der Praxis keine hundertprozentige Sterilität zu erwarten ist, ist die Dezimalreduktionszeit (D-Wert) ein gebräuchlicher Wert. In der pharmazeutischen Sterilverarbeitung liegen die Minimalanforderungen bei einer 4-6 log Reduktion. In Einzelfällen sind bis zu 12 log Reduktionen gefordert.

Abb. 3: Der Zeitvorteil bei der Belüftung: Dieser Effekt zeigt sich insbesondere ab Konzentrationen von 200 ppm und darunter. Die Kurven der Atomization-Driven Evaporation und der Flash-Verdampfung (DECOjet®) bewegen sich auseinander. (Anmerkung: Der Peak im Verlauf der roten Kurve bei ca. 2,5 min resultiert aus einem prozessbedingten Spülen des Dekontaminationsystems mit Druckluft.)



Hier bleibt also ein grundsätzlicher, physikalisch bedingter Systemunterschied und Vorteil von DECOpulse® im Vergleich zu anderen aerosolbasierten Systemen bestehen. Spannend ist auch, wie sich der mit DECOpulse® (im Vergleich zu DECOjet®) um etwa 40 Prozent reduzierte Einsatz von H₂O₂ auswirkt. Dieser zeigt sich insbesondere in Form einer kürzeren Belüftungszeit im Rahmen des Dekontaminationszyklus (Abb. 3). Ab einer Konzentration von 200 ppm gehen die Kurven im Schaubild deutlich auseinander. Bis zu einer Reduktion auf 1 ppm besteht mit DECOpulse® bereits ein Zeitvorteil von ca. 21 Minuten. Im weiteren Verlauf und untersuchten Bereich der Reduktion von 1,0 bis 0,1 ppm werden nochmals 30 Minuten eingespart. In der Praxis werden heute H₂O₂-Konzentrationen im Bereich von 0,1 bis hin zu 0,03 ppm gefordert. Gerade auch bei diesen äußerst geringen Konzentrationen ist zu erwarten, dass sich der Trend der Zeiteinsparung fortsetzt und nochmals verstärkt. (Die Zeitangaben basieren auf vergleichbaren Bio-Dekontaminationszyklen mit einer 10-log Reduktion bei beladenem Isolator). Der verringerte Einsatz von H₂O₂ führt außerdem zu geringeren Ausgasungseffekten, was zu einem verminderten Risiko der Beeinflussung des Sterilitätstestprozesses durch H₂O₂-Rückstände führt und sich zudem materialschonend auswirkt.

Mission erfüllt, Award erhalten

Die pharmazeutische Sicherheit deutlich erhöht, die Zykluszeiten deutlich verringert – damit hat sich der STISO mit DECOpulse® als Benchmark-System positioniert. Nebenbei, auch die Jury der Interphex Exhibitor Awards hat die Vorteile von DECOpulse® erkannt und das System mit dem „Biotech Innovation Award 2019“ ausgezeichnet. Doch der STISO mit DECOpulse® hat noch weitere Argumente auf seiner Seite. Ein Sterilitätstestisolator ist nicht zuletzt ein Arbeitsplatz. Wichtig ist somit, dass es sich hier über mehrere Stunden angenehm und sicher arbeiten lässt.

Noch in der Entwicklungsphase des STISO hat Metall+Plastic eine ergonomische Studie in Auftrag gegeben. Das führt zu wichtigen Vorteilen: Rund 95 Prozent aller potenziellen Bediener erreichen heute alle Zonen in der Anlage über die Handschuheingriffe. Die Arbeitsposition am STISO kann zwischen einer Sitzunterstützung und dem Stehen variieren. Und das schräg gestellte Frontglas sorgt für mehr Abstand zum Glas, was ebenfalls eine ergonomische Haltung bei der Arbeit am Sterilitätstestisolator begünstigt.

Im Team mit dem STISO

Der STISO kann modular mit einer variablen Zahl an Handschuheingriffen, mit oder ohne Materialtransferschleuse oder bei Bedarf auch mit links- oder rechtsseitigem Wandanschluss konzipiert werden. Die stark vereinfachte Installation („Plug & Test“) wird ermöglicht über entfallende Anschlüsse an die Gebäudetechnik. Strom, Druckluft- und Kaltwasseranschlüsse reichen aus. Der STISO ist unabhängig von möglicherweise schwankenden Raumtemperaturen. Mittels des integrierten Wärmetauscher-Systems wird gleichzeitig keine Wärme in den Raum abgegeben und die Druckverhältnisse bleiben konstant. Für einen kabellosen Test sind die Handschuhprüfplatten mit einer WLAN-Funktion ausgestattet. Ein Selbsttest stellt sicher, dass die Handschuhprüfungen korrekt ausgeführt werden.

Erste STISOs mit DECOpulse® wurden bereits Ende 2019 ausgeliefert. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich bereits zahlreiche weitere STISOs mit DECOpulse® in der Pipeline oder im Aufbau – genauso wie zahlreiche Produktionsisolatoren mit DECOpulse® als dem neuen Standard. ●



PUPSIT: FILTER TESTEN!

PUPSIT-Filtertests sind in der pharmazeutischen Produktion für europäische Märkte regulatorische Pflicht. Welche Optionen und Strategien hierzu beim Anlagenbau bestehen, auf was bereits in der Konzeption unbedingt geachtet werden sollte sowie weitere Hintergründe werden im Folgenden dargestellt.

PUPSIT beschreibt ein Verfahren für Filtertests, speziell und ausschließlich von Produktfiltern. „Pre-use post sterilize integrity testing“ – was darauf hindeutet, dass die Einwegfilter nach dem Einbau und der Sterilisation und noch vor Verwendung auf Integrität getestet werden. Damit wird sichergestellt, dass die zwar vom Filterhersteller geprüfte (und möglicherweise vorsterilisierte) Filtereinheit beim Handling bzw. beim Einbau, insbesondere jedoch durch den Sterilisiervorgang in der Anlage, nicht beschädigt wurde. Ein zweiter Filtertest ist nach Beendigung eines Batches durchzuführen, um den korrekten Zustand erneut zu bestätigen.

