

# O-COM

DAS OPTIMA MAGAZIN

Rundum-Service, Künstliche Intelligenz, Time-to-Market

**Voller Fokus:**

Ganzheitliche Lösungen für  
die Zukunft Ihrer Produktion

## Impressum

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

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

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

**Redaktion**  
Felix Henning, Julia Völker

**V.i.S.d.P.** Hans Bühler



# Ihr Turnkey-Partner – heute und morgen



**Gerhard Breu**  
Chairman,  
Optima Pharma Division

## Liebe Leserinnen, liebe Leser,

der dynamische Markt erfordert mehr denn je höchste Flexibilität und einwandfreie Qualität. Warum Sie auf Optima als besten Partner zählen können? Weil wir größten Wert auf eine partnerschaftliche Zusammenarbeit legen. Weil wir unser exzellentes Branchenwissen sowie unsere Technologiekompetenz nutzen. Und weil wir Ihnen integrierte Gesamtlösungen aus einer Hand liefern, damit Sie Ihre neu zugelassenen Pharma- und Biotech-Produkte in Rekordzeit auf den Markt bringen können.

Durch den neuen Slogan „Your home for turnkey“ verleiht Optima Pharma diesem Anspruch weiter Ausdruck und verankert stärker denn je die strategische Positionierung im Unternehmen.

Lesen Sie in dieser Ausgabe des Optima Magazins o-com über ein erfolgreiches Turnkey-Projekt zur perfekten Arzneimittel-Verarbeitung – und wie INCOG mit Optima eine Abkürzung für die Markteinführung seiner Pharmaprodukte genommen hat.

Sie möchten einen Blick in die Zukunft werfen? Wir auch! Deshalb beschäftigen wir uns intensiv mit Künstlicher Intelligenz und ihren Potenzialen für die Pharmaproduktion. Ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung Zukunft: Nachhaltige Maschinen- und Verpackungslösungen. Welche Ideen und Trends Optima in diesem Bereich verwirklicht, lesen Sie im Interview mit meinem Kollegen Dr. Stefan König, Geschäftsführer der Optima Gruppe.

Viel Freude bei der Lektüre!

Ihr Gerhard Breu



# 08

## Service

Der Service von Optima Pharma stellt sich neu auf. Das Ziel: die Kundenzufriedenheit weiter steigern.

# 14

## CSPE

Zeit ist knapp. Insbesondere, wenn in unmittelbarer Umgebung einer pharmazeutischen Fertigung eine neue Turnkey-Füll- und Verschleißlinie für Vials mit Isolator installiert und in Betrieb genommen wird. Ein Beispiel, wie das CSPE-Verfahren die Vor-Ort-Arbeitsphase bei einem Kunden um circa zwei Monate verkürzt hat.



# 26

## Künstliche Intelligenz

Der verbindliche Annex 1 fördert das Streben nach weiter erhöhter pharmazeutischer Sicherheit: Welchen Beitrag können hierzu neue Automatisierungslösungen leisten? Und haben diese Lösungen zugleich einen positiven Effekt bei dem sich weiter verschärfenden Fachkräftemangel?

## News

### 6

#### Unsere Short News

Alles Wichtige aus der Optima Welt auf einen Blick

## Strategy

### 8

#### Ein Ziel, ein Produkt, ein Ansprechpartner

Der Service von Optima Pharma stellt sich neu auf

### 14

#### Mit CSPE zur perfekten Arzneimittelverarbeitung

Time-to-Market? Nehmen Sie mit Optima Pharma die Abkürzung

## Innovation

### 20

#### MultiUse LAB: eine Maschine, zwei Einsatzgebiete

Kleine Batches hochwertiger Arzneimittel produzieren

### 26

#### KI-automatisiert in die GMP-Zukunft

Neue Herausforderungen führen zu neuen Lösungen

### 32

#### LYO-SCALE: Präzision für Parameter

Neuer Laborgefrierd Trockner entwickelt Rezeptparameter für Prozesse im kleinen Maßstab

## Insights

### 38

#### Pole Position für CDMO INCOG

Auftakt für eine hochflexible Turnkey-MultiUse Anlage mit Isolator von Optima Pharma

### 46

#### Turnkey und ein Closed Loop in China

Komplexes Turnkey-Projekt bei einem internationalen CDMO

### 52

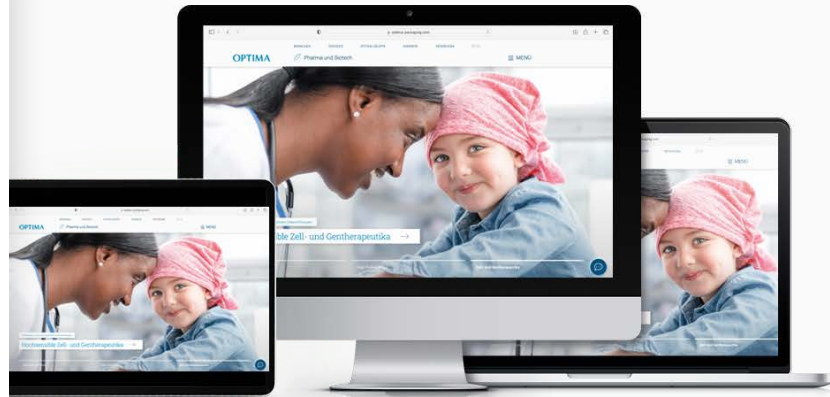
#### Interview mit Dr. Stefan König

Einblicke in das Nachhaltigkeitsmanagement von Optima

# News

## Der große Website-Relaunch

Ein Inhaltswachstum von bis zu 1.000 Prozent: Die neue Website von Optima bietet ein modernes Design und noch zielgruppenspezifischere Informationen. Ob aseptische Abfüllung, Isolator und Containment, Gefriertrocknung oder Zell- und Gentherapie – die branchenspezifische Struktur bietet eine Übersicht aller Abfüll- und Prozesslösungen von Optima für die Pharma- und Biotech-Industrie. Außerdem: Nachhaltigkeitsthemen, Serviceportfolio, Erfolgsgeschichten oder Interviews.



## Klare Haltung mit neuem Unternehmensleitbild

Um der Vielzahl an neuen Mitarbeitenden sowie den Kunden Orientierung zu bieten, wurde bei Optima das Leitbild erneuert. „We care for people“ definiert klare Mission, Vision, Prinzipien und Werte. Optima leistet mit seinen Technologien und Lösungen einen wertvollen Beitrag für mehr Gesundheit, mehr Sicherheit und eine höhere Lebensqualität. Die Vision ist, der beste Partner für Abfüll-, Verpackung- und Produktionssysteme für anspruchsvolle Produkte zu sein. Die Unternehmensgruppe bekennt sich zudem zu Werten, die die tägliche Zusammenarbeit prägen: Zuverlässigkeit, Partnerschaftlichkeit, Engagement, Lösungsorientierung und Menschlichkeit.



Erleben Sie uns in bewegten Bildern – der Optima Imagefilm

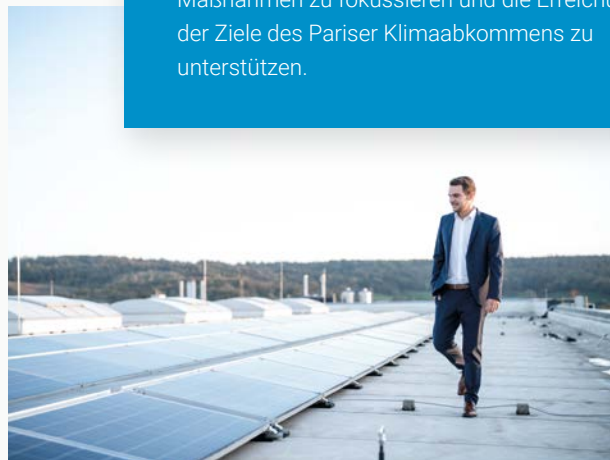


## OPTIMA auf Wachstumskurs

Optima bestärkt seinen Anspruch als Technologieführer und strategischer Innovationspartner und kann erneut auf ein erfolgreiches Geschäftsjahr 2022 zurückblicken. Optima hat nach wie vor die Flexibilität eines Familienunternehmens und zudem die Leistungsstärke eines Konzerns. Mittlerweile zählt das Unternehmen über 7.000 Kunden, vom Start-up bis zum Großkonzern. Den Großteil des Umsatzes erwirtschaftet Optima im Ausland – der Exportanteil beträgt über 85 Prozent. Rund 3.000 Mitarbeitende sind weltweit an 20 Standorten beschäftigt.

## Nachhaltig die Zukunft gestalten

Nachhaltigkeit gehört zur Unternehmens-DNA der Optima Gruppe. Aus dieser Haltung resultieren wirkungsvolle Maßnahmen: Durch regelmäßige Ratings wie von EcoVadis wird das Nachhaltigkeitsmanagement bewertet, so dass frühzeitig weitere Verbesserungsmöglichkeiten erkannt werden. Im Rahmen des Carbon Disclosure Project (CDP) stellt die Unternehmensgruppe Umweltdaten zur Verfügung, um höchste Transparenz zu ermöglichen. Zudem orientieren sich die CO<sub>2</sub>-Reduktionsziele von Optima an der Science Based Targets initiative (SBTi), um sich auf nachweislich wirksame Maßnahmen zu fokussieren und die Erreichung der Ziele des Pariser Klimaabkommens zu unterstützen.



## Your home for turnkey



## Meilenstein für die strategische Turnkey-Ausrichtung

Eine konsequente Ausrichtung der Prozesse auf die Bedürfnisse der Kunden steht bei Optima Pharma im Fokus. Die große Besonderheit: Als Partner erhalten Sie bereits heute alle Lösungen ganzheitlich aus einer Hand. Dieser Ausrichtung folgt nun ein weiterer Meilenstein in der Systemintegration: Aus der METALL+PLASTIC GmbH wird zum 1. Oktober 2023 die OPTIMA pharma containment GmbH. Durch das Zusammenwirken unserer drei Standorte der Optima Pharma Division in Schwäbisch Hall, Radolfzell und Mornshausen erhalten Sie Ihre integrierte Gesamtlösung mit Füllanlage und Isolator sowie Gefriertrockner von einem Partner – das ist einzigartig in der Branche.

Durch unseren neuen Slogan „Your home for turnkey“ verleihen wir unserem Anspruch weiter Ausdruck und verankern stärker denn je die strategische Positionierung in unserem Unternehmen: Optima ist Ihr Experte, Partner und Zuhause für Turnkey. Wir versichern Ihnen Kompetenz, Sicherheit und Zuverlässigkeit.

→  
Durch die standortübergreifende Harmonisierung der Service-Bereiche lassen sich Wartungseinsätze für die einzelnen Linienbestandteile optimal planen und miteinander abstimmen. Die Anlagenverfügbarkeit wird weiter erhöht.

# Ein Team, ein Produkt, ein Ansprechpartner

Der Service von Optima Pharma stellt sich neu auf. Das Ziel: die Kundenzufriedenheit weiter steigern. Alle Service-Bereiche werden nun standortübergreifend zusammengefasst. Kunden haben jetzt weltweit einen zentralen Ansprechpartner in Form eines Service Account Managers für alle Themen, der die Back-office-Teams koordiniert. Die einzelnen Optima Pharma Standorte wachsen weiter zusammen als „OneTeam“.

## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- OneTeam: neue weltweite Service-Organisation bei Optima Pharma
- Standortübergreifende Kernteams für die Bereiche Kundenbetreuung, Maintenance Support, Competence Team, Qualifizierung & Validierung, Business Development/Prozesse
- Vorteile für die Kunden: ein zentraler Ansprechpartner mit klarer Verantwortung, mehr Zufriedenheit, einheitliche Leistungen und Qualitätsstandards, schnellere Reaktionen und bessere Planung von Ersatzteilpaketen und Außeneinsätzen
- Vorteile für die Mitarbeitenden bei Optima: fachliche und persönliche Weiterentwicklung durch Spezialisierung und Wissensaustausch, einheitliche Tools und gemeinsamer Wissensstand, Stärkung des Teamzusammenhalts, Entlastung der Fachbereiche



Unsere Kunden werden deutlich spüren:  
Wir sind ein Team und arbeiten gemeinsam  
an einem Produkt.

Holger Burgermeister, Director Service bei Optima Pharma

2022 war für Optima Pharma ein sehr erfolgreiches Jahr. Die ganzheitliche Turnkey-Vorgehensweise mit dem Namen CSPE (Comprehensive Scientific Process Engineering) verkürzt die Zeit bis zum Produktionsstart von Abfülllinien und wird vom Markt sehr positiv angenommen. Der weltweite Maschinenbestand ist weiter gewachsen, die Servicepräsenz wurde weiter erhöht, beispielsweise mit der Eröffnung des neuen Service Hubs in Raleigh, North Carolina. Optima Pharma wird von den Kunden noch stärker als strategischer Partner für Gesamtsysteme gesehen, die Technologien für das Füllen und Verschließen, für Isolatortechnik und Gefriertrocknungstechnologien beinhalten. Deshalb wurde im vergangenen Jahr am Service-Portfolio gearbeitet. Herausgekommen ist ein durchdachtes und zielgruppenspezifisches Programm mit dem Namen „Lifetime Production Readiness“.

#### Standortübergreifende Kernteams und ein Ansprechpartner

„Der nächste Schritt im Rahmen unserer Gesamtstrategie ist die gemeinsame und harmonisierte Weiterentwicklung der Servicebereiche“, erklärt Holger Burgermeister, Director Service bei Optima Pharma. Deshalb entstehen bei Optima Pharma nun über das gesamte Jahr 2023 hinweg Kernteams für die Service-Bereiche Kundenbetreuung, Maintenance Support, Competence Team, Qualifizierung und Validierung sowie Business Development/Prozesse. Diese Teams arbeiten standortübergreifend und mit den Auslandsniederlassungen eng zusammen. Die Füll- und Verschleißtechnologien von Optima Pharma entstehen am Hauptsitz in Schwäbisch Hall, Technologien zur Dekontamination und Isolatoren kommen



Durch die Harmonisierung der Service-Bereiche ergeben sich abgestimmte Ersatz- und Verschleißteilempfehlungen, einheitliche Leistungsbeschreibungen und Angebote von einem Ansprechpartner.

aus Radolfzell, die Gefriertrocknungstechnik aus Gladenbach-Mornshausen. Ein zentraler Service Account Manager stimmt die Anliegen des Kunden zu allen Linienbestandteilen mit diesen Teams ab. „Damit kommen wir dem Wunsch unserer Kunden nach einem Leading Point of Contact nach und erhöhen die Zufriedenheit weiter“, so Burgermeister.

Dem Turnkey-Gedanken wird mit der standortübergreifenden Service-Strategie noch mehr Raum gegeben. Die neue Service-Strategie wird begleitet von einer zunehmenden Internationalisierung. „Auch das ist ein entscheidender Vorteil für unsere Kunden. Optima Pharma hat überwiegend eigene Mitarbeitende in den Märkten“, so Burgermeister. So sind die Service-Mitarbei-

tenden häufig direkt vor Ort beim Kunden oder in einem Optima Service Hub tätig und haben so einen besonders engen Draht zum Kunden. Holger Burgermeister verantwortet den standortübergreifenden Themenbereich „Business Development/Prozesse“ und unterstützt den Aufbau der weltweiten Service-Struktur.

#### Fünf Service-Bereiche, fünf Verantwortliche

Die Kundenbetreuung ist zentral bei Manuel Müller, Group Leader Customer Support bei Optima Pharma, angesiedelt. Projektmanagement, Projektierung und die weltweite Kundenbetreuung gehören zu diesem Bereich. „Die Neuorganisation zielt darauf ab, dem Kunden ein zielgruppengerechtes und abgestimmtes Service-



Serviceleistungen für Gesamtanlagen kommen nun aus einer Hand. Durch die vertiefte interne Abstimmung bei Optima Pharma kann der Service reibungslos im laufenden Anlagenbetrieb abgewickelt werden.

Portfolio für Füllmaschine, Isolator und Gefriertrockner anzubieten, das den hohen Erwartungen an ‚Lifetime Production Readiness‘ gerecht wird“, sagt Manuel Müller zu der Restrukturierung der Servicebereiche. „Die Kundenanfragen werden zukünftig für die gesamte Turnkey-Linie nach definierten Standards projiziert und bearbeitet. Sowohl für die Angebotserstellung als auch für die Auftragsabwicklung arbeiten wir als OneTeam mit dem Ziel, unseren Kunden echten Mehrwert zu bieten“, so Müller. Die Kundenbetreuung wird nun weltweit nach dieser Philosophie aufgestellt. Damit wird man sowohl lokalen Einzelprojekten als auch globalen Turnkey-Projekten gerecht.

„Da unsere Leading Points of Contact weltweit arbeiten, sind sie meist in derselben Zeitzone wie die Kunden und so deutlich besser für sie verfügbar. Die bessere Verfügbarkeit unserer Mitarbeitenden sichert den Kunden eine schnellere und lokale Abstimmung ihrer Anforderung, ohne jedoch die Anbindung an die technischen Fachbereiche in Deutschland zu vernachlässigen“, schildert Müller die Vorteile der neuen Organisation. Dafür werden die Mitarbei-

tenden im Service über standortübergreifende Qualifizierungsprogramme einheitlich ausgebildet, so ist weltweit der gleiche Ausbildungsstand gewährleistet.

