

O-COM

DAS OPTIMA PHARMA MAGAZIN

CAR-T-Zelltherapie, HPAPI und digitale Service-Tools

Anspruchsvolle

Wirkstoffe sicher und

effizient meistern

Von digitalen Services bis personalisierte Medizin



Dr. Johannes-Thomas Grobe
Chairman/CEO OPTIMA pharma GmbH
Matthias Poslovski
CSO OPTIMA pharma GmbH

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Innovationen treiben die Pharma-Branche stetig an: AAV-basierte Gentherapeutika, CAR-T-Zelltherapien oder allgemein hochaktive Wirkstoffe, die zunehmend häufig verarbeitet werden. Gleichzeitig verändern innovative Maschinenlösungen die Art und Weise, wie diese Arzneimittel, produziert und abgefüllt werden. Dabei stehen die einzelnen Patienten im Mittelpunkt, was höchste Anforderungen an uns stellt: Sicherheit, Präzision und Effizienz haben höchste Priorität.

Im Hintergrund eröffnen digitale Service-Tools, globale Serviceorganisationen und die Simulation von Anlagenfunktionen im virtuellen Raum völlig neue Möglichkeiten, Projekte schneller und effizienter umzusetzen. Gerade in dieser neuen Dynamik zeigt unsere ganzheitliche Turnkey-Strategie ihre volle Stärke, indem sie die Komplexität reduziert und Risiken minimiert.

Erfahren Sie in dieser o-com, wie wir diese Herausforderungen meistern: von einer automatisierten CAR-T-Produktion über vollständig integrierte HPAPI-Projekte bis hin zu digitalen Zwillingen, die den Effizienz-Turbo zünden. Sie lesen von Flexibilität im Fill-and-Finish, innovativen CDMO-Projekten und einer Skalierung aus dem Pilotbereich in die GMP-Produktion, bei der neue Maßstäbe gesetzt werden. Lassen Sie sich von den Projekten, Technologien und Ideen inspirieren, die diese Ausgabe für Sie bereithält.

Viel Freude bei der Lektüre!

Dr. Johannes-Thomas Grobe

Matthias Poslovski

Impressum

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

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

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

Redaktion
Maybrit Schmid, Felix Henning

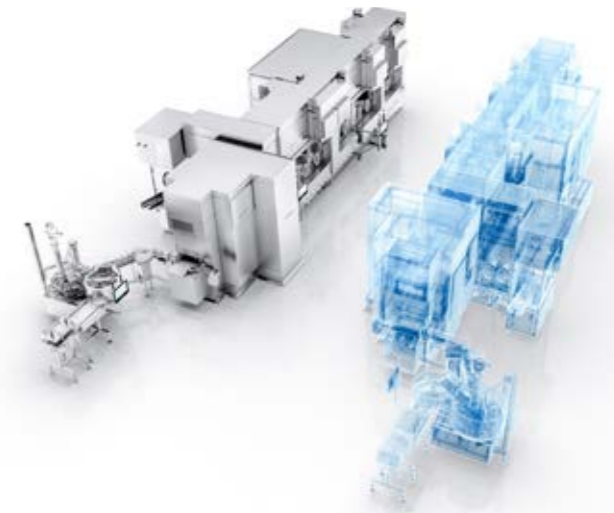
V.i.S.d.P. Dr. Stefan König



26

Turnkey im HPAPI-Projekt

Die Verarbeitung hochaktiver Wirkstoffe stellt höchste Anforderungen an Technik, Prozesse und Sicherheit. Mit einem durchdachten Turnkey-Konzept werden diese Herausforderungen gemeistert. Das Ergebnis ist eine vollständig abgestimmte Gesamtlösung aus Fülllinie, Isolator und Gefriertrockner, die Effizienz und Produktsicherheit optimal verbindet.



36

Digitale Zwillinge zünden den Effizienz-Turbo

Digitale Zwillinge bilden Anlagenprozesse realitätsnah ab. Vorteil: Die Steuerungssoftware von Gesamtanlagen lässt sich frühzeitig virtuell testen. Besonders bei komplexen Turnkey-Linien steigert diese Technologie die Effizienz, verbessert die Planbarkeit und bringt Projekte schneller und sicherer ans Ziel. Noch weitere Anwendungen des digitalen Zwillings können überzeugen.

54

CDMO ten23 health und die Power der Parameter-Übertragbarkeit

CDMO ten23 health verfolgt einen integrierten Ansatz, bei dem Entwicklung und GMP-Produktion nahtlos ineinandergreifen. Dazu hat das Unternehmen in Pilotanlagen und Pilotgefriertrockner investiert, um GMP-Prozesse bereits im non-GMP-Bereich exakt abbilden zu können. Gebündelt mit starkem Prozessverständnis entsteht eine durchgängig überzeugende Lösung.



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagemann

News

6

Unsere Short News

Alles Wichtige aus der Optima Welt auf einen Blick

Strategy

8

CAR-T-Zelltherapien: Mehrfach-Batches produzieren

Die OPTIMA ProCell stellt mehrere Therapien gleichzeitig und nahezu vollautomatisch her

20

Globaler Turnkey-Service und neue Servicetools

Digitale Tools und ein zentraler Ansprechpartner für maximale Serviceeffizienz

Innovation

26

Turnkey im HPAPI-Projekt: vollintegrierte Lösungen finden

Turnkey-Lösungen verwandeln komplexe HPAPI-Projekte in effiziente Prozesse

36

Digitale Zwillinge zünden den Effizienz-Turbo

Virtuelle Anlagenmodelle beschleunigen Projekte und steigern die Planungssicherheit

Insights

42

Eine FillCell von REGENXBIO für lebensverändernde Gentherapien

Modernste Technik für zukunftsweisende AAV-basierte Gentherapien mit großem Potenzial für Patienten

48

CDMO Kindeva: zweimal kompakt und leistungsstark für Fertigspritzen

Zwei kompakte Linien liefern starke Leistung auf kleinem Raum

54

CDMO ten23 health und die Power der Parameter-Übertragbarkeit

Skalierbare Prozesse sichern den nahtlosen Übergang von der Entwicklung in die GMP-Produktion

66

CDMO August Bio wählt Leistung und Flexibilität

Drei Anlagen sichern maximale Flexibilität für ein aufstrebendes Unternehmen

News

Platin-Auszeichnung für OPTIMA im EcoVadis Nachhaltigkeitsranking

Optima wurde in diesem Jahr mit der Platin-medaille im EcoVadis Nachhaltigkeitsrating ausgezeichnet. Die weltweit führende Plattform bewertet das Nachhaltigkeitsmanagement von Unternehmen anhand von 21 spezifischen Kriterien. Diese Auszeichnung bestätigt das Engagement von Optima, auch in Zukunft Nachhaltigkeit als Schlüssel zur Innovation und Grundlage für verantwortungsvolle Geschäftspraktiken zu nutzen.



Neue Wege für die Zukunft: Kooperation mit der Hochschule Heilbronn

Die OPTIMA pharma GmbH und die Hochschule Heilbronn kooperieren, um Wissenschaft und Industrie enger zu vernetzen. Geplant sind ein gemeinsames Zentrum für Industrielle Digitalisierung und Automatisierung, ein neuer Studiengang und ein Promotionsstipendium. Durch diese Partnerschaft entstehen innovative Lösungen für die Industrie und exzellent ausgebildete Fachkräfte für die Region.



OPTIMA Machinery USA Corporation feiert 40-jähriges Jubiläum

Am 28. Oktober 1985 wurde Optima machinery USA Corporation gegründet und beschäftigt heute 167 Mitarbeitende. Neben den beiden Standorten in Green Bay (Wisconsin) und Knightdale (North Carolina) kam 2023 ein weiterer Standort in Puerto Rico hinzu. Das kontinuierliche Wachstum in Nordamerika unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Region für Optima. Durch gezielte strategische Erweiterungen und technologische Investitionen hat Optima Machinery USA Corporation eine starke Basis geschaffen, um den wachsenden und sich wandelnden Marktanforderungen auch in Zukunft erfolgreich zu begegnen.



Kapazitätsausbau an den Standorten Schwäbisch Hall, Mornshausen und Radolfzell

Optima Pharma investiert in den Ausbau mehrerer Standorte. In Schwäbisch Hall entsteht das neue CSPE III Center mit rund 4.800 Quadratmetern Fläche zur Integration komplexer Abfüll- und Verpackungsanlagen mit Isolatoren. Das moderne Zentrum ermöglicht eine noch effizientere Umsetzung anspruchsvoller Kundenprojekte. Die Montagekapazitäten für Gefriertrockner werden am Standort in Gladenbach-Mornshausen um 50 Prozent erweitert, um der gestiegenen Marktnachfrage gerecht zu werden. In Radolfzell-Stahringen baut Optima zudem eine neue Montagehalle für Containment-Technologien sowie ein zusätzliches Verwaltungsgebäude.