PUPSIT wurde und wird teilweise immer noch kontrovers diskutiert. Fakt ist, dass die europäische Gesundheitsbehörde EMA die Durchführung von PUPSIT-Filtertests für sterile Arzneimittel für den europäischen Markt zwingend vorseht, während die amerikanische FDA diese für ihren Heimatmarkt nicht vorschreibt. Tatsächlich wird beispielsweise auch in Fachkreisen der PDA (Parenteral Drug

Association) weitere Daten-Evidenz gefordert, um Vorteile sowie potenzielle Risiken, die beim Durchführen von PUPSIT-Tests nicht auszuschließen sind, besser abwägen zu können. Sicher ist, wer heute eine Anlage plant, hat sich ausschließlich an die Regularien zu halten, die – wie beschrieben – eindeutig sind.

Die Dampfsterilisation belastet das Filtermaterial

In den CIP-/SIP-Anwendungen (Clean-in-Place/Sterilize-in-Place) ist der Sterilisiervorgang zwingend vorgeschrieben, da der Produktfilter in eine zu diesem Zeitpunkt nicht-sterile Anlage an vorgesehener Stelle manuell eingebaut wird. Das SIP-Verfahren sorgt dafür, dass die mikrobiologische Belastung im Gesamtsystem, in Filtern und Verrohrung, auf das regulatorisch vorgesehene Sterilniveau gebracht wird. Dabei belastet die angewendete Dampfsterilisation mit



^ CIP-/SIP-Schrank mit Doppelproduktfiltration. Nach den europäischen Regularien sind PUPSIT-Filtertests zwingend vorgeschrieben.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Produktfiltertests nach dem PUPSIT-Prinzip sind für alle Arzneimittel, die durch Aseptic Processing hergestellt und auf europäischen Märkten vertrieben werden sollen, regulatorisch zwingend vorgeschrieben.
- Die PUPSIT-Tests können in der Anlage mit WFI oder mit dem Arzneimittel durchgeführt werden. Beide Verfahren weisen jeweils Vor- und Nachteile auf.
- Eine Lösung kann darin bestehen, Anlagen für beide Verfahren vorzubereiten. Eine nachträgliche Änderung ist nicht realistisch.
- Auch bei neuen Anlagen, die möglicherweise für die Sterilproduktion für europäische Märkte eingesetzt werden, sollte unbedingt während der Konzeption über PUPSIT-Testmöglichkeiten entschieden werden.
- Optima integriert spezielle Blenden in die Luftzuleitung für die Filtertests, um das Risiko von Filterbeschädigungen an dieser Stelle zu minimieren.
- Die Filtertestgeräte können in die Anlagensteuerung integriert werden oder über eine eigene Steuerung und Bedieneinheit verfügen.

Temperaturen über 121 °C das Filtermaterial und die Druckdifferenz, die ein Filter während der Dampfsterilisation aushält, ist deutlich geringer als bei Raumtemperatur. Folglich erscheint ein Test an dieser Stelle durchaus sinnvoll – genauso wie ein Test, der nach der Produktion durchgeführt wird.

Der Filter-Integritätstest funktioniert und verläuft folgendermaßen: Entscheidend ist, dass ein eingebauter Filter zunächst vollständig befeuchtet wird. Nur in diesem Zustand entwickelt das Filtermaterial eine Luftdichtigkeit, die einen nahezu ungehemmten Luftdurchfluss durch den Filter verhindert. Dieser Umstand wird genutzt, indem mit einem speziellen Testgerät ein ansteigender Luftdruck auf den Filter gegeben wird. Als Kriterium für die Integrität wird der Luftstrom oder aber der Druckabfall über die Filtermembran gemessen.

Nach diesen zwei Prinzipien kann die Integrität des Filters verifiziert werden. Beim Bubble-Point-Test wird der Grenzdruck ermittelt, ab dem auf der sterilen Seite des Filters durch das Gas eine Luftblase entsteht (Druckabfall). Der geringfügig schonendere Forward-Flow-Test misst den Volumenstrom des rückseitig austretenden Luftstroms. In beiden Fällen erfassen die spezifischen Messgeräte diese Daten, aus denen sich wiederum die Filterintegrität eindeutig bestimmen lässt.

Ein Königsweg?

Eine zentrale Frage für die Durchführung von PUPSIT ist, ob das Benetzen des Filters mit Water for Injection (WFI) oder mit dem Produkt selbst durchgeführt werden soll? Beide Varianten weisen verschiedene Besonderheiten auf, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Zunächst zum Ablauf mit WFI: Dieses birgt gewisse Herausforderungen für das Sterilhandling. Denn das WFI muss über die zuvor dampfsterilisierte Produktzuleitung zugeführt werden, ein zu diesem Zeitpunkt geschlossenes steriles System. Dieses System wird für die Verbindung zwischen WFI-Behältnis und Produktzuleitung wieder „unterbrochen“, um ein Behältnis anzudocken, was als potenzielle Kontaminationsquelle zu betrachten ist.

Zudem stellt sich die Frage nach dem aseptischen Level des eingesetzten WFI. Dessen Qualität ist zwar definiert, doch wird über Destillation oder Membrantechnik nicht das niedrige aseptische Level einer Dampfsterilisation erreicht, so die Kritiker. Zudem muss beim PUPSIT-Testverfahren das WFI eine Temperatur von 20 °C aufweisen. Wurde zuvor das WFI mittels Destillation erzeugt, muss dieses erst wieder abkühlen, was eine gewisse Standzeit und damit erneut eine gewisse Verkeimungsgefahr mit sich

Eine Erläuterung der EMA, warum die Behörde PUPSIT als zwingend erforderlich ansieht, findet sich unter: <https://bit.ly/3hJcflU>

Weiterführende Infos zu einer PDA-Arbeitsgruppe, die sich speziell mit PUPSIT und dem Thema „Filter Flaw Masking“ beschäftigt, finden sich unter: <https://bit.ly/2X0hJMg>

Mehr dazu in EU GMP Annex 1 Revision: Manufacture of Sterile Medicinal Products (Draft) unter Kapitel 8.88: <https://bit.ly/2EhArbt>

› Eine sichere pharmazeutische Qualität hängt im Aseptic Processing nicht zuletzt von Einweg-Produktfiltern ab. Nach dem manuellen Einbau in die Anlagen werden diese immer dampfsterilisiert.