Den Bereich Maintenance Support treibt Matthias Staus, Group Leader Service bei Optima Pharma, voran. Dieser Servicebereich plant die präventiven und zustandsbasierten Wartungsmaßnahmen bei den Kunden. Gefragt nach den Vorteilen der neuen Service-Strategie ist die Antwort klar und deutlich: „Wir bieten unseren Kunden proaktive, standortübergreifend abgestimmte Ersatzteil- und Wartungsstrategien an“, sagt Staus. Durch die Harmonisierung ergeben sich abgestimmte Ersatz- und Verschleißteilempfehlungen für die Gesamtanlage, einheitliche Leistungsbeschreibungen und ein einziges Angebot von einem Ansprechpartner. Serviceeinsätze für die verschiedenen Linienbestandteile können nun deutlich besser aufeinander abgestimmt werden. „Zudem rückt unser Team noch enger zusammen und die Kolleginnen und Kollegen können vom Fachwissen und der Erfahrung ihrer Teammitglieder profitieren“, ist Staus überzeugt.

Ronny Wiske, Group Leader Life Cycle Services bei Optima Pharma, ist künftig standortübergreifend für den Bereich Competence Team zuständig. Dieses kümmert sich schwerpunktmäßig um Unterstützungsleistungen und Troubleshootings bei den Anlagen. „Die Kunden erwarten bei Störungen an der Gesamtanlage eine einfache, dokumentierte und koordinierte Störungsbehebung. Unser Team stellt sich dafür auf, komplexe und produktübergreifende Störfälle gemeinsam zu analysieren und abzustellen. Dafür werden sowohl in der Auswahl der Remote-Tools als auch in der Methodik einheitliche Vorgehensweisen angewandt. Durch die neue Organisation nutzen wir erfolgreich Synergien und Learnings für weitere Anlagen im Feld und sowie unseren Neuprojekten“, sagt Wiske. „Durch die Standardisierung unserer Tools und Prozesse im Inland und bei den Organisationen im Ausland sowie durch die Präsenz unserer Experten vor Ort lernen wir gemeinsam dazu und werden noch effektiver bei der Bearbeitung aller Kundenliegen“, so Wiske.



## Wir bieten unseren Kunden proaktive, standortübergreifend abgestimmte Ersatzteil- und Wartungsstrategien an.

Matthias Staus, Group Leader Service bei Optima Pharma

Für den Bereich Qualifizierung und Validierung ist Andreas Milich, Service Director in Radolfzell, standortübergreifend verantwortlich. In diesem Bereich gilt ebenfalls: ein Team, eine Vorgehensweise, eine qualifizierte Anlage für den Kunden. „Im Bereich der Qualifizierung und Validierung leben wir den CSPE 2.0-Ansatz weiter und bringen das Know-how aller unserer Standorte noch besser zusammen“, erklärt Milich. So kommen beispielsweise alle Qualifizierungsunterlagen aus einer Hand, durch die vertiefte interne Abstimmung können umfassende Teile der Qualifizierung reibungslos im laufenden Anlagenbetrieb abgewickelt werden. Auch beim Einsatz von Ressourcen wie Kalibriermitteln profitieren die Kunden von der abgestimmten Herangehensweise. „CSPE 2.0 wird damit auch im Bereich Qualifizierung und Validierung zum Rundum-Sorglos-Paket“, sagt Milich. Die Mitarbeitenden in diesem Bereich werden durch intensive Schulungen umfassend auf die neue Organisation vorbereitet. ☺



Da die Service Account Manager weltweit tätig sind, haben sie einen besonders engen Draht zum Kunden und Service-Reaktionen sind deutlich schneller möglich.



# Mit CSPE zur perfekten Arzneimittel- Verarbeitung

Zeit ist knapp. Insbesondere, wenn in unmittelbarer Umgebung einer pharmazeutischen Fertigung eine neue Turnkey-Füll- und Verschließlinie für Vials mit Isolator installiert und in Betrieb genommen wird. Erst CSPE ermöglichte bei einem Projekt für Arzneimittel einen präzisen Produktionsstart mit minimierten Auswirkungen auf die laufende Produktion. Die installierte Anlage überzeugt zudem mit umfassenden Produktsparfunktionen.

## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neue Turnkey-Abfüllanlage mit Isolator für Vials für ein international agierendes Pharmaunternehmen
- Für die Arzneimittel werden umfassende Produktsparfunktionen für das Füllen und Verschließen integriert
- Overview Cams geben rückblickend Sicherheit, beispielsweise nach Eingriffen über die Isolator-Handschuhe
- Mit dem CSPE-Verfahren wird die Anlagenkonzeption im Vorfeld umfassend virtuell optimiert
- Anpassungen der Anlage an den Gebäudebestand konnten in mehreren Projektphasen mit CSPE flexibel umgesetzt werden
- Dank CSPE wurde die Vor-Ort-Arbeitsphase beim Kunden um circa zwei Monate verkürzt

Die Vorab-Zyklusentwicklung wurde bereits im CSPE-Center bei Optima Pharma durchgeführt.

→  
Interne Schätzungen  
gehen bei diesem  
Projekt von zwei  
Monaten Zeitersparnis  
aus, welche mit dem  
CSPE-Verfahren für den  
Kunden vor Ort erreicht  
wurden.

Nimmt eine neue Abfüllanlage mit Isolorteknik ab Beginn der Installation bis zum Site Acceptance Test (SAT) nur sehr wenig Zeit in Anspruch, ist dies für das pharmazeutische Unternehmen extrem hilfreich. Hierfür nutzt Optima die Vorteile des CSPE-Verfahrens (Comprehensive Scientific Process Engineering) und betreibt Systemintegration auf höchstem Niveau. So auch in diesem Projekt, das ein Global Player in Auftrag gegeben hat. CSPE greift bereits in der Konzeptions- und Engineeringphase. Letztlich gehe es darum, potenzielle Risiken weg vom pharmazeutischen Unternehmen zu verlagern und diese bereits umfassend im Engineering und den CSPE-Centern bei Optima Pharma abzubilden, also noch vor der Auslieferung abzuarbeiten, sagt Armin Weber, Director Project Engineering bei Optima Pharma.

#### Komplettlinie vollintegriert

Auf Basis von knappen Rohstoffen entstehen sehr hochwertige, empfindliche und letztlich teure Arzneimittel. Zahlreiche Funktionen in der Anlage sollten daher das Maximum an anwendbarem Arzneimittel aus einer gegebenen Menge Liquida pro Batch generieren – sprich, die sogenannte Produktausbeute optimieren. Die neue Linie besteht aus einer Waschmaschine zur Reinigung der Vials, einem Sterilisiertunnel, einer Füll- und Verschließmaschine unter Isolator sowie einem Trayloader.



↑  
Im ersten Schritt werden die Vials in einer Waschmaschine gereinigt.

Parallel zu den Gebäudeplanungen verlief bereits die Anlagenkonzeption, sodass Änderungen und Limitierungen des Bestands flexibel eingearbeitet wurden. Der Aufstellbereich wurde nahezu in den Rohbau-Zustand zurückversetzt, doch blieben die Deckenhöhe, Stützpfiler und verschiedene Lüftungsleitungen fix. Insbesondere die Isolorteknik wurde von Optima umfassend ans Gebäude angepasst. Beispielsweise mussten einige Elemente der Isolator-Lüftungstechnik in das darüber liegende Technikgeschoss verlagert werden.

#### Work in progress: flexibel bleiben

Schon in dieser Phase kamen die Vorteile des CSPE-Verfahrens voll zum Tragen. Die gesamte Füll- und Verschließlinie sowie der Isolator-Aufbau wurden als Einheit von einem übergreifenden Projektteam aufeinander abgestimmt. So konnten auch die neuen, anzupassenden Schnittstellen unbürokratisch und schnell virtuell getestet werden.

Zu den CSPE-Leistungen während der Konzeptionsphase zählten außerdem Strömungssimulationen, mit deren Hilfe ein idealer, turbulenzarmer Laminar Flow über den gesamten Isolatorbereich ausgearbeitet wurde. Simuliert und optimiert wurden auch die Geometrien der Fülldüsen in Kombination mit den Behältnissen.



↑  
Nach dem Sterilisiertunnel folgt der Übergang in den isolatorgeschützten Füllbereich.



Erste Parameter für ein sauberes und zugleich leistungsstarkes Füllverhalten wurden entwickelt. Später wurden real im CSPE-Center die gesamte Automation sowie die Sicherheitskreise getestet.

#### Die Arzneimittel-Maximierung

Eine hohe Produktausbeute – ein wesentliches Ziel des Projekts – erfordert als Basis zunächst ein hochgenaues Füllsystem. Darüber hinaus sind spezifische Funktionen entscheidend. Beispielsweise wird beim Anfahren der Anlage systembedingt erst eine gewisse Zeit benötigt, bis das Füllsystem konsistente Füllgewichte erzielen kann. Um schon in dieser Phase das Produkt vollständig

zu nutzen, werden Behältnisse zunächst auf der Wägezelle bis zum Erreichen des Zielgewichts befüllt. Sobald die vollständige Genauigkeit erreicht ist, wechselt das Füllsystem automatisch in den Standard-Betrieb.

Auch bei voller Leistung wird das Füllgewicht jedes einzelnen Behältnisses geprüft. Treten Abweichungen auf, verlässt die Anlage unmittelbar die Verarbeitungsroutine, um fehlendes Produkt aufzudosieren. Gegen Ende eines Batchs lässt sich mit dieser Funktion zudem risikolos bis zum letzten Tropfen Arzneimittel dosieren. Nur das letzte Behältnis, für das nicht mehr genügend Produkt vorhanden ist, wird ausgeschleust. Allein mit diesen Features entstehen pro Batch Füllgenauigkeiten, die um das 50- bis 100-fache höher sind als bei konventionellen Füllsystemen.

Weitere Funktionen unterstützen die hohe Produktausbeute: Sollte im ersten Anlauf das Aufsetzen und Eindrücken eines Stopfens nicht gelingen, verlässt die Anlage die Verarbeitungsroutine und wiederholt diesen Vorgang – das sogenannte Restoppering. Auch gegen den „Popup-Effekt“ ist man gewappnet. Insbesondere bei größeren Füllvolumina kann beim Verschließen ein Überdruck im Behältnis entstehen, durch den sich einzelne Stopfen lösen würden. Um diesen Effekt zu verhindern, werden die Stopfen beim Aufdrücken verformt, sodass Luft aus dem Behältnis entweichen kann. Mit der Cap-Roundness-Control werden schon im Sortiertopf die Bördelkappen per Kamera auf Rundheit kontrolliert. Mit dem Optima System werden daher nur gut geprüfte, runde Kappen aufgesetzt, was unnötiges Ausschleusen von Produkt verhindert.



↑  
Bis zu 5.000 Vials werden pro Stunde verarbeitet. Produktsparfunktionen schöpfen die vorhandene Menge der Arzneimittel optimal aus.



↑  
Teil des CSPE-Verfahrens sind verschiedene Simulationen, beispielsweise des Laminar Flows und des Füllverhaltens.

### Aufgezeichnete Prozesse geben Sicherheit

Die integrierten Overview Cams aus dem IPAS-Portfolio von Optima (IPAS: Intelligent Production Assistance Services) dienen im Zweifelsfall der „Rettung“ von einzelnen Arzneimitteln bis hin zu ganzen Batches. Mit Kameras werden kontinuierlich die Vorgänge an bzw. in der Anlage aufgezeichnet. Das ist von Vorteil, wenn beispielsweise bei einem Anlagenfehler manuelle Eingriffe über die Handschuhe stattfinden. Bei Unsicherheiten über deren Konformität können die gespeicherten Aufzeichnungen zu Rate gezogen, Entscheidungen getroffen und dokumentiert werden. Die Linie erreicht eine Leistung von bis zu 5.000 Vials pro Stunde (70 ml-Vialformat). Für schnelle Formatwechsel hat Optima einen



**Die Anlagentechnik wird unsere Effizienz im Anwendungsgebiet stark erhöhen, das steht schon heute fest.**

Kundenstimme (international agierendes Pharmaunternehmen)

Transportrechen installiert, der die gesamte Bandbreite von 70 ml bis 500 ml formatteillos beherrscht. Die servomotorisch durchführbaren und manuellen Formatwechselarbeiten ergeben in der Summe etwa 30 Minuten, bis die Linie erneut einsatzbereit ist. Im CSPE-Center wurde die Linie im Mai 2021 mit Isolator auf-

gebaut und umfassend getestet. Unter anderem wurden hier die Dichtigkeit des Isolators und die Funktion sämtlicher Schnittstellen geprüft. Bereits im Rahmen des integrierten Factory Acceptance Test (iFAT) führte

Optima zahlreiche Qualifizierungstests durch, die sonst erst beim Kunden stattfinden würden. Auf dieser Basis gelang es dem pharmazeutischen Unternehmen, später die eigenen Tests wesentlich zu beschleunigen, indem Werte des iFATs referenziert wurden.

### Zwei Monate gespart

Gleiches gilt für die Vorab-Zyklusentwicklung für den Isolator. Inzwischen bietet Optima dies als weitere CSPE-Leistung an. Mit biologischen und chemischen Indikatoren wurden im hauseigenen Optima Labor erste Werte entwickelt und Temperaturverteilungsstudien durchgeführt. Zusammen ergab dies eine sehr gute Basis für die finale Zyklusentwicklung beim Kunden. Die Zeitersparnis, die mit diesen CSPE-Leistungen vor Ort entstand, schätzt Matthias Naser (Chief Operation Office), der maßgeblich im Projekt mitgewirkt hat, auf rund zwei Monate. Das sind zwei Monate, in denen die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens länger „ungestört“ den eigentlichen Aufgaben im Unternehmen nachgehen konnten. Das Projekt fand noch während der Hochphase der Corona-Krise mit strengen Reisebeschränkungen statt. Dadurch waren die Projektbeteiligten des Kunden letztlich nur beim iFAT in Schwäbisch Hall vor Ort und das mit reduzierter Mannschaft. Mit Online-Schulungen konnte die Anlage den künftigen Bedienerinnen und Bedienern dennoch schon vor dem iFAT nähergebracht werden. Beim iFAT war dann seitens Optima wiederum nur ein kleiner Teil

der verantwortlichen Mitarbeiter in der Montagehalle des CSPE-Centers anwesend, ein anderer Teil begleitete den Ablauf von außerhalb. Dadurch konnten alle angereisten Kunden-Mitarbeiter die Anlage direkt in Augenschein nehmen.

### Präzision bis zum Aufstellort

Das Einbringen der verschiedenen Anlagenteile forderte nochmals die volle Aufmerksamkeit und ein detailliertes Einbring-Konzept. Über eine geöffnete Außenwand sowie ein speziell für dieses Projekt errichtetes Plateau konnte die neue Anlage in Teilen, in Etappen und mit Millimeter-Arbeit an ihren Aufstellort transportiert werden. Im Oktober 2021 folgte dann unmittelbar der SAT, denn Isolator und Füll- und Verschleißmaschine waren schon zuvor ein eingespieltes Team.

Der Kunde zeigt sich mit dem Projektverlauf und der Anlagentechnik sehr zufrieden: „Ein nahezu reibungsloser Verlauf unter nicht ganz einfachen Voraussetzungen ist nicht selbstverständlich. Und die Anlagentechnik wird unsere Effizienz im Anwendungsgebiet stark erhöhen, das steht schon heute fest.“ ☺



←  
Mit der neuen Anlage für das Dosieren und Verschließen teurer, empfindlicher Arzneimittel werde sich die Effizienz im Anwendungsgebiet stark erhöhen, so der Kunde.

Fertig installiert und in Betrieb. Das Fazit des Kunden fällt eindeutig aus.  
↓

→  
Maßarbeit dominierte beim Konzipieren und Einbringen der Maschinen in den Gebäudebestand.



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- MultiUse LAB: Perfekte Parameter-Entwicklung für MultiUse Produktionsanlagen. Letztere werden von Entwicklungsaufgaben entlastet
- Kommerzielle Verarbeitung von Kleinstchargen hochwertiger Arzneimittel, beispielsweise Zell- und Gentherapien, unter Isolator
- Hochflexibel: Behältnistypen, Funktionen, Produktpfade, Füllsysteme, Formate und Aufstellort
- Alle Produktparfunktionen sowie Technologien wie beispielsweise das Sensor-Füllen, das Vakuum-Füllen und -Verschließen sind identisch wie bei den Produktionsanlagen
- Dazu passende Isolorteknik und Gefriertrockner mit Beladesystemen als Turnkey-Anlagen

# MultiUse LAB: eine Maschine, zwei Einsatzgebiete

Die MultiUse LAB beherrscht die Sterilverarbeitung hochwertiger Arzneimittel in kleinen Batches. Und sie bietet die perfekte Parameter-Entwicklung für Produktionsanlagen – was letztere von Entwicklungsaufgaben befreit.



↑  
Die MultiUse LAB deckt zwei Einsatzszenarien zu einhundert Prozent ab: Kleine Batches hochwertiger Arzneimittel produzieren. Und Parameter entwickeln, um diese an Anlagen mit höherer und hoher Leistung einsetzen zu können. Produktionsanlagen werden damit von Entwicklungsaufgaben entlastet.

Der jüngste Neuzugang im MultiUse Portfolio hat es in sich. Die MultiUse LAB ist eine besonders kompakte Maschine und doch entsprechen die integrierten Funktionen exakt denen der MultiUse Anlagen in höheren Leistungsbereichen. So lassen sich mit der MultiUse LAB Parameter für Produktionsanlagen perfekt vorbereiten.