OPTIMA Rekordwachstum

Optima blickt auf ein erfolgreiches Geschäftsjahr 2024 zurück. Mit einem Umsatzplus von über 20 % auf 800 Millionen Euro und rund 3.400 Mitarbeitenden weltweit wurde die Marktposition weiter gestärkt. Neue Standorte, gezielte Investitionen und personeller Ausbau waren zentrale Erfolgsfaktoren. Besonders dynamisch entwickelte sich der Geschäftsbereich Pharma, hier wurden die Kapazitäten deutlich erweitert, um die steigende Nachfrage weltweit optimal zu bedienen. Innerhalb des Unternehmens legen Investitionen in Ausbildung, Personalentwicklung und Nachhaltigkeit den Grundstein für weiteres Wachstum.



OPTIMA erweitert seine Präsenz in Indien

Mit dem Ausbau des Standorts in Pune stärkt die Optima Unternehmensgruppe ihre Position im Schlüsselmarkt Indien. Durch die Integration eines erfahrenen Engineering-Teams schafft das Unternehmen die Basis für noch mehr Kundennähe und Innovationskraft.



FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Neues, einzigartiges Herstellsystem für CAR-T-Zelltherapien
- Verschiedene Prozess-Methodiken sind als Anlagenrezept speicherbar
- Automatisierte Herstellprozesse sowie Auswertung der Herstellfortschritte der Therapien
- Darauf basierende patientenindividuelle Prozessparameternachregelung
- Parallel produzierbare Batches in der Anlage und während der Inkubation
- Umfangreiche Kosteneinsparungen sowie sehr sichere, nahezu vollautomatisierte Prozesse
- Konfiguration neuer Prozess-Methodiken über grafische Elemente (Flowcharts)



CAR-T-Zelltherapien

Mehrfach Batches

sicher & automatisiert

produzieren

Die OPTIMA ProCell dient der Herstellung von CAR-T-Zelltherapien und setzt die medizinische Revolution im kleinen Maßstab im Bereich der Anlagentechnik fort. Erstmals können mehrere Therapien über einen Zeitraum parallel und nahezu vollautomatisiert produziert werden. Dies geschieht in Reinraumklasse D.

→ Die OPTIMA ProCell automatisiert die Herstellung von CAR-T-Zelltherapien. Daraus ergeben sich sowohl äußerst sichere Prozesse als auch erhebliche Kostenvorteile.



CAR-T-Zelltherapien können Patienten vollständig von ihrer Krebserkrankung heilen.

Die medizinischen Erfolge, die mit CAR-T-Zelltherapien erreicht werden, sind beeindruckend. Es sind viele Fälle von zuvor schwer kranken Menschen bekannt, bei denen Chemotherapien und Bestrahlungen nicht anschlugen, die erst durch eine CAR-T-Zelltherapie, beispielsweise von einer Leukämie, geheilt werden konnten. Aktuell sind es insbesondere die hohen Kosten dieser Therapieform, die eine breitere Anwendung verhindern.

Der Vorteil von niedrigeren Investitions- und Unterhaltskosten der ProCell gegenüber der manuellen Herstellweise lässt sich dagegen noch genauer quantifizieren. Insbesondere die unterschiedlichen Reinraumklassen, die erforderlich sind, sind dafür verantwortlich: „A“ in „B“ für die manuelle Herstellung gegenüber „A“ in „D“ für die ProCell. Eine beispielhafte Illustration (S. 11) verdeutlicht diesen Vorteil.

Ökonomisch sinnvoll

Grob geschätzt fällt heute durchschnittlich ein mittlerer sechsstelliger Betrag für die Herstellung einer CAR-T-Zelltherapie an. Es gibt (dennoch) Bestrebungen, die Zell-/Gentherapien an zweiter oder künftig an erster Stelle, also noch vor anderen Therapieformen, gegen Krebs anzuwenden. Dafür kann u.a. eine nochmals verbesserte, medizinische Erfolgsquote sprechen, die bei frühem Einsatz der Zell-/Gentherapien teilweise beobachtet wurde.^{1),2)} Darüber hinaus gilt es nun, Potenziale für Kostensenkungen zu finden und zu nutzen – wozu auch die OPTIMA ProCell einen erheblichen Beitrag leisten kann. Noch weitere Vorteile, die über die wirtschaftlichen Aspekte hinausreichen, werden sich mit der Anwendung ergeben, was im Folgenden genauer dargestellt wird. Verschiedene CAR-T-Zelltherapien unterscheiden sich in ihren Prozessabläufen. Das zeigt sich entsprechend auch im Zeitaufwand und den individuellen Kosten einer manuellen Herstellweise. Mit einer nahezu vollständigen Automatisierung eines ursprünglich manuellen Prozesses wird sich das erforderliche Personal um etwa zwei Drittel sowie die Herstell-/Prozesskosten insgesamt massiv reduzieren lassen, darin sind sich die Projektpartner einig.

Projektpartner mit besonderen Kompetenzen

Die OPTIMA ProCell wurde im Verbund mit Projektpartnern entwickelt: dem Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart als Konsortialführung, späterem Anwender und Nutzer sowie dem Universitätsklinikum Heidelberg als Prozessspezialist im derzeit noch manuellen Handling. Gefördert wurde dieses Projekt von der Landesregierung Baden-Württemberg. Unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Schmitt, einem führenden Experten auf dem Gebiet der CAR-T-Zelltherapien, wurde am Universitätsklinikum Heidelberg eine der bislang wenigen Stationen aufgebaut, die diese komplexe Therapieform durchführen können und dürfen. Hier liegt die medizinische Prozess- und GMP-Laborkompetenz im Projekt begründet. Die Konsortialführung hat wiederum das Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart mit Prof. Dr. Walter-Erich Aulitzky inne. Hier ist insbesondere auch die Bereitschaft hervorzuheben, in diese neuartige Herstellenanlage und Vorgehensweise zu investieren, dafür eigens einen Reinraum aufzubauen sowie die Koordination der Projektpartner zu leisten. Vom Automatisierungspotenzial der ProCell wird man in Stuttgart und aller Voraussicht nach auch in Heidelberg profitieren.

Zwar unterscheidet sich der Herstellprozess einer CAR-T-Zelltherapie erheblich von den typischen Füll- und Verschleißprozessen anderer Optima-Anlagen. Und doch finden sich die Kernkompetenzen der Schwäbisch Haller darin wieder: Containment, Softwareentwicklung und Automatisierung, Robotik, Dosier- und Verschleißprozesse wurden mit weiteren Technologien kombiniert, die für Optima zu Projektbeginn Neuland waren. Dazu zählen insbesondere das Mikroskopieren von Zellen mit automatisierten Auswertungen sowie das Zentrifugieren von Blut- und Zellprodukten, sowie Virustransduktionen. Diese unterschiedlichen Funktionen wurden in einem kompakten Maschinensystem „orchestriert“. Hinzu kommt flankierendes Know-how zu GMP-Regularien, den Qualifizierungs- und Validierungserfordernissen sowie zur Herstellpraxis, welches das Team um die heutige Optima Projektleiterin Vilma Methner einbringt. Zudem ist das Know-how der Konstrukteure, Software-Entwickler und Monteure für dieses Projekt zentral.



Die Anlage wertet den Prozessfortschritt selbsttätig aus.