◀ Neues Hauptquartier der European Medicine Agency (EMA) in Amsterdam, das Ende 2019 bezogen wurde. Die EMA ist für die Regularien der europäischen Arzneimittelmärkte verantwortlich.

bringt. An dieser Verbindungsstelle wird daher oftmals ein weiterer Filter für das WFI oder auch für die eingebrachte Luft eingebaut, um so die pharmazeutische Sicherheit herzustellen. Zudem ist darauf zu achten, dass sich nach dem Test noch WFI im System befinden kann. Ein Trocknungsprozess sorgt dafür, dass im Füllprozess mit Arzneimitteln die geforderte, unverdünnte Qualität des Arzneimittels möglichst schnell erreicht wird und nur ein Minimum an Produkt zu verwerfen ist.

Beim PUPSIT-Verfahren mit Produkt bestehen wiederum eigene Herausforderungen. Hier nimmt die Komplexität in dem Maße zu, je nachdem, wie viele unterschiedliche Produkte auf einer Anlage verarbeitet werden. Jeder Produkttyp weist spezifische Fließeigenschaften auf, sodass die Parameter, die erfasst werden und Aufschluss über die Dichtigkeit des Filters geben, individuell vom Produkt abhängen und zu bestimmen sind. Gerade bei den immer spezifischeren Arzneimitteln bzw. Anlagen, die für viele unterschiedliche Produkte ausgelegt sind, kann dies einen beachtlichen Aufwand nach sich ziehen. Auch werden immer mehr empfindliche Arzneimittel verarbeitet, die

eine Kühlung erfordern. Dies kann einen Filtertest mit Produkt erschweren bis unmöglich machen, wenn dieses gekühlt verarbeitet werden soll, der Test jedoch, wie erwähnt, 20 °C erfordert. Ein weiteres Argument, das sich gegen Tests mit Produkt anführen lässt, ist, dass im Falle eines beschädigten Filters die Anlage sich bereits nahezu im Produktionsmodus befindet, dieser dann abgebrochen werden muss und die Tests und Vorbereitungen neu starten müssen. Auch dies stellt dann einen Mehraufwand gegenüber Tests mit WFI dar.

Entscheidungsszenarien

Keine Art zu testen kann per se als die bessere angesehen werden. Darüber entscheiden die individuellen Rahmenbedingungen, unter denen eine Anlage konzipiert wird. Tatsächlich ist es so, dass Optima derzeit mehrheitlich Anlagen baut, die beide Testarten beherrschen. Oftmals ist dies ratsam, wenn über den zeitlichen Horizont der Anlagenutzung verschiedene Einsatzszenarien denkbar sind.

Denn eines ist sicher: Einen nachträglichen Umbau eines bereits zertifizierten und validierten Verrohrungssystems mit SIP bringt einen sehr hohen Aufwand mit sich, den man – wo immer möglich – vermeiden sollte. Gleiches gilt für die Entscheidung von Unternehmen, die über einen Markteintritt in Europa nachdenken. Auch hier sollte die Entscheidung für oder gegen die Durchführung von PUPSIT-Tests während der Konzeptionsphase getroffen werden. Eine nachträgliche Änderung einer Anlage ist kaum realistisch.

Die Frage, welche Optionen Unternehmen haben, die auf ihren Anlagen für europäische Märkte sowie den US-amerikanischen Markt produzieren, ist ebenfalls spannend. Fest steht, dass auf solchen Anlagen die technischen Voraussetzungen für die Durchführung von PUPSIT-Filtertests gegeben sein müssen und diese bei der Produktion für europäische Märkte nachweislich durchzuführen sind. Welche Strategien diese Unternehmen anwenden, wenn auf den gleichen Anlagen für den US-amerikanischen Markt produziert wird, ist offen und bleibt eine unternehmensindividuelle Entscheidung.

Auf der Anlagenseite gibt es schließlich noch eine weitere Gestaltungsoption, die jedoch funktional keinen Unterschied ergibt. Die Steuerung des Filtertestgeräts, das die Parameter misst und auswertet, kann in die Anlage integriert und über das HMI bedient werden. Damit entfallen einzelne manuelle Arbeitsschritte, die beim Anschließen des Testgeräts erforderlich sind. Es kann die Steuerung jedoch auch am Testgerät selbst verbleiben und mit an den Einsatzort gebracht werden. Diese Entscheidung bleibt ohne Auswirkung auf den eigentlichen Test und den Testablauf.

Schließlich soll noch darauf hingewiesen werden, dass der Anlagenbauer darauf achten sollte, das Trockenblasen der Filterkerzen nach einem Test mit WFI so schonend wie möglich zu gestalten. Denn auch hier besteht die Gefahr, die Filter zu beschädigen, was jedoch in diesem Fall – anders als bei der Dampfsterilisation – erst nach Abschluss eines Batchs festgestellt würde. Optima stattet daher die Luftzuleitung mit speziellen Blenden aus, um die pharmazeutische Sicherheit zu optimieren. ●



›
 Manufacturing Intelligence: Ein erfolgreiches Management von Produktionsdaten erhöht massiv die Produkt- und Prozesssicherheit für Hersteller und Patienten.

DIE DREI ASPEKTE DER DIGITALISIERUNG

Digitalisierung ist viel mehr als Daten sammeln und vernetzen. Sie erlaubt den Einsatz vieler Tools, die Hersteller von Arzneimitteln beim Erreichen ihrer Ziele unterstützen. Maximale Verfügbarkeit der Anlagen und eine hohe Produktionssicherheit stehen im Mittelpunkt. Dazu verfolgt Optima Pharma vor allem drei wichtige Ansatzpunkte.