Mit ihrer besonderen Konzeption ist die MultiUse LAB genauso für die kommerzielle Verarbeitung besonders teuer und komplexer Arzneimittel in sehr kleinen Batches prädestiniert. Das Einsatzgebiet der Maschine mit Isolator umfasst hier zudem die klinischen Phasen.

### Anlagen-Parameter to go

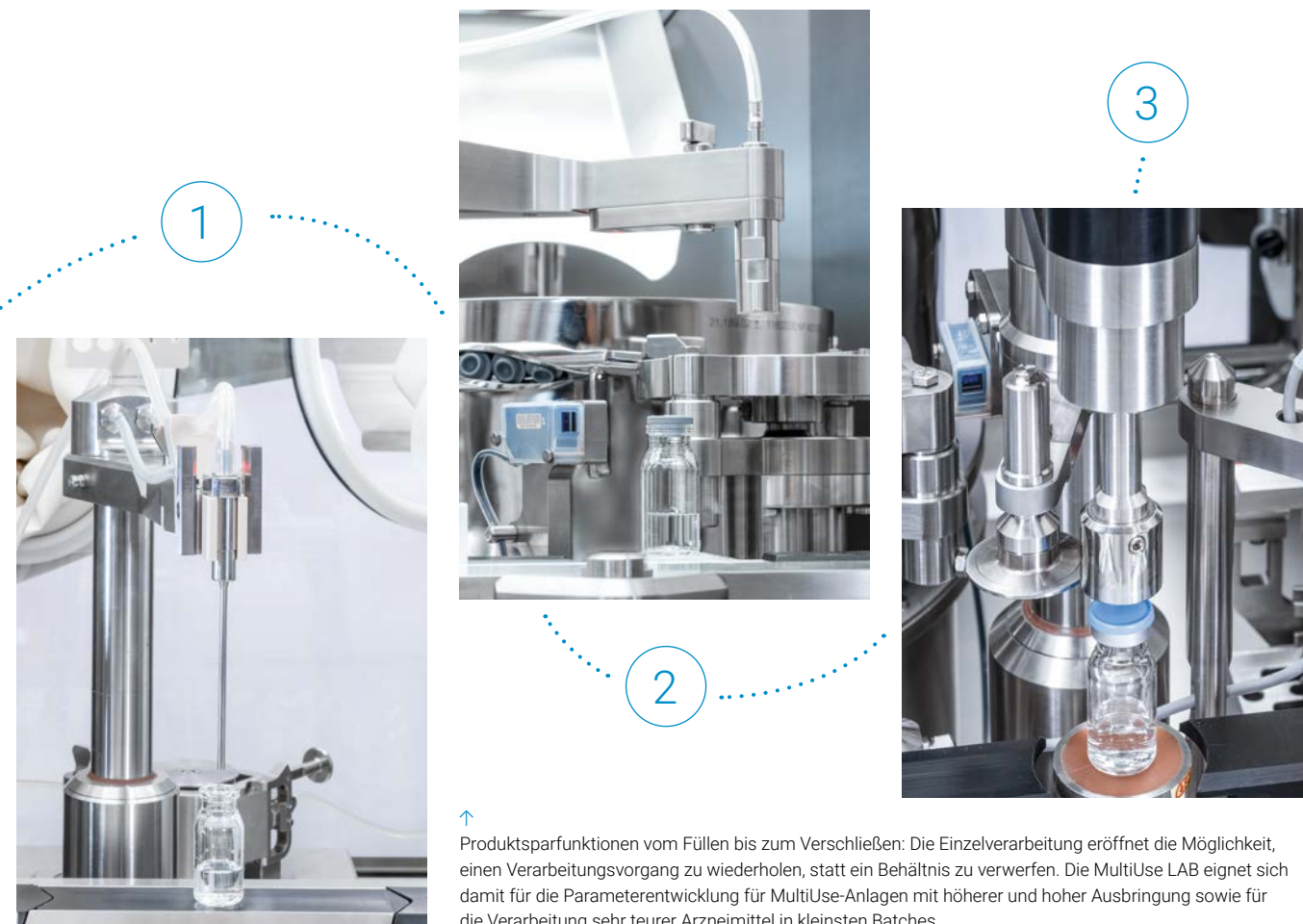
Blicken wir zunächst auf die Parameter-Entwicklung: Anwender der MultiUse LAB befreien vorhandene MultiUse Anlagen von Aufgaben, für die sie eigentlich nicht gedacht sind. Das Bestimmen neuer Parameter für ein neues Arzneimittel oder einen neuen Behälter-Typ kann eine Produktionsanlage über eine durchaus längere Phase blockieren – was gleichbedeutend mit massiven Produktionsausfallzeiten und entgangenem Umsatz ist. Kosten entstehen auch, wenn MultiUse Anlagen mit hoher Ausbringung

für die Parameter-Entwicklung verwendet werden, bei denen ein Vielfaches an Behältnissen und Materialien verbraucht wird. Der Einsatz einer MultiUse LAB ist daher für viele Anwender wirtschaftlich sinnvoll.

Sollen Anlagenparameter im Labor entwickelt werden, müssen zunächst einige technische Voraussetzungen erfüllt sein. Die technische Gleichheit ist eine davon: Die MultiUse LAB beherrscht, wie auch die anderen Maschinen des Portfolios, die drei Behältertypen Vials, Fertigspritzen und Karpulen. In ihr sind zudem alle verfügbaren ProduktparFunktionen integriert, wie sie in den MultiUse Anlagen mit höherer Leistung vorhanden sind. Bis hin zum Sensor- sowie zum Vakuum-Füllen und -Verschließen reichen die Funktionen, die mit an Bord sind und für die dieses Gleichheitsprinzip gilt.

### Technisch identisch

Damit das Hochskalieren der Parameter auf Produktionsanlagen gelingt, ist jedoch nicht nur der Funktionsumfang identisch, sondern auch die jeweilige Ausführung. Hier hat Optima das Maximum an funktionaler Gleichheit aus den großen MultiUse Anlagen in die LAB-Version übertragen. So sind beispielsweise die



↑ Die OPTIMA MultiUse LAB ist auf die Verarbeitung von RTU-Behältnissen ausgelegt.

Auslegung des Antriebsstrangs, die Software und auch prozessrelevante mechanische Teile wie Setzrohre unverändert zu den Produktionsmaschinen. Gleiches gilt für Verarbeitungsfunktionen wie das Füllen, Stopfsetzen und Bördeln, die allesamt wie bei den Produktionsanlagen ausgeführt sind. Damit die Prozessabläufe an den einzelnen Stationen bzw. die Funktionen den großen Anlagen entsprechen können, findet ebenfalls eine vollautomatisierte Einzelverarbeitung der Behältnisse statt. Nur so lassen sich ProduktparFunktionen wie beispielsweise das Re-Dosing mit der MultiUse LAB eins zu eins entwickeln und später auf die großen Anlagen übertragen.

### Parameter als Dienstleistung

Für die optimale Parameter-Entwicklung können Hochgeschwindigkeitskameras mit Blick auf die entscheidenden Abläufe integriert werden. Auch zusätzliche Sensoren, wie beispielsweise eine Kraftmessdose für das Bördeln, werden optional verbaut. Mit den umfangreichen Informationen – visuelle Einblicke sowie

Messdaten – gelingt die Parameter-Entwicklung wesentlich zielgerichteter als auf reinen Produktionsmaschinen mit höherer Ausbringung. Erste CDMOs werden mit der MultiUse LAB Version sogar die Parameter-Entwicklung als externe Dienstleistung für pharmazeutische Unternehmen anbieten. Genauso profitieren pharmazeutische Unternehmen, die selbst in eine MultiUse LAB investieren, vom präzisen Skalieren und Übertragen der Anlagen-Parameter auf ihre größeren Linien.

### Alles fürs Produzieren: Zell- und Gentherapien

Kommen wir zum zweiten Einsatzgebiet: Die MultiUse LAB ist nicht weniger als eine vollwertige Produktionsmaschine für hochwertige Arzneimittel in kleinen und sehr kleinen Batches, beispielsweise Arzneimittel aus der personalisierten Medizin, Zell- und Gentherapien. Auch Start-ups zählen hier zu den Zielmärkten des neuen Maschinentyps. Dementsprechend ist der Leistungsbereich niedriger ausgelegt.

Von Anlagen mit  
niedriger Ausbringung bis hin zur  
flexibelsten Hochleistungsanlage



Identische Prozesse und Funktionen ab dem Labor bis in den Hochleistungsbereich. Zudem die höchste Produktausbeute und Flexibilität, variable Verarbeitungspfade sowie die Turnkey-Realisierung einschließlich Isolatoren und Gefriertrocknungsanlagen – all das findet sich im einzigartigen MultiUse Maschinenkonzept vereint. Mit der neuen MultiUse LAB hat Optima Pharma das Portfolio jetzt komplettiert.

Werden sehr teure Arzneimittel verabreicht, profitieren Anwender massiv von den integrierten Produktparfunktionen. Bei besonders kleinen Batches lässt sich mit der Umstellung auf einstelliges Dosieren die Produktausbeute noch weiter maximieren. Mit dem variablen Kombi-Füllmodul von Optima werden die gängigen Pumpensysteme innerhalb kürzester Zeit in die Anlage integriert. Je nach Produkteigenschaften wird das geeignete Füllsystem ausgewählt.

#### Steriler, sanfter Transport

Als Isolator-Maschine bietet die MultiUse LAB einen vollständig automatisierten Transport und Verarbeitungsprozess ab dem De-Nesten bis hin zum erneuten Re-Nesten unter aseptischen Bedingungen. Dabei werden die Behältnisse von einem automatischen Handling-System aus dem Nest entnommen und von Station zu Station gereicht – manuelle Tätigkeiten am Behältnis entfallen komplett. Nach der Einzelverarbeitung werden die RTU-Behältnisse in ein Nest zurückplatziert. An keiner Stelle findet ein Glas-zu-Glas-Kontakt statt, was, insbesondere bei empfindlichen, beispielsweise kryo-fähigen Packmitteln, ein wichtiges Kriterium in der kommerziellen Verarbeitung ist. Das Handling-System passt zum niedrigen Leistungsbereich und erschließt Kostenvorteile gegenüber den Transportsystemen der Produktionsanlagen. Bei einem Wechsel zwischen den Behältnistypen werden lediglich Formatteile – keine Module – gewechselt. Es sind keine weiteren Umbauarbeiten an der Anlage erforderlich. Willkommener Nebeneffekt: Es müssen keine Module eingelagert werden. Alles ist und verbleibt in der „Drei-in-einer-Maschine“ für Vials, Fertigspritzen und Karpulen.

#### Einsatz in Forschung und Entwicklung

Je nach Arzneimitteltyp ist es vorstellbar, dass die Produktion bzw. die Batches wachsen werden. In diesem Szenario besteht ein bereits qualifizierter Produktionsprozess, der sich dann auf eine größere MultiUse Anlage übertragen lässt. Eine erneute Qualifizierung oder Validierung ist nun wesentlich vereinfacht, da die Prozesse, abgesehen vom Transport, identisch sind. Auch die klinische Phase ist ein Anwendungsgebiet der MultiUse LAB, wenn im Rahmen von Forschung und Entwicklung pharmazeutische Liquida mit APIs (Active Pharmaceutical Ingredients) dosiert und verschlossen werden sollen. Hier sind pharmazeutische Unternehmen bis hin zu Universitäten angesprochen. Die Durchführung von Media Fills sowie Stabilitätstests zukünftiger Arzneimittel sind weitere Anwendungsgebiete aus dem Labor-Bereich.

#### Isolator und Gefriertrockner

Der Isolator der MultiUse LAB entspricht der INTISO Technologie. Auch im kleinen Maßstab greift hier der Optima Turnkey-Ansatz sowie das Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE), indem der Isolator schon in seiner Konzeption umfassend auf die MultiUse LAB abgestimmt wurde. Die Kühlung des Isolators wurde vollständig ins Isolatorplenum integriert und auf eine HVAC-Einheit verzichtet, sodass ein Anschluss an Technikgeschosse nicht erforderlich ist. Durch die integrierte Kühlung wird die auftretende Wärmelast nicht in den Reinraum abgegeben. Zudem wird das zur Dekontamination eingesetzte  $H_2O_2$  nach Abschluss des Dekontaminationsprozesses katalytisch neutralisiert und kann als Abluft in den Aufstellraum geleitet werden. Diese Isolatorausführung spart

Investitionskosten sowie Zeit und Kosten bei der Inbetriebnahme. Für die kommerzielle Nutzung, jedoch auch für die Forschung und Entwicklung, ist häufig die Anbindung an einen Gefriertrocknungsprozess wichtig. Schon die erste beauftragte MultiUse LAB ist ein Turnkey-Projekt und wird mit einem Optima Gefriertrockner verbunden sein. Eine Reihe-für-Reihe-Beladung ist vorgesehen. Darüber hinaus befinden sich derzeit neue Gefriertrockner-Typen bei Optima in der Konzeptions- und Realisierungsphase, die speziell auf die Entwicklung von Gefriertrocknungsrezepten, für Labore sowie für die Produktion besonders kleiner kommerzieller Batches, ausgelegt sind (vgl. S. 32).

#### Passt überall

Nicht zuletzt kommt die MultiUse LAB mit sehr wenig Platz aus. Dazu trägt insbesondere auch die Isolator-Technologie bei. Zudem ist die Maschine teilbar, was den Transport und das Einbringen in Gebäude, beispielsweise über Aufzüge, erleichtert. Fazit: Die MultiUse LAB ist ein bis ins Detail durchdachtes Maschinenkonzept, sowohl für die Rezeptparameter-Entwicklung von Anlagen mit höherer Ausbringung als auch für die Produktion kleiner Batches sehr hochwertiger Arzneimittel. ☺

#### ➔ MEHR ZUM THEMA

##### Hochflexibel: MultiUse Anlagen von OPTIMA

Die MultiUse Maschinenserie ist einzigartig. Jede MultiUse Anlage kann die drei Behältnistypen Vials, Fertigspritzen und Karpulen verarbeiten – ohne jeglichen Modulwechsel. Um die Produktausbeute zu maximieren, werden in MultiUse Anlagen umfassende Produktparfunktionen integriert. In ein System lassen sich zudem unterschiedliche Produktpfade installieren, beispielsweise für Gefriertrocknungsprodukte, für RTU- und Bulk-Behältnisse. Die Isolator- und die Gefriertrocknungstechnik werden im OPTIMA CSPE-Prozess (Comprehensive Scientific Process Engineering) schlüsselfertig konzipiert und realisiert. Das MultiUse Portfolio umfasst alle Leistungsbereiche bis hin zur Hochleistungsanlage mit einer Ausbringung von bis zu 24.000 Objekten/h. Die neue MultiUse LAB ist wiederum für die Rezept-Parameterentwicklung für Produktionsanlagen sowie für die kommerzielle Herstellung sehr hochwertiger Arzneimittel in kleinen Batches und die klinischen Phasen prädestiniert.



↑  
Wie jede MultiUse Maschine ist auch die LAB Version eine Drei-in-eins-Maschine: Vials, Fertigspritzen und Karpulen werden verarbeitet – ohne Modulwechsel.

## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neue Automatisierungslösungen kommen aktuellen GMP-Anforderungen entgegen und wirken außerdem gegen den Fachkräftemangel
- Das Minimieren von Handschuheingriffen plant und realisiert Optima Pharma insbesondere auch an Anlagen mit hoher Ausbringung
- Bestehende und kommende Automatisierungen u.a. für folgende Bereiche: Inline-Umweltmonitoring mit Keimanalyse, Inline-Stopfenkorrektur in Pick-and-Place-Zuführung, Produktpfad-Handling, Behältniszuführung über automatisierte RTP-Ports, Rescue-Lösungen
- Die Robotersteuerung unter Einbeziehung künstlicher Intelligenz erschließt neue Potenziale, eine erste Funktion wurde damit realisiert

# KI-automatisiert in die GMP-Zukunft

Weniger manuelle Intervention, mehr Automation: Der seit August 2022 verbindliche Annex 1 fördert das Streben nach weiter erhöhter pharmazeutischer Sicherheit: Welchen Beitrag können hierzu neue Automatisierungslösungen leisten? Und haben diese Lösungen zugleich einen positiven Effekt bei dem sich weiter verschärfenden Fachkräftemangel?

Neue Herausforderungen führen zu neuen Lösungen – oft über eine Phase der schrittweisen Verbesserungen hinweg, bis die Vorteile mögliche Nachteile klar übertreffen. Die Einführung der Isolator-Technik ist ein Beispiel dafür, als zunächst noch Dekontaminationszyklen von vielen Stunden den erstmals reproduzierbaren Dekontaminationsresultaten gegenüberstanden. Erste Anlagentypen verzichteten nun komplett auf Handschuheingriffe an Isolatoren und geben Anlass für einen neuen „Diskurs“: Noch ist die Möglichkeit einer manuellen Intervention Vor- und Nachteil zugleich. Wer die Chance hat, ein sehr teures Arzneimittel-Batch GMP-konform manuell über Handschuheingriffe zu retten, wird dies tun. Dabei ist die Reproduzierbarkeit eines Eingriffs nicht gegeben und die Handschuhe selbst gelten als ein gewisses pharmazeutisches Risiko, das mit den bekannten Maßnahmen minimiert wird.