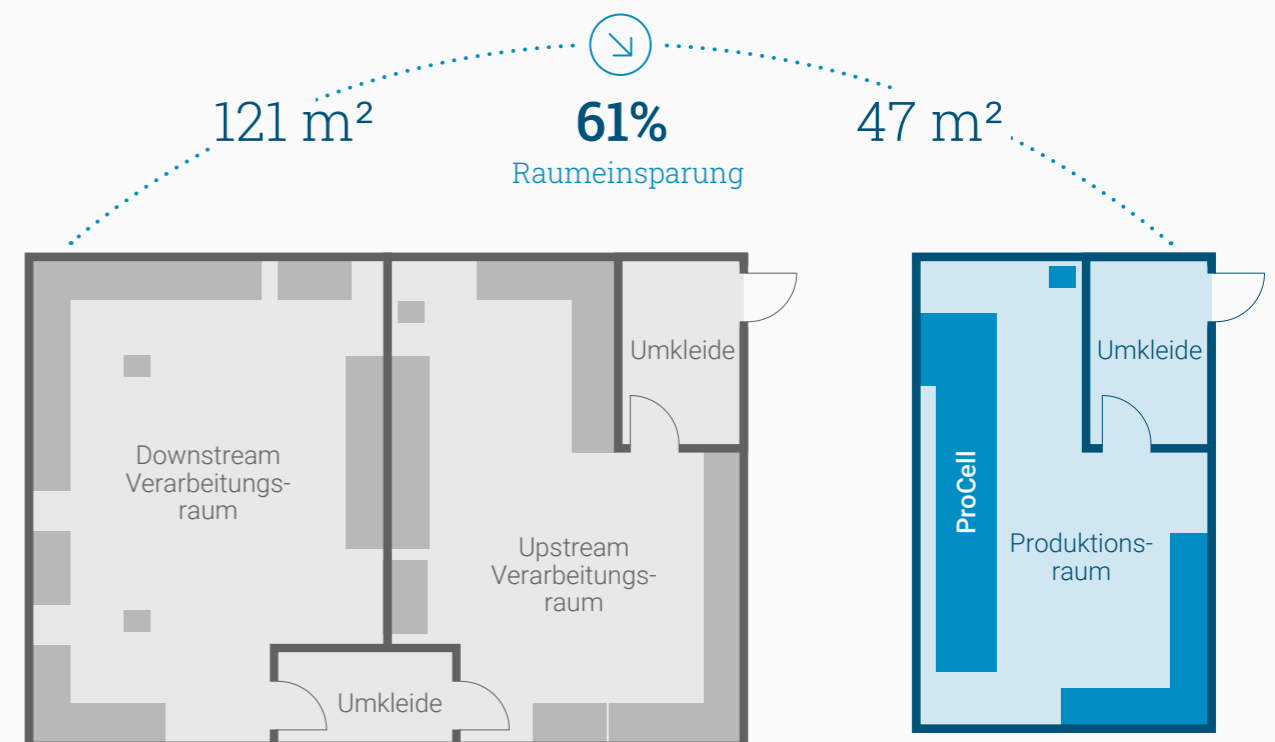
In dieser Zeit erhalten die genmodifizierten Patientenzellen mehrfach neue Nährlösungen. Sie werden auf Wachstum, genauer auf Zellzahlen und die Gentransferrate, kontrolliert und es wird final das gefahrlose Einfrieren für den Transport vorbereitet. Produktions- und Inkubationszeit wechseln sich dabei in den maximal drei Wochen immer wieder ab. Diesen Herstell- und Inkubationsprozess bildet die ProCell mit variierenden, sich automatisch anpassenden Funktionsabläufen in der Anlage ab, die jedoch einer exakt definierten Prozesslogik folgen. Im Folgenden werden diese Prozesse noch genauer erläutert. Anschließend werden die tiefgefrorenen Zellen zurück zum behandelten Patienten transportiert und diesem unter ärztlicher Anleitung über Infusionen und in Intervallen zugeführt. Diese körpereigenen Zellen werden nun Kaskaden der Krebsbekämpfung anstoßen. CAR-T-Zelltherapien können Patienten vollständig von ihrer Krebserkrankung heilen.

Kombination aus Zellwachstum und Zellbehandlung

Das Herstellen einer CAR-T-Zelltherapie für eine Person verläuft über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen. Sie teilt sich auf in die Inkubationszeit – Stichwort: Zellwachstum – und in die tatsächliche Produktionszeit, die kumuliert bis zu sieben Arbeitstage betragen kann. Während dieser Zeit werden, verkürzt dargestellt, aus dem Blut eines Patienten bestimmte Zellen separiert, vermehrt und mit einem Krebserkennungsigen behandelt.

Kurze Entstehungsgeschichte

Gehen wir zunächst einen Schritt zurück, zum sprichwörtlichen „weißen Blatt“. Wie entwickelt man eine automatisierte Anlage für einen hochkomplexen Herstellprozess, den man zunächst nicht kennt? Auch durch Beobachten: Dafür wurden die manuellen Vorgehensweisen der Labormitarbeiter am Klinikum Heidelberg per Video aufgezeichnet und Arbeitsschritte in Textform ausführlich erklärt. Ein zeitaufwändiges, zugleich notwendiges Verfahren, da sich auch Details, beispielsweise wie eine Pipette gehalten wird, auf das Prozessergebnis auswirken könnten.



**Die Vorteile der flexiblen
Prozessautomatisierung reichen
– was ganz entscheidend ist –
über die reinen Kostenvorteile hinaus.**

Da es sich um einen bereits validierten manuellen Prozess handelt, sollte die automatisierte Version so wenig wie möglich davon abweichen, um die noch ausstehende Qualifizierung und Validierung idealerweise zu vereinfachen. In diesem Spannungsfeld, dem technisch Machbaren, dem regulatorisch Notwendigen und dem Wünschenswerten sowie dem Ausnutzen der möglichen Automatisierungspotenziale, entwickelte Optima einen grundlegenden Prozess und „verhandelte“ mit den Projektpartnern. Dabei ging es um die Anlagentechnik mit den Funktionen und Geräten, die in die ProCell integriert werden sollten, genauso wie um bestimmte Behältnisse. Denn beispielsweise würden Schraubverschlüsse anstelle von offenen Schalen das Handling in der Maschine vereinfachen. Für den heute vorhandenen, automatisierten Prozess mussten im Projektverlauf einige technische Hürden genommen werden. Die erste Besonderheit: Verarbeitungsprozesse verlaufen in der ProCell nicht ausschließlich von einer Anlagenseite zur anderen ab, also in die immer gleiche Richtung von Station zu Station. Sondern für ein Batch, also der Therapie für einen Patienten, werden die Funktionen in der ProCell mehrfach und in wechselnden Richtungen angesteuert. Das „Produkt“ wird somit nicht-linear in der Anlage bewegt. Zweite Besonderheit: Die Anlage wertet den Prozessfortschritt selbsttätig aus und regelt darauf basierend Parameter automatisch nach. So werden beispielsweise insbesondere die Zellwachstumsfortschritte überprüft und die Parameter für Funktionen wie dem Nachschub von Nährlösung nach Bedarf automatisch angepasst. (Darüber hinaus sind patientenspezifische, GMP-relevante Entscheidungen zu treffen. Die in der Anlage generierten Parameter [„Batch-Record“] werden hierfür einem Entscheidungsträger vorgelegt und von diesem freigegeben.) Dritte Besonderheit: Da CAR-T-Zelltherapien für unterschiedliche Krankheitsbilder entwickelt werden, muss die ProCell in der Lage sein, unterschiedliche Prozessabläufe abzubilden. Diese Prozessabläufe sollen auf einfache Weise über grafische Elemente („Flowchart“) konfigurierbar sein und abgespeichert werden können. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das Produkt zwischen Herstellungsprozess und Inkubation mehrfach aus- und wieder in den Isolator eingeschleust wird. Vierte Besonderheit: Je nach Prozess können in der ProCell bis zu zehn Batches, also Zellen von zehn verschiedenen Patienten, parallel aufbereitet bzw. verarbeitet werden. Je nach Prozessschritt ist dafür mitunter mehr als ein Arbeitstag notwendig, um diesen Schritt für alle zehn Batches abzuschließen.

Prozessvorbereitung und Aufbau der ProCell

Blicken wir auf Abläufe in der ProCell. Diese bestehen aus den drei Hauptkomponenten: offenes Modul, Isolator-Modul und Materialtransferschleuse (MTC, Material Transfer Chamber). Alle drei Module sind miteinander verbunden.



← Viele CAR-T-Zelltherapien unterscheiden sich in den Herstellungsprozessanforderungen und -abläufen erheblich voneinander. Die OPTIMA ProCell bietet die Flexibilität, all dies abzubilden.

Im Isolator-Teil der Anlage beginnt der Arbeitsprozess mit dem manuellen Rüsten der Anlage und dem Scannen von Materialien. Denn alle Materialien, ob nun Verbrauchsmaterial, Zellkulturflasche oder mobiles Equipment, werden in der ProCell über einen Code erfasst, um die Rückverfolgbarkeit für jedes Batch leisten zu können. Im offenen Modul wird ein Beutel („Leukopak“), der Patientenblut enthält, positioniert. Dieses Blut wird aseptisch über ein Schlauchsystem in den Isolator eingebracht. Dazu wird aus dem inzwischen mit H₂O₂ biodekontaminierten Teil der ProCell heraus über einen speziellen Schlauchport mit Innen- und Außentür eine Schlauchverbindung in Richtung Blutbeutel geführt. Im offenen Teil der ProCell können die beiden vorhandenen Schläuche – einer vom Blutbeutel, einer aus dem Isolator heraus – zu einer durchgängigen Schlauchverbindung auf eine Weise miteinander verschweißt werden, welche die Sterilität bzw. aseptischen Bedingungen beibehält. Patientenblut kann daraufhin über einen aseptischen Pfad in den Isolator der ProCell gepumpt werden. Auch jedes weitere flüssige Medium, das zusätzlich benötigt wird, gelangt auf diese Weise in den Isolator. Und auch am Ende des gesamten Prozesses wird nach dieser Methode die patientenspezifische CAR-T-Zelltherapie, nun jedoch aus dem Isolator heraus, dann in mehrere Infusionsbeutel gepumpt.