Immer individuellere Produkte sind ein guter Grund, Methoden der Digitalisierung einzusetzen. Handelt es sich um hochpreisige Produkte, die auf komplexen Maschinen oder Anlagen hergestellt werden, ist der Impact sogar noch viel deutlicher. Zahlreiche Unternehmen der Pharmaindustrie zeigen daher inzwischen großes Interesse an den Optimierungsmöglichkeiten, die sich durch Digitalisierung in der Produktion erschließen lassen.

Die Tools dafür entwickeln die Automatisierungsexperten bei Optima Pharma seit einiger Zeit, immer mit dem Fokus auf den Kundennutzen. Heiko Ellwanger, Director Automation Technology, betont: „Dabei geht es uns um konkrete Use Cases, in denen ein entsprechend großer Vorteil für unsere Kunden entsteht.“ Insbesondere Fortschritte bei der Verfügbarkeit der Anlage seien mit Tools der Digitalisierung zu erreichen. Auch ein maximaler Yield (minimaler Ausschuss) bei hoher Ausbringung war schon bislang ein wichtiges Ziel und ist mit Hilfe bestimmter Digitalisierungsprodukte nun noch besser als früher erreichbar. Weitere Anforderungen ergeben sich aus der personalisierten Medizin.

Drei Aspekte der Digitalisierung sind es, die in der Pharmaproduktion nachhaltig Nutzen bringen: zum einen die sogenannte „Manufacturing Intelligence“. Sie umfasst die Generierung und das Management der Daten, die im Produktionsprozess anfallen. Aspekt Nummer zwei ist die Unterstützung während des Produktionsprozesses, durch die Bediener Risiken minimiert werden können. Und der dritte Aspekt betrifft Verbesserungen in der Instandhaltung, bei der sich die Digitalisierung besonders positiv auf die Wartungsplanung auswirkt und auch ökonomische und ökologische Vorteile bringt.

Digital-Aspekt 1: Das Plus für Produkt- und Prozesssicherheit

In der Arzneimittelherstellung sind Produzenten mehr als in jeder anderen Branche verpflichtet, die Produktsicherheit zu gewährleisten und dies auch nachzuweisen. Bei jeder Spritze, Karpule, Ampulle oder Vial sichert der Pharmazeut ab, dass dies gegeben ist, indem er relevante Daten aus der Produktion erfasst und speichert. Durch den Trend zur personalisierten Medizin bekommt das einen noch höheren Stellenwert. Die Nachverfolgbarkeit der Prozessdaten, insbesondere in kritischen Prozessschritten, ermöglicht es, die nötige Transparenz der Produktqualität sicherzustellen. Es ist originäre Aufgabe der Digitalisierung, Daten verfügbar zu machen, diese entsprechend zu speichern und geordnet und kontextualisiert wiederzugeben. Damit kann zu jedem einzelnen Produkt die Historie von den Ausgangsstoffen über Herstellung und Abfüllung bis hin zur Auslieferung rückverfolgt werden. Dies bringt nicht nur dem Patienten, sondern auch dem Hersteller ein Plus an Sicherheit.

Digital-Aspekt 2: Einschränkung von Bediener Risiken

Diverse Tools der Digitalisierung zielen darauf ab, den Anlagenbedienern sowie den Technikern das Leben so leicht wie möglich zu machen. Hilfestellungen, die dazu beitragen, dass diese weniger Fehler machen oder ihre Aufgaben schneller und sicherer erfüllen können, wirken sich gleich mehrfach positiv aus. Relativ fehleranfällig ist etwa der Prozess der Maschinenumrüstung zwischen einzelnen Produktionsbatches oder -kampagnen. Insbesondere bei Verwendung von Isolatoren kostet ein Fehler, der erst während des Dekontaminationszyklus entdeckt wird, viel Zeit. Dies torpediert nicht nur die Produktionsplanung, insbesondere, wenn es um Produkte geht, die innerhalb eines definierten Zeitraums abgefüllt werden müssen. Die verminderte Anlagenverfügbarkeit reduziert bei hochpreisigen Produkten den Ausstoß und damit den Gewinn deutlich.

Bei zahlreichen Bedieneringriffen in der Produktion, bei Formatwechseln, Line Clearance etc. gilt es daher, den Bediener sozusagen „an die Hand zu nehmen“ – mit diversen digitalen Werkzeugen. Das Level der Unterstützung kann an den Ausbildungs- und Wissensstand des Bedieners angepasst werden. Sei es, dass man ihm die SOP (Standard Operating Procedure) am Maschinen-HMI einfach anzeigt oder ihm sogar mit Hilfe einer Augmented-Reality-Brille Schritt für Schritt in sein Sichtfeld einblendet, was zu tun ist. Dies minimiert die Fehlerwahrscheinlichkeit

extrem. Zudem können die digitalen Instrumente auch genutzt werden, um die tatsächlich ausgeführten Tätigkeiten aufzuzeichnen. Gerade, wenn im Nachgang der Produktion Fragen zum exakten Ablauf auftauchen, ist dies äußerst hilfreich.

Digital-Aspekt 3: Vorausschauende, nachhaltige Wartung

Nicht wenige der Daten, die in der Produktion ohnehin anfallen oder bei Bedarf zusätzlich gewonnen werden, können nachhaltig für die Instandhaltung genutzt werden. Auf Basis einer Schwachstellenanalyse werden die relevanten Operatoren oder Module der Maschine mit spezieller Sensorik überwacht. Die Darstellung der Trendentwicklung bestimmter Werte erleichtert es, in Verbindung mit Expertenwissen vorherzusagen, wann ein Bauteil das Ende seines Lebenszyklus erreicht haben wird – und vorher zu handeln. Vorausschauende Wartung und Instandhaltung beinhaltet nicht nur, den optimalen Ersatzzeitpunkt zu erkennen. Der Wartungseinsatz kann so zielgerichtet geplant werden. Zudem werden Komponenten nicht mehr unnötig oder zu früh getauscht, was im Sinne der Nachhaltigkeit unterstützt werden sollte. Vor allem aber ist die vorausschauende Instandhaltung ein probates Mittel, ungeplanten Anlagenstillständen und Maschinenausfällen vorzubeugen.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

So nutzen Sie die Digitalisierung in der Pharmaproduktion wirkungsvoll

- Nutzen Sie durch Manufacturing Intelligence die Möglichkeit, Daten aus der Produktion verfügbar zu machen und im richtigen Kontext auszuwerten. Das bringt Mehrwert für die Produkt- und Prozesssicherheit.
- Erleichtern Sie Anlagenbedienern und Technikern die Arbeit, indem Sie ihnen Anleitungen, Videotutorials und Dokumente etc. digital zur Verfügung stellen. Das minimiert Bedienerfehler und erhöht somit die Anlagenverfügbarkeit.
- Profitieren Sie von digitalen Werkzeugen, die zusammen mit geeigneter Datengenerierung Einblicke in die zustandsorientierte Bauteilüberwachung erlauben. Dies ermöglicht eine vorausschauende Instandhaltung.
- Durch die Digitalisierung profitieren Sie von höherer Prozesssicherheit und Sicherheit über den gesamten Lebenszyklus der Anlage.