### **Handschuheingriffe: weniger ist mehr**

Die Idee des Verzichts auf Handschuheingriffe an Isolatoren fasziniert. GMP-konformes Verhalten über Handschuheingriffe lässt sich zwar schulen, doch letztlich ist der Mensch nicht darauf „programmierbar“. Eine unaufmerksame Bewegung mit dem dekontaminierten, jedoch nicht dampfsterilisierten Handschuh beispielsweise über einen Sortiertopf mit Stopfen würde bereits das „First-Air-Prinzip“ unterbrechen, wie es im aktuellen Annex 1 für produktberührende Teile postuliert ist.

Somit sind Innovationen in der Automatisierung gefragt, mit denen potenzielle pharmazeutische Risiken weiter minimiert werden. Idealerweise lässt sich damit zugleich der Personaleinsatz an den Anlagen reduzieren, um dem Fachkräftemangel zu begegnen.



Simulationen helfen in der Konstruktion, die aktuellen Anforderungen des GMP Annex 1, insbesondere das „First Air Prinzip“, optimiert in den Füll- und Verschleißanlagen umzusetzen. Der Verlauf des Laminar Flows wird exakt nachvollzogen.

### Für Reproduzierbarkeit und gegen Fachkräftemangel

Sicher ist, dass die weitere Automatisierung pharmazeutischer Prozesse sich nicht mit einer singulären Technologie umsetzen lassen wird. Es erfordert differenzierte technische Lösungswege an verschiedenen Stellen der Anlagentechnik. Wichtig, so der Ansatz von Optima Pharma, wird dabei sein, dass diese Funktionen gerade auch für Anlagen mit hoher Ausbringung zur Verfügung stehen. Hierin sieht man den größten Nutzen, da über diese Anlagen der weitaus größte Teil der Patientenversorgung mit aseptisch produzierten flüssigen Arzneimitteln erfolgt. Vor diesem Hintergrund wird ersichtlich, warum Optima Pharma als vorrangiges Ziel die Minimierung, nicht die Eliminierung, von Handschuheingriffen formuliert. Dazu auch nochmals der regulatorische Bezug: Mit Hilfe von neuen technischen Funktionen soll der Anwender seitens Optima Pharma befähigt werden, in Kenntnis seiner aseptischen Prozesse und den damit verbundenen potenziellen Kontaminationsrisiken eine darauf abgestimmte Produktionsstrategie, eine sogenannte „Rationale“, zu entwickeln, wie dies auch im Annex 1 formuliert wird.

### Neue Funktionen auch für hohe Leistungsklassen

Dazu hat Optima Pharma in Pilotprojekten erste neue Funktionen in die praktische Anwendung gebracht. Die Priorität bei der Entwicklung neuer Automatisierungslösungen lag, wie erläutert, auf der Minimierung von Handschuheingriffen, an kommerziellen Anlagen, wo dies möglich ist. Also an Anlagen, die mit hoher und mittlerer Ausbringung füllen und verschließen.



Auch bei Anlagen beispielsweise für die personalisierte Medizin, also Anlagen mit niedriger Ausbringung, erkennt Optima Pharma Vorteile darin, Technologien für die Handschuh-Minimierung einzuführen.

Was zugleich heißt, dass einzelne Handschuheingriffe, im Sinne von Rescue-Lösungen, an Anlagen verbleiben können – gerade, wenn darauf sehr teure Arzneimittel verarbeitet werden sollen. Wo aktuell noch die Vorteile überwiegen, sollen Handschuheingriffe als Rescue-Lösung verbleiben. Wo es jedoch technisch bessere, sichere Alternativen geben wird, soll auf Handschuheingriffe verzichtet werden.

### Minimieren statt Eliminieren

Das Minimieren von Handschuheingriffen erreicht Optima Pharma mit neuen Funktionen und Technologien. Erste Einblicke dazu: So werden derzeit noch Petrischalen für das Erfassen einer potenziell vorhandenen Keim-Belastung im Isolator-geschützten Bereich eingesetzt. Anlagenbediener platzieren diese über Handschuheingriffe und nach regelmäßigen zeitlichen Abständen werden diese wiederum über Handschuheingriffe aufwändig aus dem Isolator entfernt, um sie anschließend bebrüten und auswerten zu können. Ein nicht ganz trivialer Vorgang, der in der manuellen Ausführung durch Anlagenbediener ein gewisses Fehlerrisiko birgt. Dagegen will ein neues System das Auftreten von Keimen im Isolator automatisiert in Echtzeit detektieren. Bei dem Verfahren wird, parallel und analog zum Zählen von nicht-lebenden Partikeln, ein großes Luftvolumen pro Minute analysiert, indem die Luft über einen isokinetischen Trichter geführt und potenziell vorhandene



Um Handschuheingriffe weiter reduzieren zu können, setzt Optima Pharma Roboter ein, deren Steuerung auf künstlicher Intelligenz basiert.

Keime mittels Laserlicht und einer Biofluoreszenz-Partikelzählung erkannt und dokumentiert werden. Damit besteht das Potenzial, das Environmental Monitoring von aseptischen Prozessen in naher Zukunft nahezu

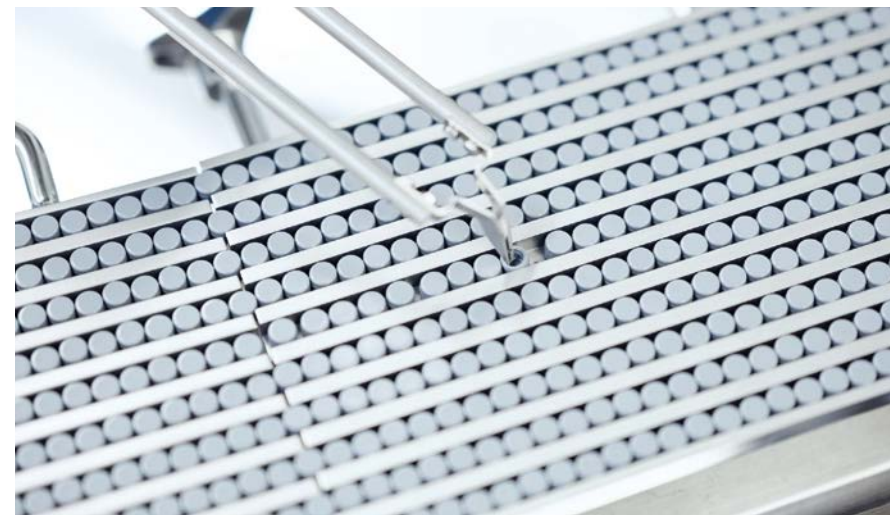
automatisiert zu gestalten – inklusive des Verzichts auf Handschuheingriffe, die sonst im Bereich des Produktionsisolators oder vorgelagert für das Petrischalen-Handling notwendig sind. Optima Pharma hat dieses neue System im Feld bei verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen, parallel zur „traditionellen“ Keimsammlung mittels Petrischalen, installiert. Aktuell werden damit Daten generiert, die Vergleiche ermöglichen und zu unabhängigen Erkenntnissen in Hinblick auf die Präzision und Zuverlässigkeit der Messresultate des neuen Systems führen werden.

### Denkt voraus: künstliche Intelligenz

Um Handschuheingriffe weiter reduzieren zu können, setzt Optima Pharma Roboter ein, deren Steuerung auf künstlicher Intelligenz basiert. Dieses System bewährt sich heute schon für das Korrigieren falsch ausgerichteter Stopfen, die sich in der Zuführung zur Pick-and-Place Übergabestation befinden und dort einen Fehler verursachen würden. Von Kameras kontrolliert, wird zunächst erkannt, ob und wo sich Stopfen in falscher Position befinden. Muss eingegriffen werden, geschieht dies inline, also im fortlaufenden Hochgeschwindigkeitsprozess mit einem Roboter, der mit einem (dampfsterilisierbaren) Werkzeug ausgestattet ist. Dabei gelten jedoch hohe technische und pharmazeutische Anforderungen: Die Leistung bzw. Bewegungsgeschwindigkeit des eingreifenden Roboters muss mit der Verarbeitungsgeschwindigkeit von Füll-



Minimierte Handschuheingriffe in Isolatoren an Anlagen im mittleren und hohen Leistungsbereich – dieses Ziel ist aus Sicht von Optima Pharma strategisch besonders sinnvoll. Ein Beitrag dazu sind KI-gesteuerte Roboterlösungen wie hier zur Inline-Fehlerbehebung eines gedrehten Stopfens.



und Verschleißanlagen mit mittlerer und hoher Leistung synchronisierbar sein – was mit einem „konventionellen“ technischen Ansatz nicht realisierbar wäre. Herkömmlich gesteuerte Roboterbewegungen wären hierfür schlicht zu langsam, um in Echtzeit in einen laufenden Prozess eingreifen zu können, ohne diesen zu unterbrechen bzw. dabei Fehler zu riskieren. Denn erstens müssen die Roboterbewegungen zwingend den pharmazeutischen GMP-Anforderungen entsprechen. Das heißt konkret, dass bewegende Teile, hier der Roboterarm bzw. -kopf, sich beispielsweise nicht über den Stopfen befinden oder bewegen dürfen. Auch hier gilt nach GMP das „First-Air-Prinzip“, dass die HEPA-gefilterte Luft zuerst auf das zu verarbeitende, später produktberührende Objekt ohne Umwege und Ableitungen treffen muss. Zweitens darf der flexibel agierende Roboter nicht Gefahr laufen, mit anderen Anlagenkomponenten zu kollidieren.

**Hohe technische und pharmazeutische Anforderungen automatisieren**

Wie gelingt es, diese komplexen Anforderungen unter einen Hut zu bekommen? Die Lösung liegt in der künstlichen Intelligenz, die Optima Pharma in die Prozesssteuerung einbezieht. Diese sogenannte Bahnplanung entsteht über einen digitalen Zwilling, der dem realen Prozess um eine definierte Zeit vorausläuft. Dabei werden exakt die Prozesse abgebildet, welche die reale Anlage erst noch durchlaufen wird. Es wird so gewissermaßen in die Zukunft geschaut, was geschieht, wenn...? Dieser Zeitgewinn erlaubt es, verschiedene Szenarien durchzuspielen, drohende Probleme zu

erkennen und dann bei Bedarf korrigierend in den realen Prozess einzugreifen, ohne negative Konsequenzen zu riskieren. Es wird damit verhindert, dass beim Robotereingriff die pharmazeutische Integrität verletzt wird oder Kollisionen in der realen Anlage entstehen. Denn kritische Roboterbewegungen und Abläufe würden im Vorfeld im digitalen Zwilling erkannt und können damit in der realen Anlage ausgeschlossen werden. Die für mittlere und hohe Ausbringungsleistungen zunächst zu langsame Robotertechnik wird so, mit dem Einsatz von künstlicher Intelligenz, mit den vergleichsweise schnelleren Prozessen der Füll- und Verschleißanlage im Zusammenwirken harmonisiert – ohne Roboterstationen zu vervielfältigen. Letztlich kann mit dieser zusätzlichen Automatisierungsfunktion auf Handschuheingriffe in diesem Bereich verzichtet werden. Und auch hier blickt Optima Pharma auf Anlagen im Feld, die bereits mit dieser neuen Technologie ausgerüstet sind.

Eine weitere Option, mit der sich Handschuheingriffe einsparen lassen, sind automatische Zuführsysteme für sterilisierte Stopfen oder andere Behältniskomponenten. Werden diese wie bisher konventionell in Schlauchbehältnissen über die bekannten RTP-Ports an Anlagen angedockt, müssen die Anlagenbediener über Handschuheingriffe die Innenseite des RTP-Ports bedienen, um für die Stopfen den Weg in die Anlage frei zu machen. Mit einer neuen Transferlösung lässt sich diese Vorgehensweise automatisieren, sodass unmittelbar an der Anlage auf Handschuheingriffe komplett verzichtet werden kann. Mehrere Anlagen wurden von Optima Pharma bereits mit diesem System ausgerüstet.



← Wenn Handschuheingriffe, dann idealerweise dokumentiert. Denn manuelle Tätigkeiten müssen unter Einhaltung der GMP-Prinzipien durchgeführt werden, was sich beispielsweise mittels Kameraaufzeichnungen nachweisen lässt.



↑ Mit der Auswertung von über Sensoren gewonnenen Anlagendaten wie beispielsweise Kraft- und Drehmomentverläufen lassen sich drohende Anlagendefekte rechtzeitig abwenden. Ungeplante Anlagenstillstände werden reduziert, die Prozesssicherheit erhöht sich.

**Neue Technologien im Einsatz**

Somit bestehen schon heute mehrere Optionen, um die Zahl der Handschuheingriffe an Isolator-geschützten Anlagen zu reduzieren – explizit auch an Anlagen mit mittlerer und hoher Ausbringung. Eine weitere Möglichkeit sind Rescue Ports. Diese sind sinnvollerweise nur dort installiert, wo nicht regelmäßig manuelle Arbeiten über Handschuheingriffe anstehen. Diese Fallback-Positionen dienen vielmehr der Rückversicherung, um bei einer Havarie manuell eingreifen zu können und ein Batch GMP-gerecht und dokumentiert über Handschuheingriffe „retten“ zu können. Wenn nur in seltenen Ausnahmefällen mit einem Eingriff zu rechnen ist, lassen sich über die meiste Zeit die potenziellen Nachteile der Handschuheingriffe, wie beispielsweise deren vergleichsweise aufwändige Dekontamination, auf diese Weise eliminieren.

**Technologie-Vielfalt wird zunehmen**

Die Entwicklung hin zu Handschuh-minimierten Ausführungen auch für Anlagen mit hohen Ausbringungen hat Fahrt aufgenommen; genauso wie Handschuh-lose Systeme für bestimmte Anwendungen bei geringen Leistungen. Diese Systeme genügen den heutigen GMP-Anforderungen und helfen, Bedienereingriffe soweit als möglich zu reduzieren sowie dem Fachkräftemangel zu begegnen. Sie stützen sich nicht auf eine singuläre neue Technologie – weitere spannende Innovationen in der Anlagenautomatisierung sind zu erwarten! ☺



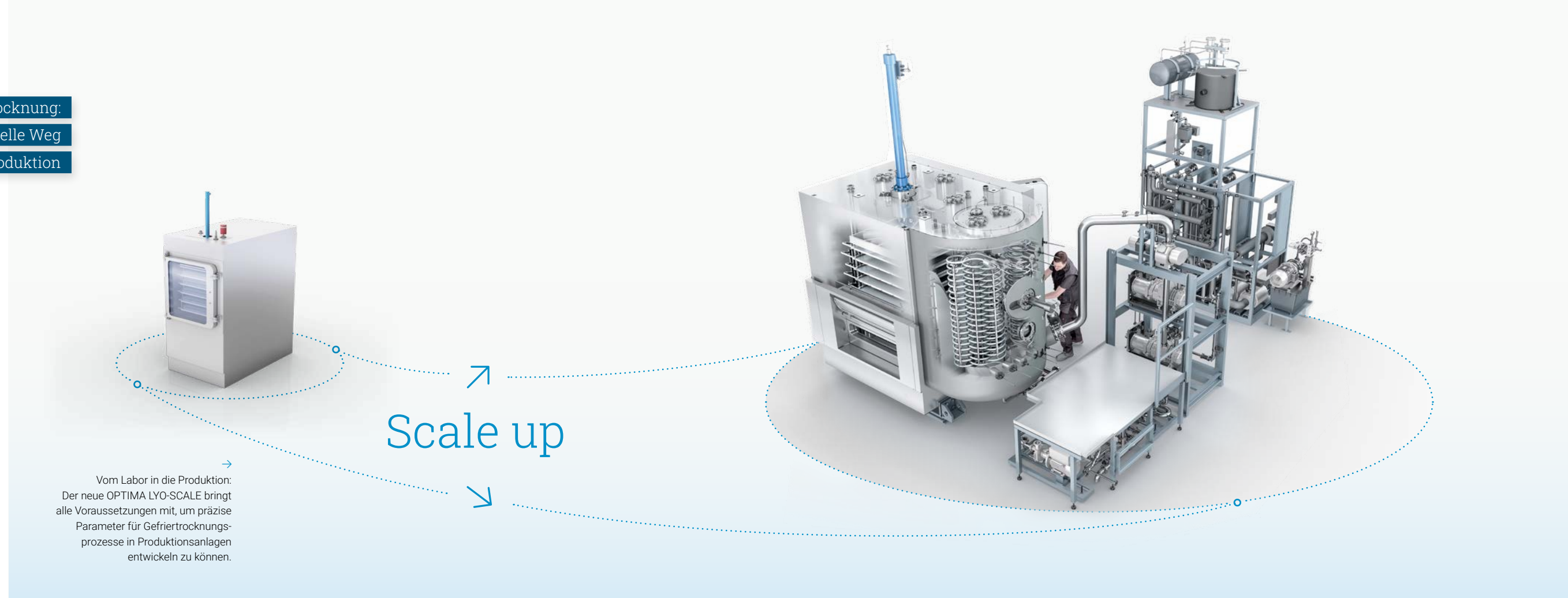
#### FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neuer Laborgefrierdrockner LYO-SCALE von Optima: perfekt für die Parameterentwicklung von Gefrierdrockungsrezepten sowie für die Arzneimittelformulierung
- Der LYO-SCALE bildet Optima Produktionsgefrierdrockungsanlagen maßstabsgetreu in den Geometrien ab
- Der LYO-SCALE enthält Gleichteile bei allen Sensoren, Komponenten und der Software
- In der Summe gelingt damit die präzise Skalierung der Parameter aus dem Labor auf Produktionsanlagen
- Demnächst auch sterilisierbare Versionen sowie mit Redundanzen für die Produktion kleiner und sehr hochwertiger Arzneimittel-Batches

# LYO-SCALE: Präzision für Parameter

Mit dem neuen Laborgefrierdrockner OPTIMA LYO-SCALE werden Rezeptparameter für Gefrierdrockungsprozesse im kleinen Maßstab entwickelt und für größere Anlagen perfekt skaliert. Welche besonderen Eigenschaften der LYO-SCALE dafür mitbringt und vor welchem Hintergrund, zeigt dieser Beitrag auf.