Transport und Transfers

Im Isolator-Teil der ProCell laufen alle Verarbeitungsprozesse für das Herstellen der CAR-T-Zelltherapie sowie das Auswerten des Prozessfortschritts ab. Neben den verschiedenen Funktionseinheiten, die im Folgenden noch näher vorgestellt werden, arbeiten hier ein Roboter, der verschiedenste Handlingaufgaben erledigt,

sowie ein hochflexibles Transportsystem, das nach dem Prinzip der Magnetschwebbahn funktioniert und verschiedene Funktionen miteinander verbindet. Der Roboter bestückt außerdem das Transportsystem mit Formateilen, die für die unterschiedlichsten Behältnisse und Materialien in der ProCell vorhanden sind. An einer Schraubstation können Behältnisse, beispielsweise die Zellkulturflaschen, bei Bedarf für das Handling und den Transport verschlossen, dann vom Roboter beiseitegestellt und für die Weiterverarbeitung wieder geöffnet werden. Über die MTC der ProCell wird wiederum das Ein- und Ausschleusen von H₂O₂-unempfindlichen Materialien sowie der „Transferboxen“ durchgeführt. Diese Transferboxen enthalten ihrerseits Zellkulturflaschen, die für das Zellwachstum auf dem Weg in die Inkubation oder auf dem Weg zurück in die ProCell sind. Die Boxen schützen den empfindlichen Inhalt vor potenziell anhaftendem H₂O₂.

Herstellen der Therapie

Das in die ProCell eingebrachte Blut eines Patienten wird zunächst mittels Pipettieren auf mehrere Behältnisse verteilt. Neben der Pipettierstation ist hier außerdem eine Füllstation integriert. Somit lassen sich sowohl größere als auch kleinere Mengen Liquida dosieren. Als ein gekoppeltes System sind diese Stationen auf einer Waage installiert, was eine sehr hohe Dosiergenauigkeit auch von Kleinstmengen im µl-Bereich – Stichwort: „Pipettenspitzen“ – erlaubt.

Dem Blut wird nun eine Lösung mit spezifischer Dichte zugegeben, mit der sich die weißen und die roten Blutkörperchen über Zentrifugieren voneinander trennen lassen. Die schwereren roten Blutkörperchen befinden sich nun unten, die weißen über der Lösung. Ein Kamerasystem mit speziellem Objektiv erfasst diese oberste Schicht im Behältnis „planar“, das heißt ohne jegliche Wölbung. So können die oben schwimmenden weißen Blutkörperchen, die für die CAR-T-Zelltherapie verwendet werden, mittels Pipettieren präzise abgesaugt und auf mehrere Zellkulturflaschen oder auch auf einen Bioreaktor verteilt werden. Eine hinzugegebene Nährstofflösung wird die Zellen in der folgenden Zeit „versorgen“ und das Zellwachstum ermöglichen.

Mehrere Batches lassen sich auf diese Weise in der ProCell parallel aufbereiten. Daraufhin werden die Batches das erste Mal in die Inkubation transferiert – der einzige Vorgang, der manuelle Tätigkeiten erfordert. Dort werden sich die Zellen während zwei bis drei Tagen vermehren. Auch die für den Transfer verwendete Box, die zum Patent angemeldet ist, ist eine Besonderheit. Mit zwei Verschlussdeckeln wird zunächst die H₂O₂-Begasung, die in der MTC stattfindet, von den Zellkulturflaschen mit dem empfindlichen Inhalt ferngehalten. Im Inkubationsschrank wird eine Abdeckung im Deckel der Box manuell geöffnet. Die sich darunter befindende Membran bewahrt den aseptischen Zustand im Inneren der Transferbox und erlaubt zugleich den für die Inkubation notwendigen Luftaustausch.

» Die Präzision der Auswertung übertrifft heute schon das bisherige Verfahren.

Einbringen der Geninformation in die Zelle

Nach der Zellisolierung und dem Vorbereiten von Medien sollen nun die viralen Vektoren in die vorbehandelten Zellen „eingeschleust“ werden. Hierzu werden die viralen Vektoren den isolierten Zellen in den Zellkulturgefäßen hinzugegeben. Das eigentliche „Einschleusen“ der Geninformation in die Zellen der Zellkultur wird über Zentrifugieren initiiert. Der nicht-vermehrungsfähige Virus und Träger des Vektors ist in der Lage, die Zellmembran zu durchdringen, um dort einen Gen-Abschnitt, den speziellen Chimären Antigen-Rezeptor (CAR), in die Zelle abzugeben. Die körpereigene, nun genveränderte Zelle wird damit später, im Körper des Patienten, in der Lage sein, zielgenau Krebszellen zu erkennen und zu bekämpfen.

In der ProCell finden nun weitere Kontroll-, Verarbeitungs- und Inkubationsschritte statt. Für Analysen werden beispielsweise kleine Mengen der Zellflüssigkeit in Probenröhrchen pipettiert, dort mit einem Farbstoff versetzt und zur Zellzählung in eine Zellozählkammer gegeben. Mit Hilfe des in die ProCell integrierten Mikroskops werden die Zellen automatisch gezählt und dabei unterschieden in tote und lebende Zellen sowie Zellbruchstücke. Dafür wurde das Mikroskop mittels KI trainiert, womit die Präzision der Auswertung heute schon das bisherige Verfahren übertrifft und sich noch weiter verbessern wird. Auf Basis der gewonnenen Werte passt die Software der ProCell die Parameter für die weitere Vorgehensweise an und errechnet notwendige Zellmengen bezogen auf das Körpergewicht des Patienten sowie den Zeitpunkt der Zellernte. Vor dem finalen Ausschleusen wird die Zellkultur zumeist noch auf das bevorstehende Einfrieren vorbereitet. Denn damit die Zellen nicht durch scharfe innere Kristallstrukturen, die beim Einfrieren von Flüssigkeiten entstehen, verletzt werden, wird diesen ein Kryo-Medium hinzugegeben – eine Art Fettpartikel, die sich zwischen die Zellen setzen, um diese vor Zerstörung zu schützen. Da sich dieses Medium bei Raumtemperatur toxisch auf die Zellen auswirken könnte, muss die finale CAR-T-Zelltherapie in möglichst kurzer Zeit in einen Infusionsbeutel gepumpt werden. Bis zu sieben Infusionsbeutel werden pro Patient bzw. Batch im offenen Modul der ProCell positioniert. Nach dem Befüllvorgang werden die Beutel vom Schlauchsystem final abgeschweißt. Außerhalb der ProCell werden die Beutel mit den CAR-T-Zellen nun bei bis zu -150 °C tiefgefroren, zum Behandlungsort des Patienten transportiert und je nach Bedarf aufgetaut. Hier entscheidet der behandelnde Arzt über die Dosierungen und notwendigen Intervalle, in denen dem Patienten die aus seinem Blut erzeugte CAR-T-Zelltherapie zugeführt wird.

Anpassungsfähig: Prozesse

Der Herstellprozess von CAR-T-Zelltherapien kann von Produkt zu Produkt in seiner Methodik variieren. Exemplarisch und verkürzt soll dies im Folgenden dargestellt werden. So kann beispielsweise das Isolieren der Lymphozyten ergänzende oder alternative Vorgehensweisen erfordern. Hierzu können beispielweise auch mit spezifischen Antikörpern beladene magnetische Kügelchen eingesetzt werden, die sich an die Zellen

binden und diese aussortieren. Zudem werden in der ProCell verschiedene Kulturgefäße verwendet: Zellen können sowohl in ein- und mehrschichtigen Zellkulturflaschen oder in Bioreaktoren unterschiedlicher Größe expandieren. Isolierte Zellen benötigen für die erfolgreiche Expansion Stimuli. Diese Reagenzien haben in den Nährmedien nur kurze Haltbarkeitszeiten; zudem werden häufig Mengen im µl-Bereich benötigt. Daher können in der ProCell die Zellkulturgefäße mit diesen Reagenzien beschichtet und für die Kultivierung isolierter Zellen vorbereitet werden. Auch für das Vorbereiten der Medien und das Abfüllen kleiner Mengen an Reagenzien lässt sich die ProCell nutzen. Diese Portionierungen werden im Laufe der Kultivierung bei Bedarf in den Isolator eingebracht.