Remote Support: Optima Experten unterstützen Bediener via Video- und Audioübertragung beim Troubleshooting, Formatwechseln und Wartungsarbeiten.

Smarte Formatwechsel: Durch das Abscannen von Formatteilen ist sichergestellt, dass die richtigen Teile verwendet werden.

Kameras ermöglichen die Beobachtung des Maschineninnenraums, schnelles Eingreifen und Analysen.



Digitalisierung auf dem Vormarsch

Mit diesen drei Aspekten sind die Möglichkeiten der Digitalisierung noch lange nicht erschöpft. In den vergangenen zwei Jahren sind dies jedoch die Use Cases, die in etlichen Projekten von Optima Pharma bereits umgesetzt wurden. Über all dem steht der Wunsch der „Pharmazeuten“, Prozesse so transparent wie möglich zu machen. Dank breiter Datenerfassung und strukturierter Speicherung ist es beispielsweise möglich, Fehlern auch nachträglich auf den Grund zu gehen, um sie künftig auszuschließen. Etwa, wenn ein Produkt im Qualitätslabor nicht innerhalb der Spezifikation ist. Liegen dann sämtliche Einflussfaktoren auf die Qualität als Datensammlung vor, kann die Analyse und Behebung etwaiger Fehler gelingen. Dies ist keine grundsätzlich neue Idee. Doch erst dank ausreichender Rechnerleistung lässt sie sich umsetzen. Software und Hardware, IT und OT (Operation Technology) spielen dazu heute Doppelpass. Das Erfassen von Daten ist ebenso wichtig wie die grafische Darstellung. In naher Zukunft wird auch Künstliche Intelligenz (KI) eine Rolle spielen. Heiko Ellwanger erläutert: „Oft kann ein Experte einen Trendverlauf deuten. Dank KI, die entsprechend angelernt wurde, ist auch ein Maschinenbediener dazu in der Lage.“ So kann beispielsweise aus einem Drehmomentverlauf eines Motors der Ausfall eines Bauteils prognostiziert werden. Oder noch wichtiger im Pharmabereich: Aus Trenddarstellungen bestimmter Prozesswerte wie Temperaturen oder Drücke können kritische Zustände des gesamten Prozesses abgeleitet werden, die zu Out-of-Spec-Produkten führen könnten. Der Experte oder ersatzweise die KI können rechtzeitiges Gegensteuern auslösen.

Eine zunehmend wichtige Rolle spielt Digitalisierung beim Changeover und der Line Clearance. Dabei werden beispielsweise Produktpfade ausgetauscht oder entleert und Packmittel entfernt. Schließlich wird die Anlage gereinigt und sterilisiert, bevor die nächste Kampagne gefahren werden kann. Marcel Biedermann, Project Engineering Manager bei Optima Pharma, weiß: „Hierbei bestehen Risiken, die den Produktionsprozess massiv beeinträchtigen können. Daher unterstützen wir hier den Bediener ebenfalls mit digitalen Methoden.“ Mit Hilfe von virtuellen Techniken könne dieser beispielsweise neuralgische Punkte schneller identifizieren. Das Wichtigste sei aber auch hier, ihn digital durch die vom Kunden spezifizierte SOP zu führen.

Kameras: Das Zusatzauge des Produktionsleiters

Zusätzlich können Kameras eine Rolle spielen. In der Anlage platziert ermöglichen sie es, den Maschineninnenraum zu beobachten. So hat der Produktionsleiter von seinem Büro aus immer einen Blick auf den Prozess. Bei Bedarf kann er schnell intervenieren. Highspeed-Kameras verschaffen zudem im Rückblick Klarheit. Beim Einrichten der Maschine oder im Fehlerfall können kritische Prozesse mit ihrer Unterstützung genau analysiert werden.

All die Angebote, die digital die Produktion unterstützen, werden sukzessive erweitert. Ein wichtiger Bestandteil ist der Operation Support, bei dem Bediener u. a. mit Videotutorials unterstützt werden. Unter Data Management werden unter anderem die Tools für die Fehler-

analyse, zum Beispiel mit Hilfe von Kameras, gebündelt. Der Changeover Support umfasst die Leistungen für den sichereren Formatwechsel. Und mit der „Digital Documentation“ unterstützt Optima Pharma die Techniker und Bediener mit umfassenden technischen Informationen wie Schaltplänen, P&ID-Schemata, Betriebsanleitungen etc.

Time-to-Market: Beschleunigung durch CSPE

Digitalisierung hilft jedoch nicht nur dem Kunden. Auch Optima Pharma selbst profitiert. „Für unser Engineering ist das CSPE-Paket essenziell“, meint Ellwanger. CSPE steht für Comprehensive Scientific Process Engineering und umfasst zahlreiche Tools, die von der Konzeptphase über den integrierten FAT bis in die Betriebs- und Modernisierungsphase als Beschleuniger wirken. Neben Digital Engineering und Simulation nutzen die Ingenieure auch Virtual Reality, um sich in einem frühen Planungsstadium ein Bild von der Anlage machen zu können. Einige Kunden haben bereits vom digitalen Mockup profitiert, der gerade in Zeiten von Corona gerne genutzt wird. Gar nicht digital und virtuell schließlich ist das, was im CSPE-Center stattfindet: ein integrierter FAT (iFAT), der seinen Namen verdient – dank Versorgung mit Prozesswärme, vollentsalztem Wasser und Druckluft. Im Zuge der Corona-Pandemie mit ihren strikten Reisebeschränkungen wurden iFATs auch bereits mithilfe virtueller Technik begleitet, über die der Kunde bei jedem Schritt „live“ dabei sein konnte, ohne anzureisen.