Gefriertrocknung:  
der rationelle Weg  
in die Produktion



Einfrieren und Trocknen. Es sind im Wesentlichen diese zwei physikalischen Vorgänge, die den Gefriertrocknungsprozess bestimmen. Doch bis die Rezeptparameter für einen stabilen Prozess mit qualitativ hochwertigem Ergebnis feststehen, ist meist zeitaufwändige Laborarbeit zu leisten – nicht zuletzt, da jede Arzneimittel-Formulierung in ihrem Gefriertrocknungsverhalten nahezu einmalig ist. Solches Verhalten zeigt sich beispielsweise in der spezifischen Eiskristallbildung eines Arzneimittels während des Einfrierens. Genauso beim Sublimieren (Überspringen des flüssigen Aggregatzustands) und Vakuum anlegen (Evakuieren): Bei welcher Temperatur, bei welchen Druckverhältnissen kann Dampf durch die Eiskristallstruktur im Vial entweichen?

#### Erst die Formulierung

Damit sich ein Arzneimittel überhaupt gefriertrocknen lässt und ein hochwertiges Lyophilisat entstehen kann, wird zuvor dessen Formulierung im Labor erarbeitet. Der Wirkstoff (API – Active Pharmaceutical Ingredient) wird so gewissermaßen zu einem transport- und lagerfähigen Produkt weiterentwickelt. Hierfür werden meist pharmazeutisches Wasser sowie ergänzende Stoffe wie beispielsweise Gerüstbildner hinzugefügt, welche die Kristallisierung während der Gefriertrocknung beeinflussen können. Wurde im Experiment eine Formulierung gefunden und definiert, die als Lyophilisat im Labor den qualitativen Anforderungen – und damit

auch den Anforderungen eines erfolgreichen Gefriertrocknungsprozesses – entspricht, folgt in der Regel das „Scale up“. Beim Scale up werden die Prozessparameter der Laborgefriertrocknung in die Produktion übertragen. Jetzt kommen zusätzlich die Anlagenspezifikationen ins Spiel. Diese werden ebenfalls das finale Gefriertrocknungsrezept eines Arzneimittels wesentlich mitbestimmen. Idealerweise werden beim Scale up bereits im Labor präzise Prozessparameter für die Gefriertrocknung in der Produktion entwickelt. Nach dem Übertragen der Parameter an eine Produktionsanlage sollten so wenig wie möglich Nacharbeiten und Feinjustierungen der Parameter erforderlich sein. Diese Präzision der Parameterskalierung aus dem Labor in die Produktion hängt nicht zuletzt von verschiedenen Anlageneigenschaften ab, auf die im Folgenden eingegangen wird.

#### Wirtschaftlichkeit und Präzision

Warum die Rezeptentwicklung überhaupt an und mit Laborgefriertrocknern durchgeführt wird, lässt sich schnell erläutern. Wie gesehen, ist die Rezeptentwicklung zunächst eine Gleichung mit mehreren Unbekannten. Produktionsanlagen wären mit dieser Entwicklungsarbeit über lange Zeit blockiert und unproduktiv. Auch stünde der Energieaufwand in keinem Verhältnis, selbst wenn nur eine Stellplatte eines Produktionssystems beladen würde. Schließlich wird bei jedem Gefriertrocknungsvorgang die gesamte Anlage gekühlt, erwärmt und evakuiert.

Die Anlagen selbst sind ebenfalls einzubeziehen: Würden Gefriertrocknungsprozesse auf einer Produktionsanlage mit nur kleiner Produktmenge entwickelt, müssten die Werte aller Voraussicht nach für den Produktionsmaßstab doch wieder zeitaufwändig adaptiert werden. Denn die vorhandene Flüssigkeitsmenge im Verhältnis zur Masse an Edelstahl, die zu kühlen und zu erwärmen ist, und weitere Eigenschaften hätten nur schwer kalkulierbaren Einfluss auf die Ergebnisse, sprich: das generierte Rezept. Damit stellt sich nun die Frage, welche Voraussetzungen Laborgefriertrockner mitbringen müssen, damit die Skalierung eines Gefriertrocknungsrezepts in die Produktion bestmöglich gelingt? Dieser Frage hat sich Optima angenommen und mit dem neuen LYO-SCALE Laborgefriertrockner liefern die Gefriertrocknungsexperten spannende Antworten.

#### Die Verhältnisse sind entscheidend

Um die Mission Parameterentwicklung erfüllen zu können, sind zunächst geometrische Gleichheitsverhältnisse eine zentrale Voraussetzung. Das heißt, Laborgefriertrockner sollten idealerweise die Produktionsprozesse im verkleinerten Maßstab abbilden.

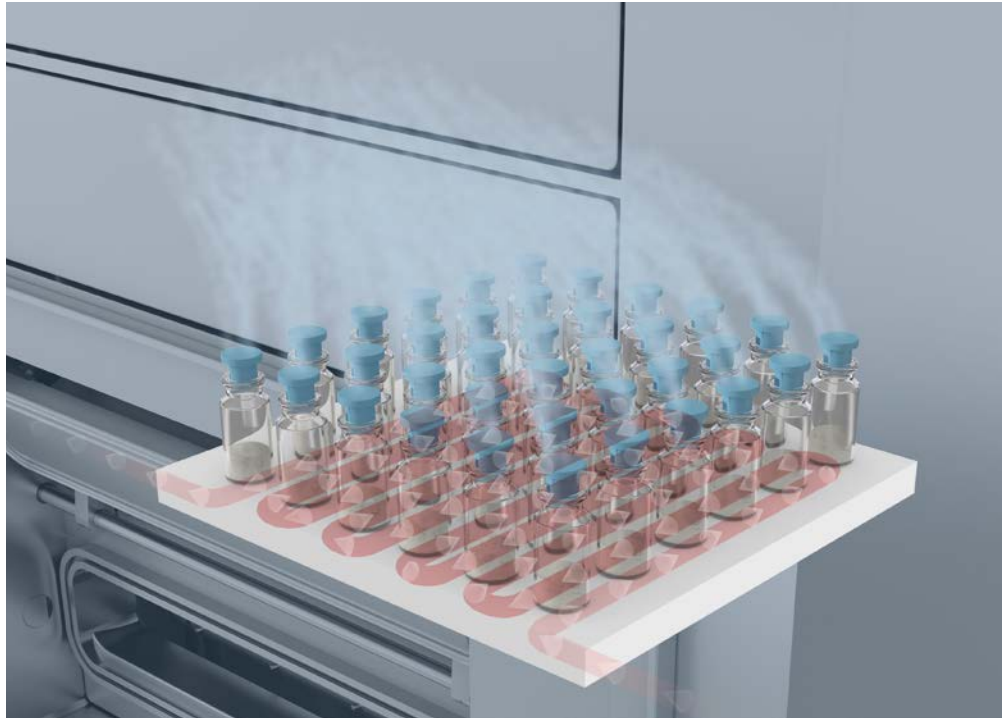
Im Produktionsbereich weisen bereits alle Optima Gefriertrockner-Typen diese „Verhältnismäßigkeit“ auf. Mit dem neuen OPTIMA LYO-SCALE wird dieses Prinzip nun auf Laboranlagen ausgedehnt. Im Detail betrifft dies zunächst die Flächenmaße der Stellplatten und der umgebenden Gehäusekammer. Die Größenverhältnisse zueinander sollten im Laborgefriertrockner und in den Produktionsgefriertrocknern idealerweise identisch sein. Dieses Prinzip reicht bis hin zur Auslegung der Stellplattenstärke, um auch hier den Wärmeübertragungskoeffizienten von Stahl zu Glas im gleichen Verhältnis zu erreichen.



Weitere Ausführungen des OPTIMA LYO-SCALE sind in Planung, darunter eine sterilisierbare Version, bei Bedarf mit Redundanzen. Damit lassen sich auch Arzneimittel in klinischen Phasen sowie kleine Batches sehr hochwertiger Arzneimittel gefriertrocknen.



Der gleiche Aufbau beispielsweise der Stellplatten in Labor- und Produktionsgefrier-trocknern bis hin zu abgestimmten Stellplattenstärken tragen zur präzisen Skalierung von Gefrier-trocknungsrezepten bei.



Des Weiteren sind die Ventilgröße zwischen Trocknungskammer und Kondensator sowie die Kaltflächengröße des Kondensators zu beachten: Beispielsweise entspricht eine Stellfläche von 40 m<sup>2</sup>, die mit 10 ml-Vials beladen wird, einer Menge von 7.000 Vials pro Beladung. Daraus entsteht ein Dampfstrom von 128.500 m<sup>3</sup>/h, welcher durch die Dampfpassage – das Ventil zwischen der Trocknungskammer und dem Kondensator – strömt. Dieser Volumenstrom muss ein in der Größe geeignetes Ventil passieren (wobei weitere physikalische Restriktionen bei der Dimensionierung dieses Strömungskanals zu beachten sind). Des Weiteren muss der passierende Dampf auf eine spezifisch ausgelegte Kaltflächengröße des Kondensators treffen. Diese Dimensionierung der Kaltflächengröße hängt wiederum stark von der Kälteleistung des Kältesystems ab. Sind nun alle oben genannten Relationen in Labor- und Produktionsanlagen identisch ausgeführt, bieten sich optimale Voraussetzungen für eine präzise Skalierung von Prozessparametern.



## Die Präzision der Parameterskalierung aus dem Labor in die Produktion hängt nicht zuletzt von verschiedenen Anlageneigenschaften ab.

### Und auch die Ausrüstung ist entscheidend

Das Einfrieren sowie das Trocknen sind – im Sinne eines qualitativ hochwertigen Ergebnisses – beim Gefrier-trocknungsprozess kritisch. Ein im Behälter homogener Gefrier-trocknungskuchen mit minimierter, definierter Restfeuchte ist das Ziel, welches über die Steuerung der Temperaturverläufe sowie des Drucks (Unterdruck

bzw. Überdruck) erreicht werden kann. Im Verlauf der Rezeptentwicklung wird dabei auch ermittelt, ob besser in Stufen oder mit kontinuierlichem Verlauf, mit schnell oder langsam ansteigender Temperatur, aufgetaut wird, wann welcher Druck angelegt und wie evakuiert wird. All diese Parameter werden in den Gefrier-trocknungsanlagen mit diversen Sensoren gemessen und ausgewertet, sowohl in den Laboranlagen als auch in den Produktionsanlagen. Somit gilt auch für Komponenten wie Sensoren idealerweise

das Gleichheitsprinzip zwischen Labor- und Produktionsanlage. Temperatur- und Drucksensoren, jedoch auch Steuergeräte, die von identischen Herstellern stammen, werden zu einer präziseren Skalierung von Parametern aus dem Labor auf Produktionsanlagen führen. Wo möglich, werden bei Optima identische Bauteile und Komponenten in Labor- und Produktionsanlagen verwendet. Wo das nicht geht, wird auf das identische Funktionsprinzip gesetzt, beispielsweise in der Kälteerzeugung. Diese wird, wo immer möglich, analog zu den großen Anlagen, jedoch in angepasster Dimension, ausgeführt. Die Optima Bediensoftware der HMIs ist bei Labor- und Produktionsversionen ebenfalls die gleiche, was nicht allein der vereinfachten Parameterentwicklung geschuldet ist. Mit bekannten Rezeptstrukturen und Bedienkonzepten, die von den Mitarbeitern bereits beherrscht werden, sinkt die Fehlerwahrscheinlichkeit erheblich. Darüber hinaus ist mit der identischen Software eine optimale Übertragbarkeit zwischen den Anlagentypen gesichert.

### Direkter Weg in die Produktionsanlage

Ein weiterer Punkt ist schließlich noch allgemeinerer Natur. Optima gilt in der Branche als erfahrener Experte für die Herstellung insbesondere von Produktionsanlagen für die pharmazeutische Gefrier-trocknung. Hier ist es vorteilhaft, die besonderen Anforderungen von großen Produktionsanlagen zu kennen und zu beherrschen, um diese auf und in Laboranlagen übertragen und berücksichtigen zu können.

Mit identischer Software, mit im Verhältnis identischen mechanischen und prozesstechnischen Rahmenbedingungen, geht nun der OPTIMA LYO-SCALE an den Start, um die besten Ergebnisse in der Parameterentwicklung erzielen zu können. Für den LYO-SCALE Anwender heißt das, dass die Parameter aus dem Labor in der Produktion einen Gefrier-trocknungsprozess ergeben werden, der aller Voraussicht nach ein ebenso hochwertiges Lyophilisat zum Ergebnis haben wird wie zuvor im Labor. Dabei sind in der Regel nur geringfügige Nachjustierungen an den Produktionsanlagen zu erwarten. Und das ist entscheidend, schließlich wäre eine Produktionsanlage auch mit aufwändigen Nachjustierarbeiten über längere Zeit blockiert.

### Für Rezeptparameter und Diagnostik-Produkte

Der erste LYO-SCALE wird aktuell in Gladenbach/Mornshausen, dem auf Gefrier-trockner spezialisierten Optima Standort, aufgebaut. Diese Laborgefrier-trocknungsanlage wird mit einer OPTIMA MultiUse LAB Füll- und Verschließanlage verbunden sein und eine Turnkey-Einheit bilden (siehe auch S. 20). Die möglichen Batchgrößen des Gefrier-trockners reichen von 200 bis 4.000 Objekten, abhängig von den Behältergrößen und der Zahl der beladenen

Stellflächen. Diese Lyo-Scale Anlage ist bei einem CDMO für die Rezeptentwicklung von Gefrier-trocknungsprozessen sowie für das Entwickeln von Arzneimittel-Formulierungen als ein zusätzliches Dienstleistungsangebot an Kunden vorgesehen. Die zweite bislang beauftragte LYO-SCALE wird von einem forschenden Pharma-Unternehmen darüber hinaus für die Produktion von einzelnen, sehr kleinen Produkt-Batches sowie für das interne Scale Up eingesetzt werden.

Jederzeit könnten mit dem LYO-SCALE auch Arzneimittelstudien vor den klinischen Phasen durchgeführt werden. Genauso ließe sich dieser Typ für die Gefrier-trocknung von Diagnostik-Produkten einsetzen. In Entwicklung ist zudem eine sterilisierbare Version des OPTIMA LYO-SCALE Laborgefrier-trockners. Damit können künftig auf sehr rationelle Weise Arzneimittel in Zulassungsverfahren für die klinischen Phasen 1 bis 3 sowie kleine kommerzielle Batches sehr hochwertiger Arzneimittel, beispielsweise aus dem Bereich der Zell- und Gentherapien, gefriergetrocknet werden.

### Sterilisierbare Version und Redundanz

Das Laborgefrier-trockner-Portfolio von Optima sieht weitere LYO-SCALE Varianten vor. Diese werden sich zunächst in der Aufstellfläche sowie in der Redundanz von prozesskritischen Komponenten unterscheiden. Denn beispielsweise die Produktion sehr teurer Arzneimittel erfordert – auch bei kleinen Batches – die maximale Prozessabsicherung mit zum Teil redundant ausgeführten Komponenten. Das würde wiederum bei Anlagen, die rein für die Parameterentwicklung eingesetzt werden, unnötige Kosten verursachen. So lässt sich für jede Anforderung die perfekt geeignete OPTIMA LYO-SCALE Labor- und Produktionsanlage konfigurieren. ☺



Gefrier-trocknungsanlagen bestehen aus exakt aufeinander abgestimmten Komponenten. Flüssigkeitsmengen, Ventilgröße, Kaltflächen und weitere Faktoren sind entscheidend. Labor- und Produktionsanlagen sollten dabei möglichst identische Verhältnisse aufweisen.