Anpassungsfähig: Anlagenmodularität

Der modulare Aufbau der ProCell erlaubt immer eine Adaption nach Kundenbedarf. Das kann sich zum einen auf kundenspezifisches Equipment beziehen, das in die Anlage integriert werden soll. Zum anderen können Arbeitsbereiche für manuelle Tätigkeiten vorgesehen werden, die neben den vollautomatisierten Prozessen durchgeführt werden sollen. Für eine hundertprozentige Automatisierung ließe sich die in diesem Beitrag vorgestellte Version der ProCell mit einem Inkubationssystem unter Isolator ausstatten und fest oder über Ports andocken. Ebenfalls über Ports und ein Endlosschlauchsystem können überschüssige Materialien als Abfall ausgeschleust werden. In umgekehrter Richtung können Verbrauchsmaterialien über diese Ports zugeführt werden, was das aufwändigere Einschleusen über die Materialtransferschleuse vermeiden kann.

Zentral: Risikominimierung

Die Vorteile der flexiblen Prozessautomatisierung reichen – was ganz entscheidend ist – über die reinen Kostenvorteile hinaus. So lassen sich insbesondere die Prozessrisiken, wie sie bei einer manuellen Prozessabfolge unweigerlich entstehen, erheblich reduzieren. Wie im Fill-and-Finish soll – gemäß Annex 1 – auch in Herstellungsprozessen ein Qualitätsrisikomanagement (QRM) dazu beitragen, Risiken im Zusammenhang mit manuellen Eingriffen zu identifizieren und zu minimieren. Manuelle Eingriffe, die aufgrund von qualifizierten und validierten Automatisierungslösungen entfallen, sind daher ein klarer Sicherheitsgewinn. Doch diese Automatisierungslösungen stellen zunächst sehr hohe Anforderungen an die Software-Entwickler. Insbesondere die nicht-lineare Prozessabfolge in der Anlage, das automatisierte Adaptieren von Prozessparametern sowie das flexible Zusammenfügen unterschiedlicher Anlagenfunktionen zu einer spezifischen Prozessabfolge, die sich über eine Woche kumulierter Produktionszeit erstrecken kann, gingen über das Bekannte und die am Markt verfügbaren Lösungen hinaus. Tatsächlich lässt sich an der ProCell heute ein Produktionsprozess, einschließlich Inkubation, mit „Bausteinen“ grafisch am Bildschirm wie gewünscht zusammenstellen und abspeichern – selbstverständlich nur mit entsprechenden Zugriffsrechten.



Die ProCell leistet einen wichtigen Beitrag für den Zugang zu innovativen Therapieformen.

Ausblick auf die Praxis

Vor dem praktischen Einsatz der ProCell erwartet die Projektpartner nun noch die Qualifizierungs- und Validierungsphase vor Ort. Hierbei wird unter anderem nachzuweisen sein, dass die Regelsysteme der ProCell, die beispielsweise auf den Prozessfortschritt des Zellwachstums oder auch auf individuelle Patientendaten wie Größe und Gewicht als Variablen reagieren, immer zu reproduzierbaren Ergebnissen führen. Daraus werden schließlich CAR-T-Zelltherapien resultieren, wie sie für den einen individuellen „Patiententypus“ exakt abgestimmt sind und demgemäß produziert werden. Mit der ProCell erhält der Kunde, das Robert Bosch Krankenhaus in Stuttgart, ein sehr flexibles und sicheres Werkzeug an die Hand. Mit diesem Werkzeug werden sich aller Voraussicht nach in der Praxis weitere Effizienzpotenziale erschließen lassen. Beispielsweise die Medienvorbereitung oder die Aliquotierung von Zusätzen werden künftig zentralisiert erfolgen. Doch nicht alle Kostenkomponenten einer CAR-T-Zelltherapie können durch die ProCell positiv beeinflusst werden. Da sind zum einen die teuren viralen Vektoren, die zugekauft werden müssen. Zum anderen lässt sich auch die Zeit der Inkubation für das Zellwachstum nicht unbegrenzt beschleunigen. Nur durch eine frühzeitige Abgabe an den Patienten wird diese reduziert. Bei diesen in-vivo-Therapien wird den Patienten der nicht mehr vermehrungsfähige Virus mitinjiziert, dieser also nicht mehr zuvor „ausverdünnt“. Dieses Verfahren ist unter bestimmten Voraussetzungen – unter anderem der behördlichen Genehmigung – möglich und wird zunehmend häufig praktiziert.

Mit den CAR-T-Zelltherapien werden unterschiedliche Krankheitsbilder behandelt, insbesondere Leukämien und Lymphome. Auch Autoimmunkrankheiten zählen zu den möglichen therapeutischen Ansätzen, die mit der ProCell zunächst am Stuttgarter Robert Bosch Krankenhaus produziert werden sollen. In Zukunft werden zudem Kombinationen mit in-vivo-Therapien und non-viralen Gentransfers die Prozesslandschaft noch zusätzlich bereichern. Vor diesem Hintergrund wird ein weiterer Vorteil der hochflexiblen OPTIMA ProCell ersichtlich. Auch potenzielle Prozessanforderungen der Zukunft werden sich mit dem Maschinensystem in automatisierten Abläufen abbilden lassen. Eine manuelle Ausführung wird damit auf sichere und effiziente Weise ersetzt. So leistet die ProCell einen wichtigen Beitrag, einer wachsenden Zahl an Patienten den Zugang zu dieser innovativen Therapieform zu eröffnen. ©



Quellen: 1) Jason Westin, Laurie H. Sehn "CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift?" <https://ashpublications.org/blood/article/139/18/2737/484263/CAR-T-cells-as-a-second-line-therapy-for-large-B>
2) M. J. Steinhardt, L. Reinhardt, M. Luu, S. Danhof & M. Hudecek: "CAR-T-Zell-basierte Immuntherapien in der Hämatonkologie" <https://link.springer.com/article/10.1007/s00761-022-01299-1>

Interview

mit den ProCell-
Projektpartnern



Prof. Dr. med. Walter-Erich Aulitzky bis 2023 Chefarzt der Abteilung Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin am Stuttgarter Robert Bosch Krankenhaus (RBK) in Stuttgart. Seit 2020 bis heute Projektverantwortlicher ProCell for Patient der Robert Bosch Gesellschaft für Medizinische Forschung mbH (RBMF).



Prof. Dr. med. Michael Schmitt, MHBA ist Leiter der GMP Core Facility des Universitätsklinikums Heidelberg, Oberarzt in der Sektion Stammzelltransplantation sowie Leiter des Forschungsbereichs Zell- und Immuntherapie.

ProCell for Patient: Dezentrale Produktionseinheit für Zell- und Gentherapeutika in der personalisierten Tumormedizin", so lautet die exakte Bezeichnung dieses aus dem Wirtschaftsministerium Baden-Württemberg geförderten Projekts. Beteiligt sind aus der ärztlich-forschenden Praxis und zugleich als akademische Partner das Robert Bosch Krankenhaus (RBK), Stuttgart, das Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) sowie Optima als Entwickler im Maschinenbau. Im Interview geben Prof. Dr. med. Walter E. Aulitzky (RBK) und Prof. Dr. med. Michael Schmitt (UKHD) Einblicke, welche Erwartungen und Ziele sie als leitende Projektbeteiligte mit der ProCell-Maschine verbinden.

Wenn sich Wissenschaft und Industrie zusammentun, werden oftmals ehrgeizige und ambitionierte Ziele verfolgt. Verbinden Sie eine Art „Vision“ mit der ProCell? Und wenn ja, was beinhaltet diese?

Prof. Schmitt: Ich sehe den sich in den letzten zehn Jahren in ungeahnter Schnelligkeit expandierenden Forschungs- und Entwicklungs-, aber auch den industriellen Marktbereich der Gen- und Zelltherapie in Europa und weltweit. Die Ansprüche an Herstellung in Isolatoren, die Standardisierbarkeit, Skalierung und Nachvollziehbarkeit in Audit Trails steigen exponentiell. Gleichzeitig stellen wir fest, dass der Arbeitsmarkt bei weitem nicht genügend qualifizierte Arbeitskräfte hergibt. Darauf ist die ProCell unter Isolator unsere überzeugende Antwort auf all diese Anforderungen und Entwicklungen.