Alle CSPE-Instrumente sind auf eine möglichst kurze Time-to-Market ausgerichtet. Je nach Projekt beschleunigen sie diese um bis zu sechs Monate. „Davon profitieren in erster Linie die Kunden und somit natürlich auch die Patienten“, sagt Biedermann. Schließlich sei jede Woche, die ein gerade zugelassenes Medikament früher auf den Markt komme, für alle Beteiligten sehr viel wert. Nicht zu unterschätzen sei dabei das Wissen, das die Planer und Ingenieure von Optima Pharma mit jedem CSPE-Zyklus gewinnen. Biedermann berichtet: „Es gelingt uns zunehmend, die Prozesse zu optimieren und die Inbetriebnahme zu beschleunigen.“

Digitalisierung: Kein Selbstzweck, sondern Mehrwert

So entsteht wiederum ein Mehrwert für den Kunden. Ebenso wie mit den digitalen Instrumenten für die Produktion, die Optima Pharma anbietet. „Denn für uns ist Digitalisierung kein Selbstzweck, keine Spielwiese, deren Grenzen wir mal eben ausloten wollen“, betont Ellwanger. „Alle digitalen Tools müssen immer einen Kundennutzen bringen. Sobald wir diesen erkennen, setzen wir die Möglichkeiten der Digitalisierung rasch und überzeugend um.“

KÄLTEMITTEL: NEUE WEGE ZUM ZIEL

Wie den Klimawandel verlangsamen und stoppen? Das ist eine Frage, die nur selten bis in die pharmazeutische Fertigung vordringt. Doch sind „klassische“ Kältemittel, die in Gefriertrocknungsanlagen eingesetzt werden, klimaschädlich. Mit der so genannten F-Gase-Verordnung hat die Europäische Union bereits 2014 Weichen gestellt, die sich spätestens heute auf die Konzeption von Gefriertrocknungsanlagen auswirken. Optima bietet Lösungen.

Kältemittel wie das R404A sind als klimaschädlich bekannt. Darüber gibt das „Global Warming Potential“, kurz GWP, Auskunft. Das über Jahre vielfach eingesetzte R404A weist beispielsweise einen hohen GWP-Wert von 3922 auf. Ein generelles Nachfüllverbot ab 2020 für Kältemittel mit einem GWP größer 2.500 wurde zuletzt mit Ausnahmen versehen, die u. a. für Gefriertrocknungsanlagen gelten (Annex III vom 1. Januar 2020). Dennoch erwarten Experten, dass deren Produktion zurückgefahren wird und Mittel wie das R404A sich massiv verteuern werden. Denn für die meisten Anwendungen bleibt das Verbot bestehen. Einmal abgesehen vom Klimaschutzgedanken werden diese Kältemittel mittel- bis langfristig auch aus wirtschaftlicher Sicht nicht mehr sinnvoll einsetzbar sein.