# Pole Position für CDMO INCOG

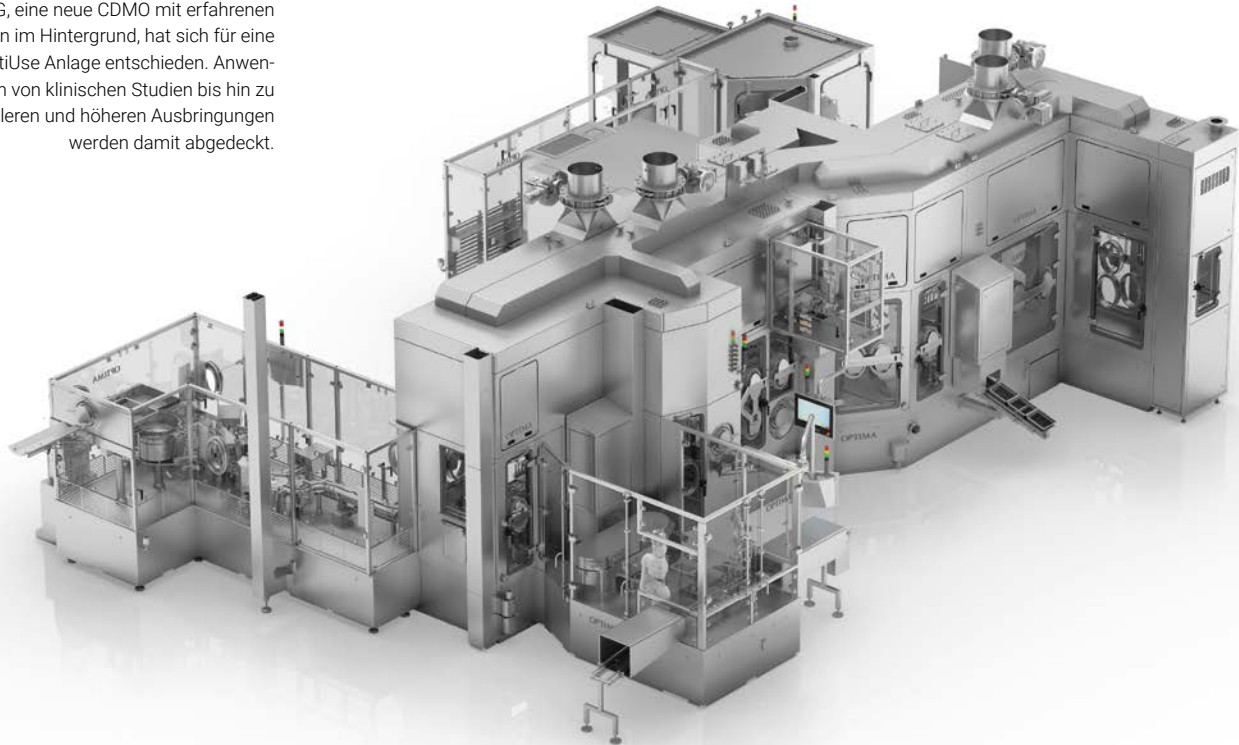
INCOG BioPharma Services ist eine neue CDMO, deren Führungsteam bereits über langjährige Erfahrungen in der pharmazeutischen Industrie und der CDMO-Branche verfügt. Das Unternehmen hat sich zum Auftakt für eine hochflexible Turnkey-MultiUse Anlage mit Isolator von Optima Pharma entschieden.

## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Hochflexible Turnkey-MultiUse-Anlage mit Isolator für das CDMO-Startup INCOG in den USA
- Pfade für genestete und Vials im Bulk, für Fertigspritzen und Cartridges
- Abfülllinie für die klinische Phase und kleine Batches sowie für die kommerzielle Produktion mit mittleren und großen Batches
- CSPE: Turnkey-Projekt mit vollfunktionfähigem Anlagenaufbau im CSPE-Center, VHP-Zyklusentwicklung und integriertem FAT. Vereinfachte Installationsphase bei INCOG bei insgesamt massiv verkürzter Projektlaufzeit
- Enge partnerschaftliche Zusammenarbeit der internationalen Projektteams

OPTIMA

→  
INCOG, eine neue CDMO mit erfahrenen Gründern im Hintergrund, hat sich für eine MultiUse Anlage entschieden. Anwendungen von klinischen Studien bis hin zu mittleren und höheren Ausbringungen werden damit abgedeckt.



Hochflexibel – für eine neu gegründete CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) ist dies die wohl wichtigste Eigenschaft der ersten Füll- und Verschleißlinie mit Isolator. Die INCOG-Gründer um Cory Lewis und Tedd Green arbeiteten jahrelang leitend in pharmazeutischen Unternehmen und führten bekannte CDMOs zu Wachstum und Erfolg. In diesen Berufs Jahren, so Lewis, haben die INCOG-Verantwortlichen bereits mehr als sechs Optima Anlagen in Betrieb genommen. Die Anforderungen an die neue MultiUse Anlage waren von Projektbeginn an somit klar definiert: Die Maschinenkonfiguration sollte ein Spektrum abdecken, das von klinischen Studien bis hin zur kommerziellen Produktion von mittleren und großen Batchgrößen reicht. Vials, Fertigspritzen und optional Cartridges waren gefordert und dabei Vials sowohl als RTU- als auch als Bulk-Behältnisse einzuplanen. Projektstart für die Turnkey-Anlage war bei Optima Pharma im November 2020.

#### So geht Vielfalt

Damit die Anlage fit für sehr kleine Batch-Größen ab ca. 500 Behältnissen ist und zugleich große Batch-Größen beherrscht, wurden für Vials zwei Verarbeitungspfade eingerichtet. Denn Vials im Bulk sind im Einkauf pro Stück kostengünstiger, erfordern jedoch den höheren Verarbeitungsaufwand mit Waschmaschine und Sterilisiertunnel. Dieser lohnt bei größeren Batch-Größen, nicht jedoch, wenn nur kleine Stückzahlen pro Batch anstehen.

Für kleinere Batch-Größen sind daher die vorsterilisierten RTU-Behältnisse wirtschaftlich die einzig sinnvolle Wahl. Bei deren Verarbeitung findet zudem kein Glas-zu-Glas-Kontakt statt. Dosieren kann INCOG entweder mit Peristaltikpumpen oder mit einem Zeit-/Drucksystem, das über CIP-/SIP Reinigungs- und Sterilisierungsfunktionen verfügt.

Mit diesen Verarbeitungsoptionen nimmt INCOG vom Start weg eine strategisch günstige Position ein, in Hinblick auf die Batch-Größen, jedoch auch in Hinblick auf die verschiedenen Behältnis- und Arzneimitteltypen, die beherrscht werden. Die Anlage erreicht Ausbringungen von bis zu 9.000 Vials und bis zu 7.200 Fertigspritzen pro Stunde.

#### Sicherheit und eine größere Produktausbeute

Ziel des Unternehmens sei es, sagt Cory Lewis, den Kunden nicht nur gute, sondern herausragende Leistungen anbieten zu können. Bei genauerem Hinsehen zeigt sich auch hier ein enger Zusammenhang mit der Anlagentechnik.

INCOG verfügt mit der MultiUse Anlage über 100 %-Qualitätskontrollen, die inline durchgeführt werden. Im Sinne der Patientensicherheit ist das eine grundlegende Voraussetzung. Doch die Besonderheit des MultiUse Systems ist, dass bei Abweichungen unmittelbar korrigiert werden kann. Gebinde, die nicht den Vorgaben entsprechen, werden nicht einfach ausgeschleust, sondern inline nachgearbeitet.

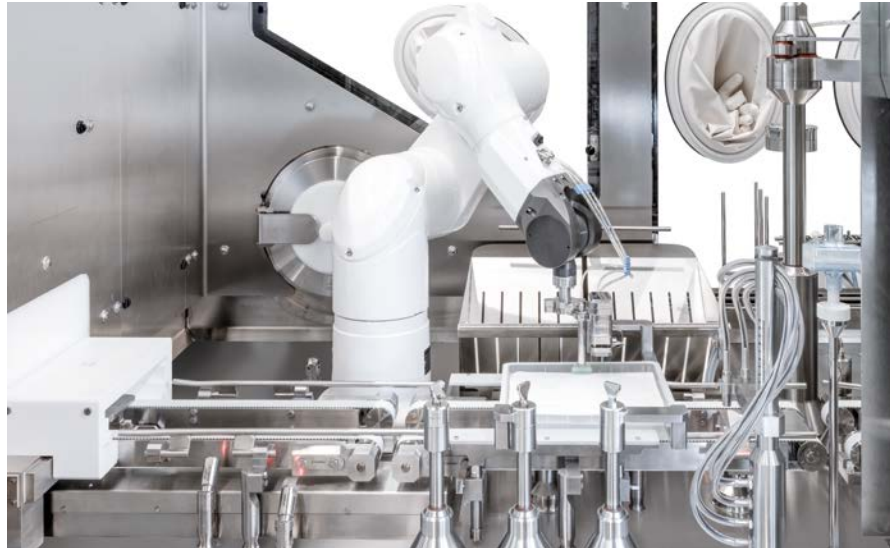
In diesem Sinn arbeitet beispielsweise die Weight-Dosing-Funktion, die in der Optima Füllmaschine installiert ist. Dabei geht es um die Auto-Kalibrierung des Füllsystems, das beim Anfahren der Anlage immer eine gewisse Zeit benötigt, bis es seine volle Füllgenauigkeit erreicht hat. Damit in dieser Phase dennoch keine Gebinde verworfen werden müssen, wird unmittelbar auf der Wägezelle bis zum Erreichen des Zielgewichts befüllt. Auch beim Füllen im regulären Modus kann bei Abweichungen über die Redosing-Funktion nachdosiert werden. Genauso werden beim Verschleißvorgang mit der Restoppering-Funktion Stopfen erneut aufgesetzt und eingedrückt, sollte der erste Vorgang nicht erfolgreich gewesen sein. Der INCOG-Kunde erhält somit erheblich mehr verkäufliches Produkt aus einer eingesetzten Menge Liquida im Vergleich zu einer Anlage, die ohne diese Product-Saving-Features arbeiten würde. Umso wertvoller die verarbeiteten Arzneimittel sind, umso mehr fallen diese Funktionen des MultiUse Fillers ins Gewicht. Und auch bei großen Batches mit weniger teuren Arzneimitteln ergibt sich in der Summe ein gewinnbringender Effekt.

#### Optionaler Gefriertrocknungspfad

Von der Anlagenkonzeption wird INCOG zudem profitieren, wenn zu einem späteren Zeitpunkt ein Gefriertrocknungsprozess ergänzt werden sollte. Eine separate, inline angebundene Bördelmaschine, wie sie hier installiert wurde, eröffnet die Chance, gefriergetrocknete Arzneimittel auf einfache Weise zurück in die Linie zu transportieren und diese dort final zu verschließen. Auf parallelem Pfad könnte dann während der Gefriertrocknung sogar eine Spritzen-, eine Cartridge-Verarbeitung oder auch eine Liquid-Abfüllung in Vials stattfinden. Angesichts der Nachfrage nach hohen Anlagenleistungen, die Optima bei den MultiUse Systemen erfährt, wurde kürzlich eine weitere Innovation eingeführt, von der INCOG bereits profitiert. Dies betrifft das Überführen der Gebinde in die Einzelverarbeitung zu Beginn des Prozesses, was ein neuer XTS Ovaltransporteur übernimmt. Hintergrund: Die Einzelverarbeitung ist Voraussetzung für sämtliche ProduktparFunktionen, einschließlich der 100 %-Inprozesskontrolle.



↑  
Die Ergänzung einer Gefriertrocknungsanlage als ein weiterer Produktpfad ist anlagenseitig vorbereitet.



← Die vorsterilisierten und genesteten RTU-Behälter werden für die weitere Verarbeitung vorbereitet. Ein Roboter zieht die Tyvek-Folie ab und entfernt die Abdeckung.

→ Vials werden gebördelt. Diese Station ist so platziert, dass zuvor noch ein Gefriertrocknungsprozess eingebunden werden könnte, sollte sich bei INCOG der Bedarf dafür abzeichnen.



## Innovation mit Ovalläufern

Mit dem Ovaltransporteur steht ein Modul für Vials, Fertigspritzen und Cartridges zur Verfügung. Mit diesem werden sowohl Vials nach dem Sterilisiertunnel als auch sämtliche RTU-Behälter aus einem Nest übernommen und sicher in den Prozess der Einzelverarbeitung transferiert, was dem hochflexiblen MultiUse Anlagenkonzept entspricht. Mit dem Ovaltransporteur gelingt es, dabei die volle Leistung über alle Gebindetypen hinweg beizubehalten.

Am Ende der Linie arbeitet ein weiterer Ovalläufer, der Fertigspritzen und Cartridges zurück ins Nest transportiert. Dieser Ovalläufer schließt potenzielle Lücken, die mit den Produktparfunktionen grundsätzlich minimiert sind. Doch selbst vereinzelt ausgeschleuste Behälter würden im Nest zu Leerstellen führen. Dies wird verhindert, indem die Behälter aus dem Isolator-geschützten Bereich an einzeln steuerbare Shuttles des Oval-läufers übergeben werden. Bei Bedarf wird die Anordnung der Shuttles gespreizt, wodurch jedes Shuttle ein Objekt übernehmen

kann. Auf dem Transportweg im Oval werden potenzielle Abstände zwischen den Shuttles geschlossen. Auf der gegenüberliegenden Seite übernimmt nun ein Roboterarm immer eine vollständige Reihe an Behältnissen und setzt diese ins Nest zurück. Sämtliche Vials werden hingegen nach dem Bördeln in Trays magaziniert. Abgesehen vom Bördelpfad werden die Behälter durchgängig ohne Glas-zu-Glas-Kontakt verarbeitet.

## Mit CSPE gut in Form: Abläufe und Technik

In der Konzeptions- und Realisierungsphase profitierte INCOG vom Comprehensive Scientific Process Engineering (CSPE). Eine Vorgehensweise, die Cory Lewis u. a. mit „einer vereinfachten, verbesserten Installations- und Reifephase“ überzeugt hat. Diese beinhaltet beispielsweise Simulationen des Laminar Air Flow für Vials als Bulkware sowie für die RTU-Behälter und deren jeweilige Produktpfade. Bei den Bulk-Vials wurde beispielsweise auch der Sterilisationstunnel miteinbezogen.

Eine weitere Simulation betraf die Verteilung des  $H_2O_2$  im Isolator-geschützten Bereich als erste Phase der VHP-Zyklusentwicklung. Dazu wurden zunächst die Positionen der Einspritzdüsen im kundenspezifischen Isolator virtuell platziert und getestet, um die vollständige Benetzung mit  $H_2O_2$  sowie eine homogene  $H_2O_2$ -Verteilung zu erzielen. Anschließend wurden im detaillierteren Modell Parameter wie die Injektionsrate und die -zeit weiter optimiert, was eine sehr gute Grundlage für die Zyklusentwicklung mittels chemischer Indikatoren ergab.

Im weiteren Verlauf wurde der Isolator, der über das besonders effiziente DECOpulse® Dekontaminationssystem verfügt, zusammen mit der MultiUse Anlage im CSPE-Center bei Optima Pharma funktionsbereit aufgebaut. Es wurde die Software integriert und die Dichtigkeit des Isolators sowie die Signale und sämtliche Funktionen, einschließlich der CIP/SIP-Prozesse, geprüft. Auf Basis der Simulationen folgte nun die Labor-basierte Zyklusentwicklung mit chemischen Indikatoren, ebenfalls noch bei Optima Pharma im CSPE-Center. Ein effektiver, zeitlich minimierter Dekontaminationszyklus wurde vollends definiert.

## Umfassend geprüft: iFAT

Im Februar 2022 erzielte das Optima Team um Sascha Winter einen insgesamt reibungslosen integrierten Factory Acceptance Test (iFAT). Dabei wurde die Kompletanlage geprüft und es konnten zusätzlich noch verschiedene Kundenwünsche flexibel umgesetzt werden, beispielsweise eine Anpassung der Monitoring-Zonen.

Mit der CSPE-Vorgehensweise wurden insbesondere auch die Installationsarbeiten bei INCOG vor Ort in Fishers (Indiana, USA) effektiv verkürzt. Nach absolviertem SAT im Oktober 2022, den IQ- und OQ-Arbeiten, konnte INCOG unmittelbar zu den PQ-Arbeiten und den Media Fills übergehen. Die Zeitersparnis, die im gesamten Projektverlauf mit dem CSPE-Prozess erzielt wurde, kann mit rund drei bis vier Monaten beziffert werden. Zugleich ist der erfolgreiche Projektverlauf ein Spiegel der engen partnerschaftlichen Zusammenarbeit der beteiligten Projektteams von INCOG, von Optima Pharma (Schwäbisch Hall) und der Optima Machinery Corporation (Greenbay, USA) – Turnkey-Projekte profitieren davon erheblich.

## What's next?

Bereits 23 Monate nach der Gebäude-Grundsteinlegung in Fishers verfügte INCOG im Dezember 2022 über GMP-gerechte aseptische Füll- und Verschleißprozesse für Parenteralia. Media Fills für ein erstes Format wurden erfolgreich absolviert und eine kommerzielle Process Performance Qualification (PPQ) begonnen. Im März 2023 war somit die Startphase für die erste kommerzielle Produktion eingeläutet.

Mit den aktuellen und zurückliegenden Erfahrungen im Hinterkopf haben sich die INCOG-Verantwortlichen bereits für das nächste Projekt mit Optima Pharma entschieden. Im Januar 2023 fand der Kick-off für eine weitere Turnkey-Anlage statt. Die hochflexible MultiUse Anlage wird um eine Spritzenfüll- und Verschleißmaschine Optima H6-10 ergänzt, die im Hochleistungsbereich angesiedelt ist. ☺



↑ Bei der Vorab-Zyklusentwicklung wurden mit Indikatoren Best- und Worst-Case-Szenarien identifiziert.

# Wie hat INCOG dieses Projekt erlebt?

Dazu befragte die o-com Redaktion Cory Lewis, CEO und Gründer von INCOG.

**Herr Lewis, warum haben Sie sich für einen MultiUse Filler von Optima entschieden? Und was erwarten Sie von der Maschine in Hinblick auf die Herausforderungen für INCOG als eine CDMO?**

Mit unseren angebotenen Leistungen und Services strebt INCOG eine Positionierung als führende CDMO (Customer Driven Manufacturing Organization) auf dem Markt an. Unser Ansatz als CDMO wird von unserer Fülllinie sehr gut unterstützt, da mit deren Auslegung sowohl kleine als auch große Batch-Größen, klinische Studien und kommerzielle Kampagnen verarbeitet werden können, und das wiederum bei unterschiedlichen Formatgrößen und Behältnistypen wie Fertigspritzen, Vials und Karpulen. Diese Vielfalt, die mit dem MultiUse Filler flexibel unterstützt wird, ermöglicht es uns, die Zeit bis zur klinischen Anwendung zu verkürzen. Gleichzeitig sind wir in der Lage, die Skalierung bis zur kommerziellen Nutzung sowie das Lebenszyklusmanagement über verschiedene Behältnisausführungen hinweg zu leisten.