Prof. Aulitzky: Eine Vision ist natürlich, die Point-of-care-Herstellung von CAR-T-Zell-Produkten, das Zurverfügungstellen von Zellprodukten für Patienten, zu beschleunigen. Weil die Wartezeit auf das Produkt dieses für manche Patienten unerreichbar macht, wenn in der Zwischenzeit andere Therapien notwendig sind oder überhaupt Gefährdungen eintreten, die ihre Therapie unsinnig machen. Hierzu zählen wir auch das Thema, dass in der industriellen Herstellung von CAR-T-Zellen Out-of-Specification-Produkte bislang durchaus ein Problem sind. Es sind teils die komplexen Logistikketten ursächlich und diese kann man natürlich durch eine Point-of-Care-Herstellung erheblich vereinfachen. Die zweite Vision ist, dass wir in den Forschungseinrichtungen Schwierigkeiten haben, gute Ideen den Patienten tatsächlich zur Verfügung zu stellen. Beispielsweise habe ich eine Idee für einen tollen CAR, der ein Problem beseitigt, das bisherige CARs haben. Daraufhin eine

GMP-konforme Herstellung von Produkten für Studien in einer angemessenen Zeit zustande zu bringen, ist aber mit den manuellen Prozessen schwierig bis unmöglich. Die Industrie steigt natürlich in solche Produkte erst ein, wenn es sehr klar ist, dass es ein wirksames Prinzip ist. Und daher hoffen wir, als zweite Vision, der akademischen Forschung ein Tool zur Verfügung zu stellen, wo sie einfach brillante Ideen schneller in Studienkonzepte einbringen kann und damit wirklich auch die Forschung beschleunigt.

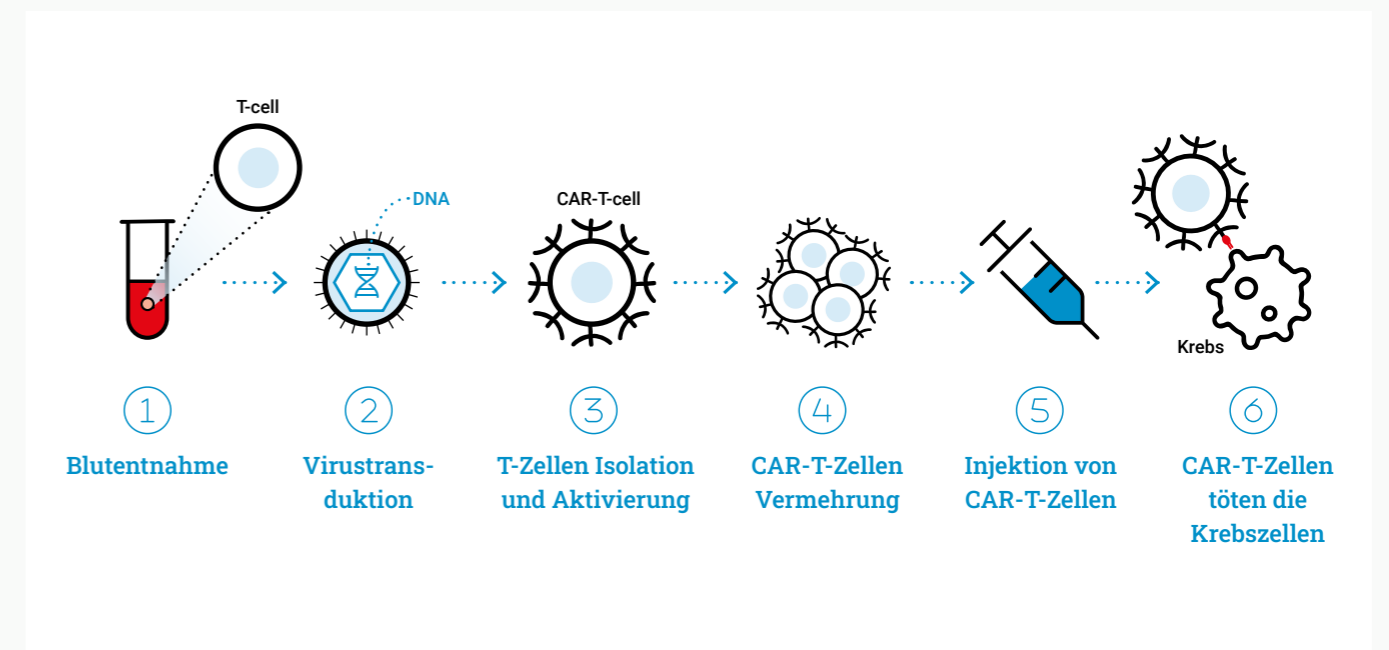
Man hat im Prinzip die Labortechnik und die -prozesse soweit automatisiert, dass sich die ProCell für die akademische Forschung, die forschende Industrie, aber auch für den kleinen Produktionsmaßstab eignet?

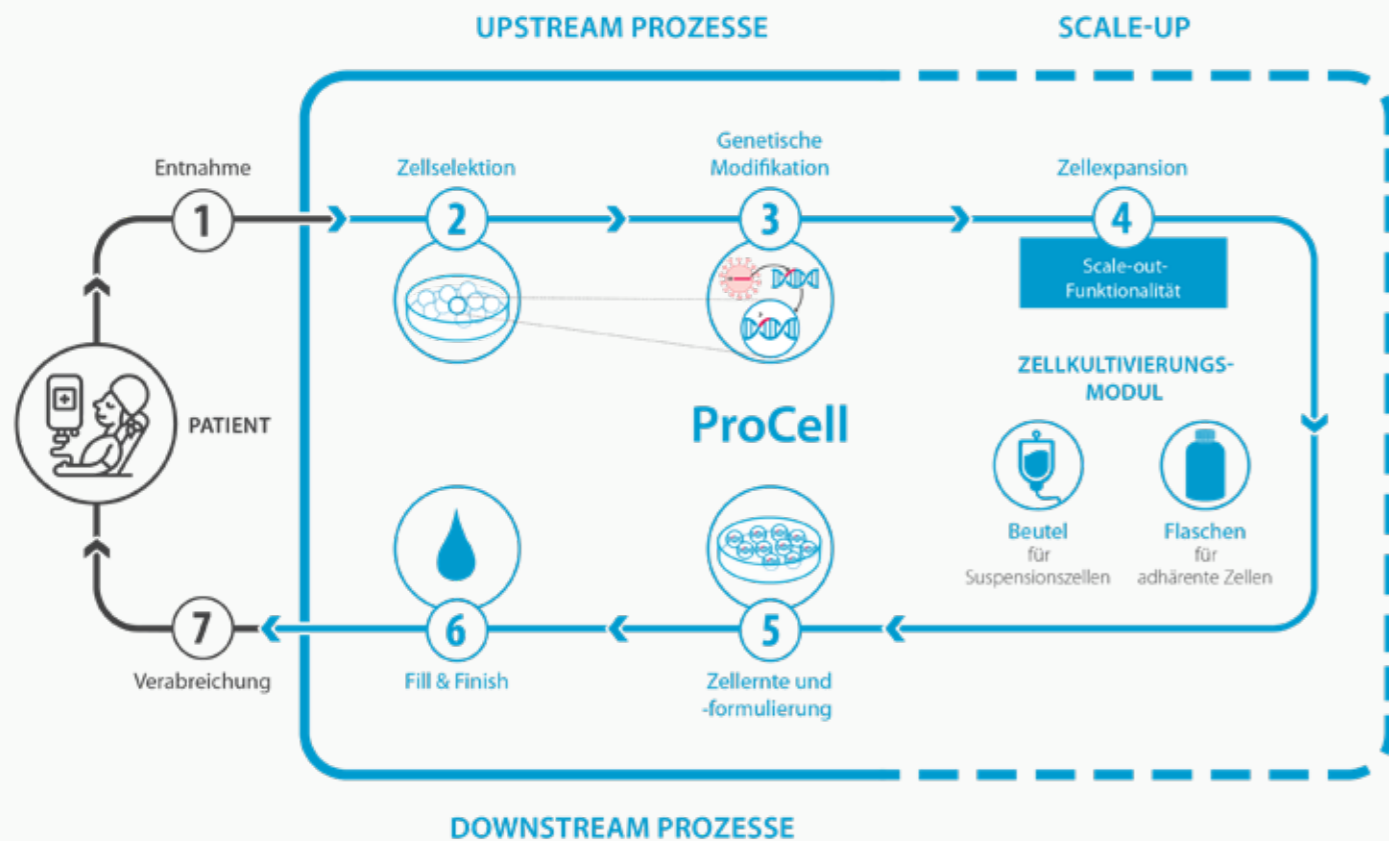
Prof. Aulitzky: Ja, denn die CAR-T-Zell-Produktion findet bisher nicht im großen Maßstab statt. Daher ist die ProCell auch für die Industrie interessant, die immer noch mit MTAs, also mit Medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten, Produkte auch manuell herstellt. Die Maschine hat Fähigkeiten, die in der Industrie attraktiv sind. Diese kann alles, was eine erfahrene technische Assistentin, ein erfahrener technischer Assistent in einem Labor kann. Daher ist auch die Maschinenkonzeption für mich ungewöhnlich. Die Prozesssteuerung dafür ist sehr komplex und

was man da für Parametrien einbringen muss, das beschäftigt uns teilweise immer noch. Das ist letztlich sehr einzigartig, denn die Maschine versucht, eine menschliche Fähigkeit in einer Automatisierung abzubilden.