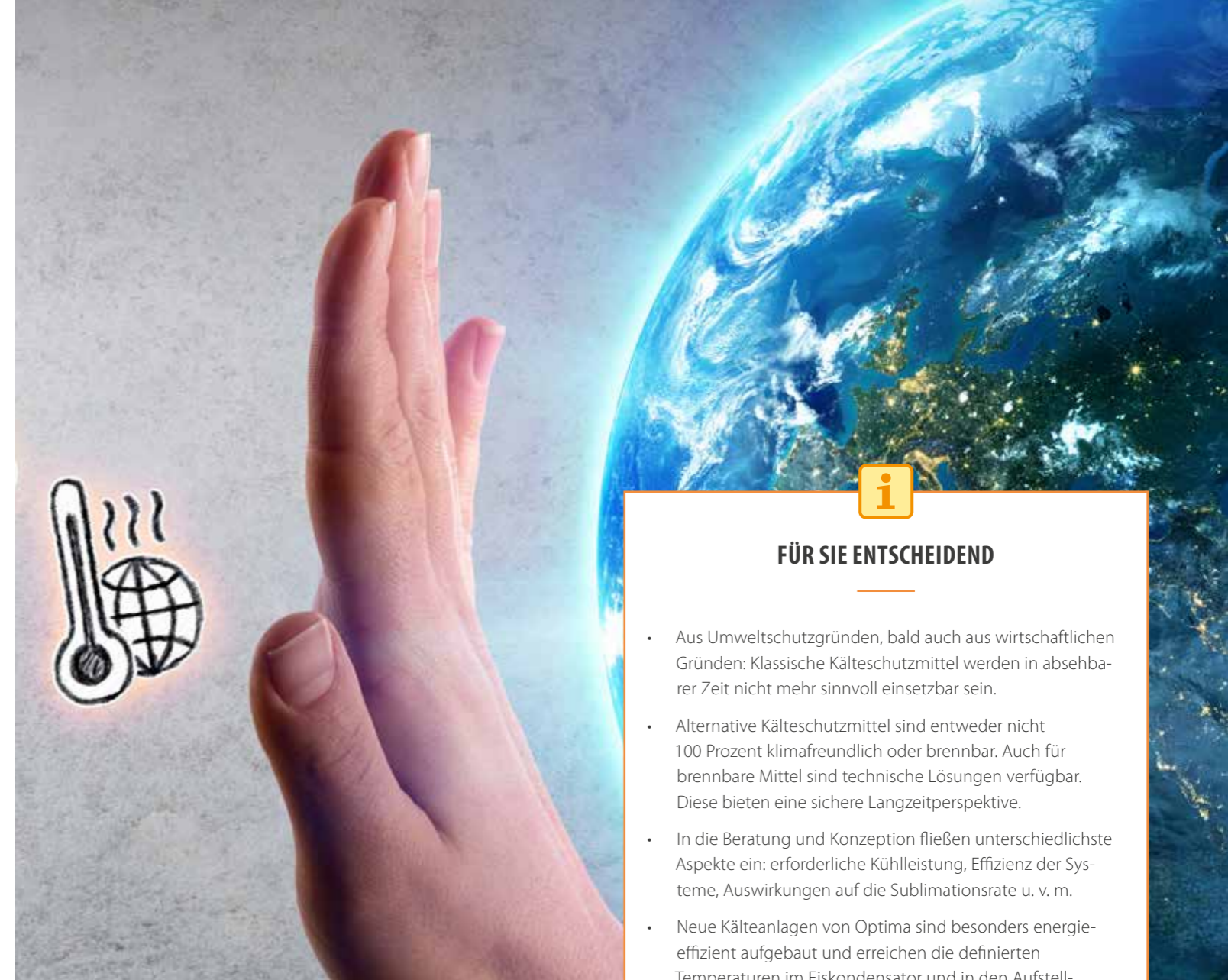
Die Alternativen

Die chemische Industrie forscht intensiv an Alternativen zu den klimaschädlichen Kältemitteln. Und sie bietet Innovationen – die jedoch bis dato alle einen wesentlichen

Nachteil aufweisen: Sie sind brennbar. Zum Vergleich: Hier reichen die GWP-Werte von 6 (R170) bis 146 (R455A), womit sie tatsächlich den klimafreundlichen Anforderungen entsprechen. Um diese Kältemittel gefahrlos einsetzen zu können, müssen die Gefriertrocknungsanlagen jedoch spezifisch konzipiert sein. Die Lösung besteht hier in einem Sekundärkreislauf für den Eiskondensator (siehe Schaubild auf S. 45).

Des Weiteren existieren nicht brennbare Kältemittel, die der EU-Regularie entsprechen und einen GWP-Wert von unter 2.500 aufweisen. Dazu zählt beispielsweise das R410A mit einem GWP von 2088. Aller Voraussicht nach wird dieses mittelfristig, zumindest etwa weitere zehn Jahre, verfügbar sein. R448A, das ebenfalls nicht brennbar ist und voraussichtlich noch längerfristig verfügbar sein wird, hat einen GWP-Wert von 1387.

In Hinblick auf den Klimaschutz sind diese Kältemittel gegenüber den „Vorgängern“ ein Fortschritt, jedoch keine Lösung. Wer sich ganz dem Klimaschutz verschreibt, kommt also in absehbarer Zeit nicht an brennbaren Kältemitteln vorbei.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

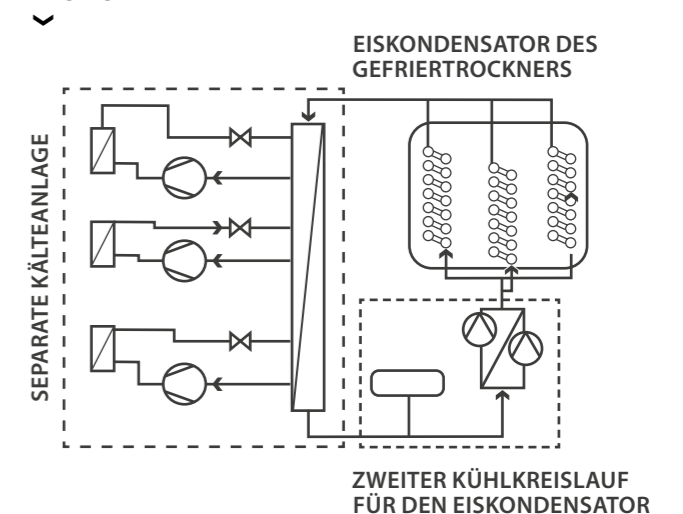
- Aus Umweltschutzgründen, bald auch aus wirtschaftlichen Gründen: Klassische Kälteschutzmittel werden in absehbarer Zeit nicht mehr sinnvoll einsetzbar sein.
- Alternative Kälteschutzmittel sind entweder nicht 100 Prozent klimafreundlich oder brennbar. Auch für brennbare Mittel sind technische Lösungen verfügbar. Diese bieten eine sichere Langzeitperspektive.
- In die Beratung und Konzeption fließen unterschiedlichste Aspekte ein: erforderliche Kühlleistung, Effizienz der Systeme, Auswirkungen auf die Sublimationsrate u. v. m.
- Neue Kälteanlagen von Optima sind besonders energieeffizient aufgebaut und erreichen die definierten Temperaturen im Eiskondensator und in den Aufstellflächen äußerst präzise.

Beratung und Konzeption

Inzwischen stehen diverse Wege offen, um dem Anlagenbetreiber eine individuell passende Lösung bieten zu können. Sogar bei vorhandenen Gefriertrocknungssystemen kann es, je nach Lebenserwartung und weiteren Kriterien, sinnvoll sein, über eine Nachrüstung nachzudenken. Erste Einblicke in die verschiedenen Lösungsansätze bietet die folgende Übersicht:

- **LN2-Kältemittel:** Diese seit Jahren bekannte und technisch bewährte Lösung ist in Hinblick auf die F-Gase-Verordnung zukunftssicher. Die Investitionskosten, bezogen auf das Kältesystem, sind hier günstiger im Vergleich zu den nachfolgenden Lösungen, die Verbrauchskosten dagegen höher, umso häufiger die Anlage eingesetzt wird. Gefriertrocknungsanlagen mit LN2-Kältemitteln müssen daher zum Einsatzszenario des Betreibers passen. Diese Lösung eignet sich für neue Projekte. Doch auch bestehende Anlagen für klimaschädliche Kältemittel könnten mit wenig Aufwand auf ein LN2-System umgerüstet werden.

Indirekte Kühlung des Eiskondensators: Brennbare Kältemittel befinden sich in der Kälteanlage. Die Kälteanlage kühlt das Silikonöl, das durch die Kühlschlangen des Eiskondensators fließt. Die Kühlschlangen im Eiskondensator müssen darauf ausgelegt sein.