**Als ein Turnkey-Anbieter hat Optima das CSPE (Comprehensive Scientific Process Engineering) implementiert, um damit die Installationsphase beim Kunden zu verkürzen und den Qualifikationsprozess zu unterstützen. Wie ist Ihr Eindruck von diesem Angebot bis jetzt?**

Unsere Kapazitäten waren mit dem CSPE-Verfahren schneller einsatzbereit. Von der Installation der Füll- und Verschleißlinie bis zu den Media Fills gelangten wir in weniger als sechs Monaten. Die Turnkey-Lösung, wie sie am Optima Standort realisiert wurde, hat ab dem Zeitpunkt, als sie bei uns vor Ort eintraf, zu einer vereinfachten, verbesserten Installations- und Reifephase des Projekts geführt. Ein toller Service, vielen Dank!

**Was waren für Sie die wichtigsten Gründe, Optima als Lieferanten für die Füll- und Verschleißlinie auszuwählen?**

Es gab mehrere Gründe. Zunächst die Erfahrung in der Branche und das bewährte Know-how. Dann der in die Füll- und Verschleißlinie integrierte Leistungsumfang. Wichtig war uns auch der einfache Zugang bzw. die Verfügbarkeit des Service- und Support-Teams nach der Installation der Linie für den laufenden Betrieb in unserem Unternehmen. Nicht zuletzt blickten wir schon auf ein breit angelegtes, partnerschaftliches Verhältnis zwischen einer CDMO und Optima zurück, welches wir bereits zuvor erreicht hatten. Darin zeigt sich der partnerschaftliche Ansatz, im Gegensatz zu einem Kunden-/Lieferantenverhältnis.

**Haben Sie schon einen Eindruck gewinnen können, wie die neue Anlage läuft?**

Ob wir Fertigspritzen oder Vials verarbeiten, die Anlage arbeitet sehr gut. Die Funktionalität der Füll- und Verschleißlinie, die integrierte Robotik, die Integration des Isolators in die Linie, all das erlaubt es uns, Kundenanfragen mit großem Selbstvertrauen entgegenzunehmen.

**Was ist nun der nächste Schritt auf dem Weg zum Produktionsbeginn?**

Wir haben die Media Fills für das 1-ml-Spritzenformat abgeschlossen und führen in den nächsten Wochen eine kommerzielle PPQ (Process Performance Qualification) durch. Wir gehen in die Startphase der kommerziellen Produktion über und haben volles Vertrauen in die Füll- und Verschleißlinie, was wir mit drei erfolgreichen Media Fills untermauern konnten, auf die ein erfolgreiches „Engineering Batch“ folgte. Unser Ausblick ist positiv!

**Wie zufrieden sind Sie mit dem Projekt bis heute?**

Ich bin aus den zuvor genannten Gründen extrem zufrieden. Letztlich hat Optima all unsere Nutzeranforderungen termingerecht, budgetgerecht – und noch wichtiger: mit erfolgreichen Media Fills – erfüllt. Die Absicherung der Sterilität ist der zentrale Key Performance Indicator (KPI) für den Erfolg. ☺

## Interview

mit Cory Lewis



Cory Lewis ist CEO und Gründer von INCOG.

A photograph of two scientists, a man and a woman, in a laboratory setting. They are both wearing white lab coats, blue surgical masks, and safety glasses. The man is holding a vial and pointing at it with his finger. The woman is holding a clipboard and looking at the vial. The background is a blurred laboratory environment with a bright light source.

# Turnkey und ein Closed Loop in China



## FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Hochflexible MultiUse Anlage mit Isolorteknik und zwei Gefriertrocknern für eine CDMO in China: Vials (RTU und Bulk), Fertigspritzen und Karpulen, hochaktive Wirkstoffe, zusätzlich einstellige R&D MultiUse-Anlage mit Isolator
- Trotz strenger Lockdowns, erst in Deutschland, dann in China, wurden alle Potenziale für den Projektfortschritt ausgelotet und genutzt
- Hohes Engagement und enge Kooperation aller Beteiligten, einschließlich der CDMO
- Ausgeklügelte Vorgehensweisen vor Ort: vom Einbringen der Anlage in einen „Closed Loop“ bis hin zur Arbeitsorganisation in zeitlichen Blöcken und zwei Arbeitsschichten
- Internationales Turnkey-Projekt in enger Abstimmung zwischen Optima Pharma in Deutschland und Optima Shanghai: globale Projektsteuerung vereint mit Experten-Know-how und lokaler Kompetenz

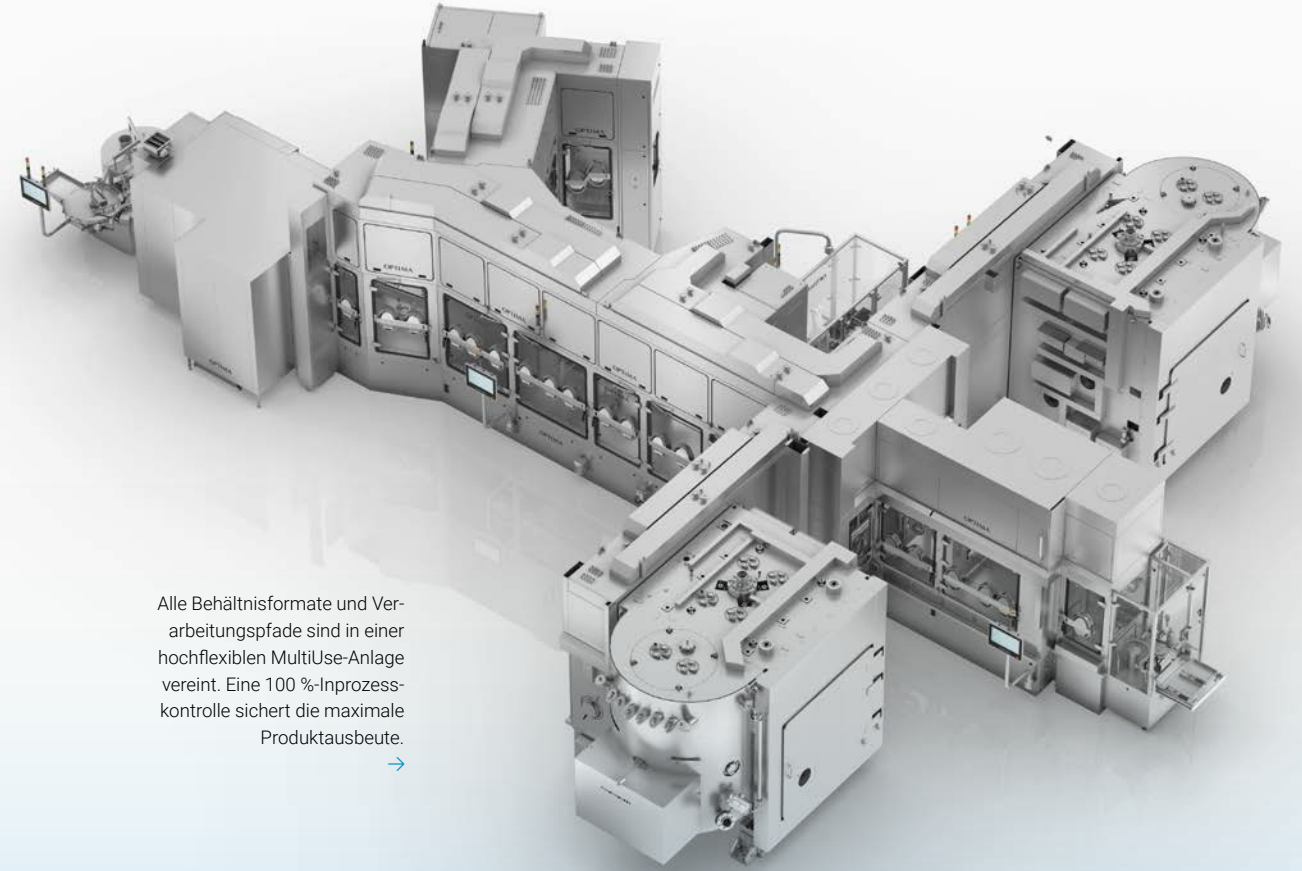
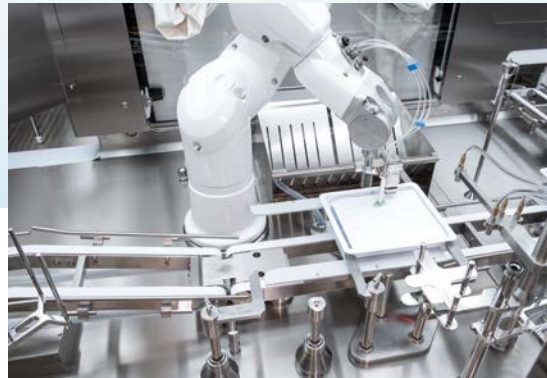
„Closed Loop“, ist keine neue Verarbeitungsmethode. Es war der einzige Weg, in China ein Turnkey-Projekt bei einer internationalen CDMO voran zu bringen, als dort der harte Lockdown ausgerufen wurde. Ein Projekt über viele Grenzen hinweg.



←  
Vor dem Bördelprozess  
prüft eine Kamera die  
exakte Position der  
Stopfen.

Ein Roboter übernimmt  
Behälter aus dem  
Nest und setzt diese in  
den Transportrechen ein.  
↓

Ready-To-Use-Pfad:  
Tubs mit Fertigspritzen  
oder Karpulen werden  
automatisch entpackt.  
→



Alle Behälterformate und Ver-  
arbeitungspfade sind in einer  
hochflexiblen MultiUse-Anlage  
vereint. Eine 100 %-Inprozess-  
kontrolle sichert die maximale  
Produktausbeute.  
→

Zeitdruck, fehlende Planungssicherheit und Lock-downs – das war zunächst die Ausgangslage für die Realisierung eines komplexen Projekts in China. Denn im November 2020, als Optima Pharma dieser Auftrag erreichte, hatte das Corona-Virus die Welt bereits fest im Griff. Ein umfangreiches Projekt, das aus zwei Anlagen besteht: einer komplexen Turnkey-MultiUse-Anlage mit Isolator und zwei Gefriertrocknern mit einer Ausbringung von bis zu 6.000 Objekten/h sowie einer MultiUse R&D-Anlage mit Isolator.

#### Herausfordernd für alle Beteiligten

Nahezu jedes Land hatte zu dieser Zeit eigene Regelungen getroffen, um die Ausbreitung des Virus einzudämmen. Hendrik Hempel, Director Pharma bei Optima Shanghai und bereits seit acht Jahren in China ansässig, berichtet, dass sich innerhalb Chinas zunächst noch ein nahezu normales Leben abspielte, sofern keine Infektionen in unmittelbarer Umgebung

registriert wurden. Zwar gab es Einreisebeschränkungen für Ausländer, doch innerhalb der „Bubble“ blieben beispielsweise Restaurants geöffnet, während in Deutschland mit Maßnahmen wie Homeoffice und Lockdowns gegen das Virus angekämpft wurde. Als dann die Anlagenkomponenten im zweiten Halbjahr 2022 bei Optima bereit zur Auslieferung waren, stellte sich die Situation mit dem Auftreten der Omikron-Virusvariante nahezu wie ausgewechselt dar. In Deutschland wurden die meisten Regelungen aufgehoben. Anders in China, wo die Regierung eine Null-Covid-Politik mit hartem Lockdown durchsetzte. Wie könnte man unter diesen Umständen zwei Anlagen, darunter eine sehr komplexe, in China installieren? Erster Teil der Lösung war, zunächst den kleineren Teil des Gesamtprojekts, die einstellige R&D MultiUse-Anlage mit Isolator, vorzuziehen. Denn diese konnte noch komplett von Optima Shanghai aufgebaut, verkabelt und bis hin zur Inbetriebnahme vorbereitet werden.

#### Nichts geht mehr. Oder doch?

Und der weitaus größere Teil des Projekts, die vierstellige MultiUse-Anlage mit einer Ausbringung von bis zu 6.000 Behältnissen/h, Isolatoren und zwei Gefriertrocknern? Zeitdruck auf Kundenseite führte nun, angesichts der bestehenden Covid-Regelungen, zu Herausforderungen bei Optima. Mit der sicheren Aussicht auf zehn und mehr Tage Hotel-Quarantäne wurden Reisen nach China faktisch unmöglich. Ohne die Unterstützung durch die deutschen Spezialisten wäre die Installation der komplexen Linie jedoch nicht durchführbar gewesen. Dank der partnerschaftlichen Zusammenarbeit mit dem Kunden wurde schließlich doch eine Lösung gefunden: Die CDMO beantragte bei den Behörden einen so genannten „Closed Loop“, was in etwa einer erweiterten Quarantäne-Zone entspricht – einschließlich einer im Kundenwerk komplett abgetrennten Zone für die deutsch-chinesische Optima-Mannschaft.

Damit war es auch den deutschen Optima-Experten möglich, an den Anlagen vor Ort zu arbeiten und das Projekt zu beschleunigen. Die Einreise der Spezialisten wurde in zwei Blöcke aufgeteilt, um zeitliche Überschneidungen zu vermeiden und Quarantäne-Phasen zu minimieren. Nach negativem Test war freies Bewegen ausschließlich in den abgetrennten Zonen im Hotel, auf dem Betriebsgelände und dazwischen mit dem Shuttle erlaubt. Dass diese Closed-Loop-Regelung durchaus streng gehandhabt wurde, erfuhr Cody Ma, der das Projekt für Optima Shanghai auf der Baustelle als Onsite-Manager betreut und vor Ort die Schnittstelle zum Kunden bildet: Als er die ersten deutschen Kollegen vom Flughafen ins Hotel brachte, wurde er dort direkt mit einquartiert und unter Quarantäne gestellt.

Nach dem Sterilisiertunnel werden Vials aus dem Bulk zum Füllen und Verschließen vereinzelt und weitertransportiert. →



Die Anlage verfügt über zwei Gefriertrockner: Die Isolatoren der Be- und Entladeeinheiten sind auf die Verarbeitung hochaktiver Wirkstoffe vorbereitet. ↓



### Eine ausgefeilte Organisation weist den Weg

Mit der Closed-Loop Abgrenzung wandelte sich der Aufstellbereich zur engen Einbahnstraße. Die Frage „wann wird welcher Anlagenteil eingebracht?“ wurde entscheidend. Jeder Fehler hätte unweigerlich zum Rückbau und „kreativer“ Logistik geführt. Nun wurde im Zweischichtsystem gearbeitet, um wieder nahe an die ursprünglichen Zeitziele zu kommen. Und auch dafür wurde penibel geplant. Kümmerte sich beispielsweise die erste Schicht um den Aufbau der Fülllinie, wurde die zweite Schicht für den Aufbau des Isolators so organisiert, dass ihr die Füllmaschine komplett für die Isolator-Integration zur Verfügung stand, berichtet Cody Ma. Spezielle Werkzeuge und Prüfgeräte mussten dafür immer passend zur Stelle sein.

Die Pandemie verlangte den Mitarbeitern von Optima vor Ort hohen Einsatz ab, was auch auf Kundenseite anerkennend registriert wurde. Nachdem dann Anfang dieses Jahres überraschend die strengen Covid-Regelungen auch in China aufgehoben wurden, folgte eine große Infektionswelle, die auch die Baustelle beim CDMO heimsuchte. Inzwischen wird nun wieder ohne Einschränkungen vor Ort gearbeitet.

### Kooperation mit dem Kunden und über Grenzen

Spezifische Organisationsabläufe auch im Hintergrund waren und sind wesentlich für den Erfolg im internationalen Projekt, das hier als „global“ eingestuft ist. Was so viel heißt, dass Optima Pharma in Deutschland die Projektsteuerung übernimmt, in enger Abstimmung mit den lokalen Kompetenzen von Optima Shanghai sowie den Optima Verantwortlichen für die Isolortechnik und die Gefriertrocknung. Projektbesprechungen mit der chinesischen CDMO erfolgen gemeinsam mit Optima Pharma in Deutschland und Optima Shanghai, berichtet Hendrik Hempel. Optima Shanghai berichtet wiederum an die deutsche Projektleitung über den Arbeitsfortschritt vor Ort. Genauso finde auf der Baustelle eine enge internationale Zusammenarbeit statt, ergänzt Cody Ma. Auch über geographische Grenzen hinweg, beispielsweise

mit visuellen Anweisungen und Erklärungen, die von Deutschland aus direkt auf die Baustelle in China gesendet wurden. Virtual Reality lässt grüßen. Genauso wurde die Einsatzplanung für die rund zehn deutschen Mitarbeiter, die nach China für die Closed-Loop-Phase einreisten, von Optima Shanghai und Optima Pharma in Schwäbisch Hall eng miteinander abgestimmt. Als die deutschen Kollegen erstmals vor Ort sein konnten, wurde zunächst die einstellige R&D MultiUse-Anlage finalisiert. Kürzlich wurde hier die Zyklusentwicklung vollends abgeschlossen, die ein Prozessingenieur von Optima Shanghai mitbetreute. Ende Juli 2023, zum Zeitpunkt der Berichterstattung, stand hier die Zyklusvalidierung an, auf welche die Media Fills des Kunden folgen. Auch die große MultiUse-Linie ist auf Kurs. Bei dieser Anlage laufen die SAT-Prüfläufe für verschiedene Formate oder sind zum Teil bereits abgeschlossen. Inzwischen unterstützen die Mitarbeiter der CDMO die Arbeiten wieder direkt, wenn dies, beispielsweise für Medienanschlüsse, erforderlich ist.