Konnten Sie aus der Zusammenarbeit in diesem Projekt bereits Erkenntnisse und Initiativen ableiten, mit der sich die jetzige Herstellweise von CAR-T-Zelltherapien ein Stück weit automatisieren, verbessern oder vereinfachen lässt?

Prof. Aulitzky: Der eigentliche Schritt, mit der Automatisierung Verbesserungen in den Prozessabläufen zu erzielen, liegt noch vor uns. Wir sehen das Potenzial, den Prozess neu zu denken. Bisher haben wir das aber bewusst vermieden, weil wir eine Zulassung zur Anwendung des Produkts bekommen wollen. Nicht indem wir ein neues Produkt herstellen, sondern indem wir nur eine Prozessänderung des Herstellungsprozesses eines zugelassenen Produkts vornehmen. Zukünftig wird man dann darüber nachdenken, wo geht denn der Prozess vielleicht einfacher? Wo kann die Automatisierung Dinge machen, die wir bisher nicht können? Da wird es in mehrere Richtungen gehen, die neu zu denken sind.





Der Herstellprozess einer CAR-T-Zelltherapie ist komplex und zeitintensiv. Die ProCell trägt wesentlich zur sicheren Vereinfachung bei.

Einmaliges bis zu einem gewissen Grad und anders als die Maschinen des Wettbewerbs, die auf größere Produktionszahlen abzielen. Denn da müssen Sie einen perfekten Prozess in die Maschine bringen. Wir können zum Teil diesen Prozess in der Maschine optimieren. Darin sehe ich ein „unikates“ Merkmal.

Können Sie einen Ausblick geben, welche GMP-Anforderungen Sie für den Einsatz der ProCell bei sich in der Klinik umsetzen müssen?

Prof. Aulitzky: Wir müssen alle GMP-Anforderungen umsetzen, das ist ja kein verhandelbares Gesetzeswerk. Ich glaube aber, dass die jüngsten GMP-Anforderungen sich günstig für die ProCell auswirken. Die Regierungspräsidien interpretieren die Neufassung der GMP-Anforderungen in der Form, dass man in einem offenen A-Raum nicht mehr arbeiten darf, also nur mehr im Isolator. Noch wird das nicht in voller Schärfe ‚gespielt‘. Aber klar ist, die manuelle Durchführung solcher komplexen Prozesse wäre ungünstig bis nahezu unmöglich. Mit den Gummihandschuhen im Isolator können Sie nicht wie erforderlich arbeiten. Und auch andere Anforderungen an die Präzision beim Ablauf, an die Dokumentation des Ablaufs im Batchreport, wo jeder Schritt präzise dokumentiert ist, da bietet natürlich so ein System erhebliche Vorteile. Prinzipiell können wir jeden Schritt dokumentieren, wenn wir wollen.

Gibt es bereits erstes Feedback von regulatorischer Seite in Hinblick auf die Reinraumsituation für die ProCell?

Prof. Aulitzky: Wir haben das Konzept abgesprochen mit dem Regierungspräsidium, die ProCell in einem D-Raum zu betreiben.

Gibt es am Klinikum in Heidelberg bereits Planungen, ob bzw. wie sie die Innovationen der ProCell nutzen wollen?

Prof. Schmitt: Zunächst wird in Stuttgart gemeinsam mit den Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Forschungsgesellschaft Robert Bosch mit Beteiligung von Optima ein Musterbetrieb des ProCell-Isolators etabliert werden. Wenn alles so gut läuft, wie wir es uns vorstellen, werden wir danach auch in Heidelberg einen solchen Isolator anschaffen und in Betrieb nehmen. Die Reinraumplanungen sind schon projektiert.

Wie bewerten Sie den Innovationsschritt, den Sie mit dem finalen Einsatz der ProCell aller Voraus-sicht nach in Hinblick auf die medizinische bzw. die Patientenversorgung leisten können?

Prof. Aulitzky: Ich glaube, wie angedeutet, der größte Innovationsmotor kann diese Maschine im akademischen Forschungsbereich sein. Die Institutionen können dann auf eine qualifizierte Maschine zurückgreifen, um Forschungs- oder Studienpräparate herzustellen, was die Validierungsprozesse erheblich beschleunigt. Und nachdem unsere CAR-T-Zell-Produkte sicher nicht der Weisheit letzter Schluss sind – es gibt viele Krankheiten, wo zelluläre Produkte noch nicht gut wirksam sind, wo aber Modifikationen vorstellbar sind, an denen die Akademie intensivst arbeitet. Aber es besteht hier die Schwierigkeit, diese Produkte in die klinische Forschung zu bringen. In diesem frühen Forschungsbereich sehe ich das größte innovationspotenzial.

Prof. Schmitt: Meiner Meinung ist die ProCell allgemein einzigartig gut geeignet, um die zukünftigen Erfordernisse einer Zell-Herstellung in Isolatoren gemäß Annex 1 mit Bravour zu erfüllen. Damit ist der ProCell-Isolator gleichermaßen für die Akademie wie für Biotech-Firmen und Big Pharma interessant. ☺

Prof. Schmitt: Ich meine, wir dürfen bereits stolz darauf sein, dass wir mit dem konstruierten ProCell Isolator einen vollautomatischen CAR-T-Zell-Herstellungsprozess geschaffen haben, der weit über das hinausgeht, was die teilweise automatisierten Zellkultursysteme von Mitbewerbern heute können. Der Einsatz von ProCell wird den Herstellungsprozess vollautomatisieren, zehnmal mehr Produktionen in der Zeiteinheit erlauben als aktuell, daher Personal einsparen und die Nachvollziehbarkeit im Audit Trail gewährleisten.

Das ProCell-Projekt ist für Sie aus dem klinisch-universitären Bereich sicher nicht alltäglich, da sie hier mit einem Industriepartner zusammenarbeiten. Auch Optima leistet in diesem Projekt in mancherlei Hinsicht durchaus Pionierarbeit. Blickt man auf das bislang gemeinsam Geleistete, was würden Sie dabei hervorheben?

Prof. Schmitt: Seit dem Beginn vor fünf Jahren haben wir in einer hervorragenden Kooperation mit zwei akademischen Partnern in Stuttgart und Heidelberg sowie der Firma Optima in Schwäbisch Hall unglaublich viel

voneinander gelernt. Vor allem auch die langjährige Erfahrung des Unternehmens im Pharma Bereich hat man von Anfang an gespürt. Dazu zählt die Lust der Ingenieure und Programmierer am Tüfteln, welche die Schwaben bekanntlich auszeichnet. Unmögliches wird hier immer wieder möglich gemacht.