Neue Lösungen für alternative Kältemittel: Sind diese brennbar, sind spezifische Kälteanlagen für die Gefriertrocknung gefordert. Kälteanlagen von Optima sind zudem besonders energieeffizient. >



< Die F-Gase-Verordnung erfordert ein Umdenken bei der Konzeption von Gefriertrocknungsanlagen.

• Für den Einsatz von voraussichtlich mittelfristig verfügbaren **Kältemitteln** wie R410A und längerfristig verfügbaren Kältemitteln wie R448A: Beide sind **nicht brennbar, jedoch auch nicht umfassend klimafreundlich**. Zwei Varianten sind dafür denkbar; die direkte sowie die indirekte Kühlung des Eiskondensators. Bei indirekter Kühlung des Eiskondensators ist das System aus technischer Sicht zukunftssicher. Hier wird das Kältesystem mit indirekter Kühlung des Eiskondensators konzipiert. Indem das Kältesystem nachträglich ersetzt wird, können (später) auch brennbare Kältemittel eingesetzt werden. Bei direkter Kühlung des Eiskondensators – die „klassische“ Bauweise – ist heute noch nicht absehbar, ob in Zukunft konstruktive Änderungen am Eiskondensator erforderlich sein werden, um die F-Gase-Verordnung dauerhaft erfüllen zu können. Zunächst sind bei dieser Lösung die Investitionskosten niedriger als bei oben genannter Lösung. Eine nachträgliche Umrüstung wäre jedoch technisch komplex oder unter Umständen sogar technisch unmöglich. Sollte eine Nachrüstung des Eiskondensators erforderlich und

technisch möglich sein, wird die Investition insgesamt höher ausfallen als bei einer indirekten Kühlung des Eiskondensators, die sofort realisiert wird. Die Betriebskosten liegen bei beiden Varianten höher (ca. +10 bis +30 Prozent) als bei klassischen Gefriertrocknungsanlagen.

• **Lösungen für brennbare, umweltfreundliche Kältemittel:** Es ist nicht ausgeschlossen, dass die chemische Industrie noch den Königsweg findet, was in diesem Fall nichtbrennbare und zugleich vollständig klimafreundliche Kältemittel beinhaltet. Wer sich darauf nicht verlässt und heute schon eine umfassend zukunftssichere, umweltfreundliche Variante vorzieht, der wird zusätzlich seine Kälteanlage beispielsweise als Kaskadensystem konzipieren. Zudem ist auch hier die indirekte Kühlung des Eiskondensators über einen zweiten Kreislauf auszuführen. Die Investitionskosten liegen über denen der klassischen Gefriertrocknungsanlage (bis zu +40 Prozent). Die Betriebskosten sind ebenfalls höher (ca. +30 Prozent).

Weniger Energieeinsatz: neue Kälteanlage

Bei der Ausgestaltung der Kältesysteme gibt es wiederum Varianten, die den spezifischen Anwenderbedürfnissen bestmöglich entsprechen können, darunter auch aktuelle Innovationen. Erstmals bietet Optima eigenentwickelte Kälteanlagen an, die speziell auf den Einsatz von brennbaren, klimafreundlichen Kältemitteln als Kaskadensysteme ausgelegt sind. Eine weitere neue Variante ist das System von Mirai, das Luft als „Kältemittel“ einsetzt. Systembedingt ergeben sich hier Unterschiede in der Leistung und Effizienz. Die Kühlkapazität für die Aufstellflächen und den Eiskondensator liegen beim Luftsystem beispielsweise bei bis zu 50 kW pro Modul. Das Optima Kältesystem Modul 4 bietet bis zu 37 kW und das Optima Modul 5 bis zu 74 kW pro Modul, beide jeweils für brennbare Kältemittel. Die Effizienz der Kälteerzeugung für die primäre Trocknung (als das Verhältnis von Kühlkapazität zur erforderlichen Leistungsaufnahme) sollte ebenfalls im Auge behalten werden. Hier weisen die beiden Optima Module

im Vergleich zu anderen Systemen sehr gute Werte auf. Nicht zuletzt sind die Investitionskosten von Bedeutung. Es zeigt sich zudem, dass der Energiebedarf bei den neuen Optima Systemen sowie bei den Luftkältemaschinen mit dem Einsatz von Frequenzumrichtern massiv gesenkt werden konnte. Hier wird nur noch der tatsächlich erforderliche Energiebedarf abgerufen, der je nach Phase des Gefriertrocknungsprozesses erheblich variiert. Auch die Genauigkeit der erzielten Temperatur wurde damit wesentlich verbessert. Diese liegt bei weniger als ± 1 K im Bereich der Stellplattentemperatur.

Entscheidend: die richtige Technik – und die gute Beratung

Weitere Faktoren sind wesentlich: Die Kältemittel wirken sich auf die Kühlleistung der jeweiligen Technik aus. In Relation zum traditionellen Kältemittel R404A (100 Prozent) erreichen die alternativen Kältemittel Werte von 64 bis 149 Prozent (jeweils bei Verwendung eines Hubkolbenverdichters). Wer den finanziellen Aufwand nicht scheut, dem steht mit dem Einsatz von Luftkältemaschinen eine zusätzliche Variante offen, um die erforderliche Kühlkapazität zu erzielen. In der Konzeption von Gefriertrocknungsanlagen gelten mit der F-Gase-Verordnung neue Rahmenbedingungen. Dieser Situation trägt Optima mit unterschiedlichen Anlagenkonzeptionen Rechnung. Die eine beste Lösung existiert nicht, doch ist Optima mit den genannten Varianten auf die neue Situation bestens vorbereitet. In enger Zusammenarbeit mit dem Anwender und unter intensiver Beratung entstehen perfekte Lösungen dafür. ●

DER ZUKUNFTSMARKT DER ZELL- UND GEN- THERAPIEN IN ZAHLEN

> 1.000

regenerative Therapien
befinden sich Ende 2019
in klinischen Tests.

10–20

Zulassungen von Zell-
und Gentherapien jährlich
in den kommenden fünf
Jahren.

13

Milliarden Euro wird der
Marktanteil von
Zelltherapeutika 2025
betragen.

33

Prozent jährliches
Marktwachstum bei
Zelltherapeutika von
2017 bis 2025.