### Eine andere Kultur

Und noch ein kleiner Einblick in die deutsch-chinesische Optima-Kooperation: Selbst bei so alltäglichen Dingen wie dem Bezahlen kann es für deutsche Mitarbeiter im Reich der Mitte zu ungeahnten Herausforderungen kommen. China ist eines der Länder, in denen man ohne Bezahl-App verloren ist. Dank lokaler Unterstützung gelingt es dann doch und die Bezahl-App wird gemeinsam installiert. Und wo gibt es internationale Küche, wenn diese gefragt ist? Falls erforderlich, trägt Cody Ma auch zum Verständnis zwischen den Kulturen bei. Beispielsweise werde in China regelmäßig ein hohes, ein „Schneller-schneller-Arbeits-tempo“ vorgelegt, während für die deutschen Kollegen eine Schritt-für-Schritt-Vorgehensweise Priorität habe. Weitere große Turnkey-Projekte in China mit Füllmaschinen, Isolatoren und Gefriertrocknungsanlagen stehen heute bereits in den Auftragsbüchern. Mit diesem organisatorischen und personellen Fundament blickt Optima Pharma auch den neuen Projekten mit hohem Selbstvertrauen entgegen. ☺

## ➔ MEHR ZUM THEMA

### Hochflexible MultiUse Anlage mit Isolator und zwei Gefriertrocknern in China

Der chinesische CDMO-Markt ist umkämpft. Die Entscheidung für eine Füll- und Verschleißlinie mit Isolator und Gefriertrocknungsanlagen will gut überlegt sein: Preisgefüge, Qualität, Produktausbeute und Service vor Ort sind dabei fraglos wichtige Kriterien. Wesentlich ist außerdem die Konfiguration einer Anlage, die Einfluss auf die Produktivität und Effizienz sowie auf die Markt-Positionierung einer CDMO haben kann. Für den chinesischen Markt hat sich die multinationale CDMO für eine hochflexible MultiUse-Anlage von Optima entschieden. Mit dieser werden Vials (Bulk und Ready-To-Use), Fertigspritzen sowie Karpulen verarbeitet, jeweils über eine große Formatbandbreite hinweg. Die Turnkey-Anlage führt für alle Behältnistypen eine 100-Prozent-Inprozesskontrolle durch, bis hin zur maximalen Leistung von 6.000 Objekten pro Stunde bei vierstelliger Ausführung. Kunden der CDMO haben die Gewissheit, dass mit Funktionen wie dem Priming, der Nachdosierung und dem Re-stoppering nahezu kein Produktausschuss entsteht. Das vorhandene Arzneimittel wird zu nahezu 100 Prozent in verkäufliches Produkt umgesetzt. Insbesondere bei hochpreisigen, wertvollen Arzneimitteln machen sich diese Anlageneigenschaften schnell bezahlt – auch für die Kunden der CDMO. Mit spezieller Isolator-Ausführung und Außenwasch-

maschine können zudem Aufträge für die Verarbeitung von hochaktiven Wirkstoffen angenommen werden. Die CDMO profitiert darüber hinaus von schnellen Rüstzeiten bei Formatwechseln. Zusammen mit den kurzen Dekontaminationszyklen des Optima Isolators steht die Anlage schneller für neue Aufträge zur Verfügung. Mehr potenzielle Einsatzzeit der Anlage entsteht mittels Anordnung der Gefriertrockner in T-Form. Befinden sich Arzneimittel in den Optima Gefriertrocknern, können während den mitunter mehrtägigen Gefriertrocknungsprozessen weiterhin Vials, Fertigspritzen und Karpulen befüllt und verschlossen werden. Genauso lässt sich parallel dazu der zweite Gefriertrockner aktiv nutzen. Das finale Verschließen der Vials findet in der nachgelagerten Bördelmaschine statt. Die Produktpfade der beiden Gefriertrockner sind an entscheidender Stelle separiert. Hier kann die Bördelmaschine nach dem Stopfensetzen auch direkt mit Vials angefahren werden. Noch vor dem Übergang in die Beladestationen der Gefriertrockner befindet sich die Stopfensetzstation mit angeschlossenem Renester. Fertigspritzen und Karpulen verlassen auf diesem Pfad die MultiUse Anlage. Ergänzt wird diese umfangreiche Turnkey-MultiUse-Anlage bei der CDMO durch eine einstellige MultiUse-Maschine mit Isolator, die für R&D-Zwecke eingesetzt wird.

# Interview

mit Dr. Stefan König



Dr. Stefan König ist seit Anfang 2021 Mitglied der Geschäftsführung der Optima Gruppe.

## „OPTIMA hat sich vom Maschinenbauer zum Innovationspartner für nachhaltige Verpackungen entwickelt“

### Was bedeutet Nachhaltigkeit für Optima?

Unter Nachhaltigkeit verstehen wir eine langfristig angelegte, partnerschaftliche und ressourcenschonende Unternehmensführung. Unser Ziel ist, die Welt für kommende Generationen zu erhalten. Nachhaltig produzieren, abfüllen sowie verpacken und das über die gesamte Wertschöpfungskette hinweg – dafür steht unsere zentrale Nachhaltigkeitsstrategie „We care for tomorrow“. Damit wollen wir ganzheitlich exzellent in den Bereichen Umwelt, Soziales und Unternehmensführung werden. Unsere Strategie basiert auf drei Säulen.

#### ◦ Circular Packaging:

Gemeinsam mit unseren Kunden entwickeln wir ehrliche Verpackungslösungen, die eine funktionierende Kreislaufwirtschaft ermöglichen.

#### ◦ Corporate Sustainability:

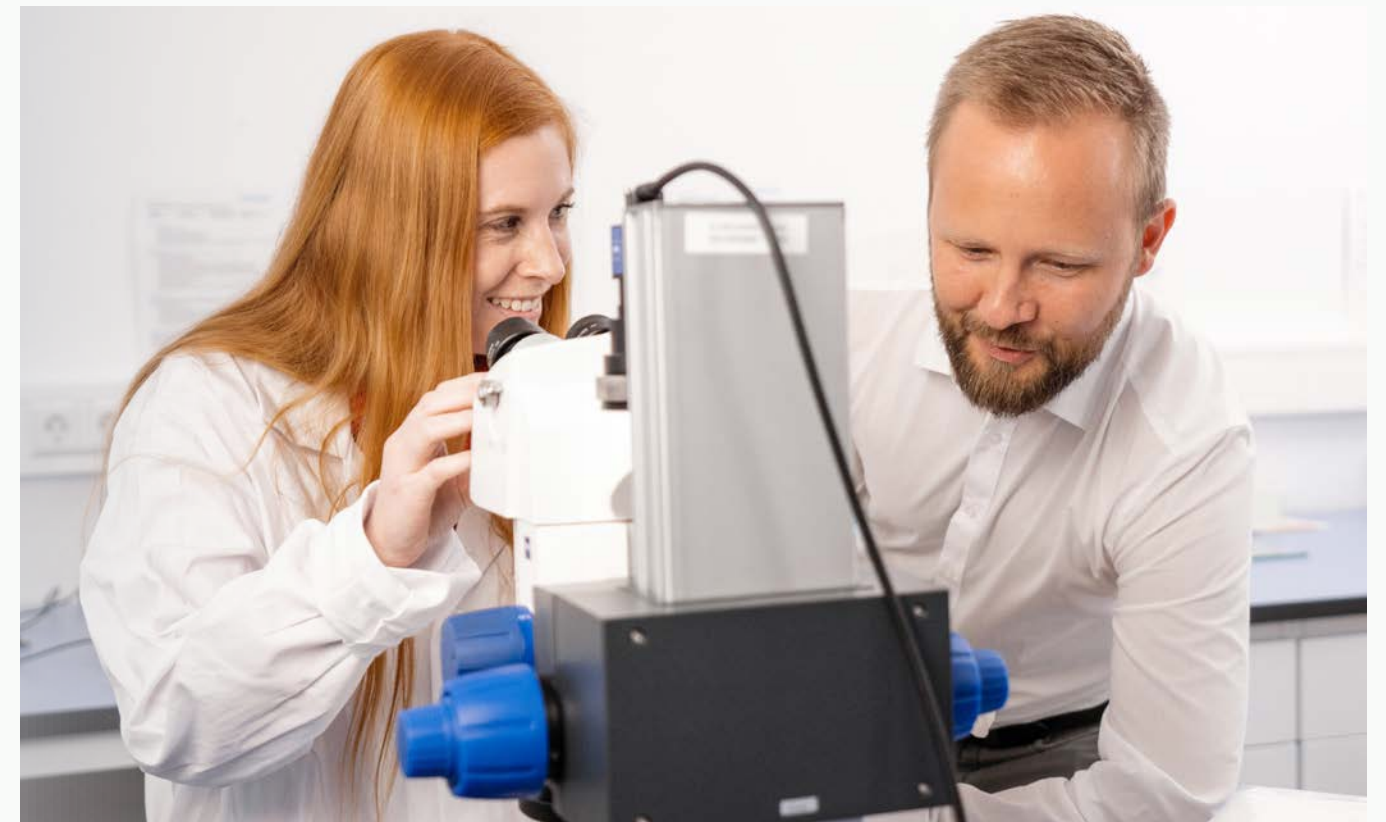
Optima verpflichtet sich zu ökologischem, fairem und langfristig orientiertem Wirtschaften.

#### ◦ Sustainable Technology:

Maschinen und Anlagen konzipieren wir so, dass sie möglichst ressourcenschonend arbeiten – unter Berücksichtigung des gesamten Lebenszyklus.

### Wie haben sich die Anforderungen des Marktes in den vergangenen Jahren verändert?

Früher bestanden Produktverpackungen meist aus einem nicht recyclingfähigen Materialmix mit dem Fokus auf Kostenminimierung, aber ohne Augenmerk auf Nachhaltigkeitsaspekte. Die Aufgabenstellung von Maschinenbauern war klar definiert: Bitte konzipieren Sie für dieses Produkt mit dieser Verpackung eine Verpackungsanlage.



Gemeinsam mit Kunden und Partnern entwickelt Optima nachhaltige Verpackungslösungen – von der ersten Idee bis zur Produktion.

Heute entstehen zunehmend neue, innovative Produkte (viele Konzentrate und trockene Produkte). Diese benötigen neue Verpackungen mit ganzheitlich nachhaltigem Design, oftmals Portionsverpackungen. Es kommen neue, alternative Materialien zum Einsatz, für die zum Beispiel andere Siegelverfahren benötigt werden. Optima hat sich vom Maschinenbauer zum Lösungsanbieter entwickelt. Die Anforderung lautet heute: Das ist mein Produkt, bitte unterstützen Sie mich dabei, eine nachhaltige Verpackung zu entwickeln und übertragen Sie das Konzept auf eine vollautomatische Hochleistungsverpackungsmaschine (Engineering-to-order). Wir begleiten unsere Kunden von der ersten Idee bis zur erfolgreichen Produktion. Das umfasst beispielsweise die Beratung zur Verpackung. Dabei stehen Aspekte wie der Verpackungsstil, die Verpackungsart, Verpackungsmaterialien, der Produktschutz und die Gesetzgebung im jeweiligen Land im Vordergrund. Darüber hinaus zählt die Herstellung von Mustern (einfache Mock-ups oder Muster für Testmärkte) zu unserem Leistungsportfolio. Zudem führen wir gemeinsam mit Partnern Barrieretests und Shelf-Life-Tests durch. Semi-automatische Kleinanlagen werden dann auf vollautomatische Turnkey-Anlagen skaliert.

### Seit wann ist ein verstärktes Interesse an Nachhaltigkeitsthemen bei Optima zu spüren?

Seit rund vier Jahren spüren wir eine verstärkte Nachfrage nach nachhaltigen Verpackungslösungen. Seit rund zwei Jahren fragen unsere Kunden nach nachhaltigen Maschinenlösungen. Heute ist ein nachhaltiges Gesamtkonzept aus Unternehmen (bei Optima: Corporate Sustainability) und Produkt (bei Optima: Circular Packaging und Sustainable Technology) gefragt.

### Welche konkreten Wünsche und Anforderungen werden an Optima gestellt?

Neben den bereits beschriebenen veränderten Marktanforderungen sollen die Anlagen möglichst flexibel sein, was die Verpackungsmaterialien betrifft. Die aktuell sich verändernde Gesetzgebung in Europa (Verpackungsverordnung) stellt einen Gamechanger dar. Hier sind neue Anforderungen an Verpackungen zu erwarten, weshalb unsere Kunden die Anlagen sehr schnell auf alternative Materialien umrüsten möchten.

**Welche Trends beobachten Sie in diesem Kontext in Deutschland und in anderen Ländern?**

Ergänzend zu der geforderten Flexibilität hinsichtlich der Verpackungsmaterialien ist zu sagen, dass Papier als Verpackungsmaterial ganz klar im Trend liegt. Zwei Gründe sind dafür erkennbar: Die Recyclingmöglichkeiten für Papier sind weltweit am besten ausgebaut und Endverbraucher betrachten es als nachhaltigstes Verpackungsmaterial. Vergleicht man Deutschland mit dem Rest der Welt, sind wir beim Thema Kunststoff-Recycling ein bis zwei Jahre voraus.

**Wie werden sich Verpackungsmaschinen, Abfüll- und Produktionsanlagen in Hinblick auf Nachhaltigkeitsaspekte weiter verändern?**

Für uns gilt es insbesondere, die Anforderung an maximale Flexibilität in puncto Verpackungsmaterial zu erfüllen. Maschinen werden künftig hinsichtlich der Materialien auf Alternativen und Herstellungsverfahren im Hinblick auf Nachhaltigkeitsaspekte geprüft werden müssen. Unterschiedliche Technologien sollten verglichen werden, um den Product-Carbon-Footprint weiter zu reduzieren.

**Welche konkreten Nachhaltigkeitsziele hat sich Optima gesetzt?**

Durch die konsequente Nutzung von erneuerbaren Energien konnte Optima die Treibhausgasemissionen bereits um 40 Prozent senken. Mit einem umfangreichen Maßnahmenpaket werden wir unseren Klimafußabdruck bis 2030 um weitere 25 Prozent reduzieren. Des Weiteren arbeitet das Unternehmen konsequent an der Weiterentwicklung der Emissionsreduktionsziele nach dem Ansatz der Science-Based-Targets-initiative (SBTi).

**Mit Blick auf regulatorische Maßnahmen: Wie sehen Sie hier die Entwicklung?**

Wir begrüßen sinnvolle regulatorische Maßnahmen, die das Thema Nachhaltigkeit weiter positiv vorantreiben. Projekte, die zuletzt aus Kostengründen nicht umgesetzt wurden, könnten mit positivem Effekt für die Umwelt realisiert werden.

Mit dem neuen Reiseset „Trific“ revolutionieren die Kooperationspartner Optima, Holmen Iggsund, Yangi® und FutureLab & Partners die Wertschöpfungskette für Körperhygiene-Reisesets.



**Mit Blick auf die gesamte Verpackungsbranche (Hersteller von Maschinen, Verpackungsmaterialien und Verpackungen) sowie die Konsumgüterindustrie: Haben Sie den Eindruck, dass alle am gleichen Strang ziehen oder gibt es Bereiche, die die Erfüllung von Nachhaltigkeitskriterien erschweren?**

Wir gehen hier mit gutem Beispiel voran. Seit vielen Jahren setzen wir sehr erfolgreich auf wertschöpfungskettenübergreifende Kooperationen, zum Beispiel mit drei Partnerunternehmen aus Schweden, um das nachhaltige Verpackungskonzept „Trific“ zu entwickeln. Optima hat hier als Technologiepartner die Entwicklung eines nachhaltigen Reisesets für die tägliche Körperhygiene aus erneuerbaren, faserbasierten Rohstoffen unterstützt. Das Projekt soll Marken zur Umstellung auf nachhaltige Verpackungen motivieren. ☺

↑  
Optima verfügt über ein neues nachhaltiges Dosen-Portfolio mit unterschiedlichen Geometrien und Verschlusslösungen. Zu den Highlights zählen aluminiumfreie Barrierelösungen und vollständig faserbasierte Deckel mit Scharnierfunktion.

# Die wichtigsten Vorteile der **Turnkey-Expertise** von Optima pharma

## Key Facts



**Schnellste Time-to-Market**  
für kundenindividuelle  
Verarbeitungslinien



**Schneller Produktionsstart**  
für umfassende Simulationen  
und VHP-Zyklusentwicklung  
für einen schnellen Produk-  
tionsstart vor Ort



**Gesamter Lebenszyklus**  
mit dem Turnkey-Ansatz  
– von der Konzeption bis  
zur Produktion



**Integrierte Turnkey-Lösung**  
für Fülllinie, Isolator und  
Gefriertrockner von einem  
Partner



**Höchste Sicherheit**  
aufgrund einer voll-  
ständig getesteten  
Linie im Optima  
CSPE-Center