Prof. Aulitzky: In Hinblick auf die Pionierarbeit möchte ich ergänzen, dass die regulatorischen Voraussetzungen und die Prozessqualitäten, die auf diesem Gebiet abverlangt werden, einfach die Präzision manueller Prozesse überschreiten. Und daher ist eine der Errungenschaften dieses Projekts, dass man ein sehr flexibles Automatisierungsprodukt dem akademischen Bereich zur Verfügung stellt, sprich: Die Möglichkeit, Prozesse anzupassen. Zum Beispiel Volumina von Transfektionsprozessen oder Zellkonzentrationen, das müssen Sie alles entwickeln können. Ein Gerät, das diese Prozessoptimierungen ermöglicht, ist gerade für den akademisch-universitären Bereich ein großer Vorteil! Es ist im Prinzip ja nichts anderes, als dass Sie versuchen, die Fähigkeiten einer MTA in einer Maschine abzubilden. Also nicht wie ein Automatisierungsprozess, wie er sonst in der Industrie abläuft. Das ist schon etwas

FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Das myOPTIMA-Portal bietet flexiblen, digitalen (papierlosen) Zugang zu Informationen direkt an der Anlage
- Einfach in die Anlage „zoomen“: Der 3D-Explorer sorgt für die schnelle Teileidentifikation sowie eine Einbauübersicht
- In der digitalen Information Library finden sich umfassende, anlagenspezifische Informationen, von der technischen Dokumentation bis hin zu Schulungen
- Das neue Wartungstool WEmaintain gibt strukturierte, anlagenspezifische Wartungsvorgaben und lässt sich an das übergeordnete ERP-Systeme anbinden
- Neu: Nur ein Ansprechpartner für Turnkey-Anlagen, auch im Service, mit weltweit identisch hohen Standards in den Vorgehensweisen und Leistungen

Globaler **Turnkey-Service** und neue **Servicetools**

Zwei neue digitale Service-Tools erschließen alle Informationen rund um eine spezifische Anlage direkt am Einsatzort und machen die Teileidentifikation fast schon spielerisch leicht. Zudem strukturiert und organisiert das WEmaintain-System Wartungsarbeiten perfekt. Und auch die neue globale Service-Organisation greift: Kunden haben im Service nur noch einen zentralen Ansprechpartner für ihre Turnkey-Anlage.

Algorithmen statt Troubleshooting: Data Analytics wird in naher Zukunft ungeplante Maschinenstillstände minimieren. Das neue Tool befindet sich bei Optima aktuell in einer späten Entwicklungsphase.



Zwei sehr hilfreiche Tools: Der „3D-Explorer“ sowie die „Information Library“ überzeugen in der Praxis – das bestätigt erstes Kundenfeedback. Doch beginnen wir mit dem Zugang zu diesen Tools über das myOPTIMA-Portal. Dieses ist gewissermaßen die Eintrittskarte zu den beiden aktuell verfügbaren und den künftigen Services. Anwender erhalten hier über einen Browser, der sich auf unterschiedlichsten End-Devices befinden kann, passwortgeschützten Zugang.

Über Berechtigungsebenen lässt sich dieser Zugang weiter eingrenzen. „Das ist sinnvoll, sobald in einem Unternehmen mehrere Optima-Anlagen in Betrieb sind“, Holger Bürgermeister, Director Service bei Optima Pharma. „Da sich diese Anlagen oftmals an unterschiedlichen Standorten befinden, lässt sich einer obersten Berechtigungsebene beispielsweise der Zugang zu Anlagen an allen Standorten einrichten und der untersten der Zugang zu einer spezifischen Anlage eines bestimmten Standorts“, ergänzt Bürgermeister.

Ab in den 3D-Explorer

Im Portal sind derzeit zwei Services verfügbar, der 3D-Explorer und die Information Library. Im 3D-Explorer zeigt sich die kundenspezifische Diagnostik-Gesamtlinie mit all deren Komponenten. Handelt es sich um eine Turnkey-Anlage mit Modulen oder Funktionseinheiten von Drittunternehmen, sind auch diese im 3D-Explorer in der Regel vorhanden. Dabei wird jede Turnkey-Anlage spezifisch bis in alle Baugruppen hinein dargestellt. Ansichten sind sowohl in 2D und in 3D verfügbar, in die sich ein Bediener oder Techniker hineinzoomen kann, beispielsweise um ein bestimmtes Bau- oder Ersatzteil zu identifizieren. Die Darstellung reicht grundsätzlich bis hin zum kleinsten Bauteil. Das könnte beispielsweise ein Ventil sein. Mit einem „Klick“ stehen

nun vertiefende Informationen zur Verfügung, etwa, ob es sich um ein Verschleiß- oder ein wichtiges Funktionsteil handelt. Über die Teilesuche hinaus, die genauso über eine Text-Suchfunktion gestartet werden kann, bietet der 3D-Explorer auch einen visuellen Überblick der Baugruppe. „Dadurch ist ersichtlich, wie eine Baugruppe, beispielsweise ein Sortiertopf, aufgebaut ist und welche Montagearbeiten zu erwarten sind. Das ist in der Praxis ein sehr wertvoller Nebeneffekt“, sagt Bürgermeister. Sind alle benötigten Teile identifiziert, werden diese wie in einem Onlineshop in einen Warenkorb gelegt und manuell als .csv-Datei via E-Mail übermittelt. Daraufhin erhält der Kunde zunächst ein Angebot von Optima, bevor eine Bestellung final ausgelöst werden kann. In einem späteren Schritt sollen zudem die Komponenten von Drittunternehmen, die in Turnkey-Anlagen verbaut sind, über dieses System bestellbar sein. Auch hier wird sich der Turnkey-Ansatz positiv bemerkbar machen: Denn nicht immer wäre klar ersichtlich, ob ein gesuchtes Teil beispielsweise direkt von Optima oder einem Drittunternehmen stammt. In diesem Zusammenhang spielt dies zukünftig keine Rolle mehr. Die Bestellung trifft dann immer an der richtigen Adresse ein: beim zentralen Turnkey-Anbieter.

Information Library im Check

Im myOPTIMA-Portal finden User alle Informationen und Dokumente, die eine spezifische Anlage oder Teile dieser Anlage betreffen. Die Information Library enthält Informationen wie beispielsweise Bedienungsanleitungen, Schulungsunterlagen, Formateinstelllisten, Funktionsspezifikationen und weitere Dokumente. Kunden können in diesem Bereich zusätzlich eigene Dokumente ergänzen.



All diese Informationen sind nun auf einem End-Device abrufbereit, was ein Industrie-PC, ein Tablet oder ein Smartphone sein kann. Den Vorteil erklärt Bürgermeister: „Damit sind die Bediener und Techniker mobil und haben Zugriff auf alle Informationen direkt an einer Anlage.“ Ganz im Gegensatz zu Informationen auf Papier: Erfahrungsgemäß werden gedruckte Unterlagen entfernt von der Anlage, beispielsweise in einem Archiv, aufbewahrt. Das verursacht in der Praxis erheblichen Aufwand. Typischerweise erkennt ein Bediener oder Techniker zunächst im Reinraum an der Anlage einen zu lösenden Sachverhalt. Daraufhin verlässt er den

Reinraum mit entsprechendem „Gowning“, wählt in einem Archiv den passenden Ordner und bringt – sofern zulässig – die Papierunterlagen nach erneutem Gowning an die Anlage oder merkt sich diese Informationen.

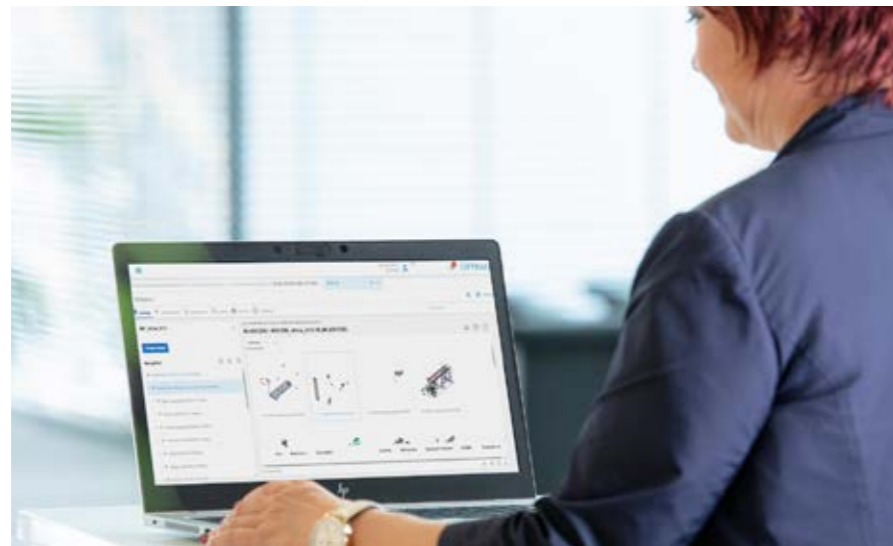
Sollen beispielsweise Formateile gewechselt oder Waagen kalibriert werden, lassen sich solche Aufgaben digital sehr gut unterstützen. Im Vergleich zur Papierform vereinfacht die Information Library Tätigkeiten, sie spart Zeit und sie senkt das Fehlerrisiko erheblich. Auch die Tatsache, dass Fill-and-Finish-Anlagen bis zu dreistöckig aufgebaut sind und sich manche Arbeiten erst im und dann außerhalb des Reinraums abspielen, multipliziert den Effekt der Information Library.

Die digitalen Dokumente sind zudem immer automatisch auf dem neuesten Stand. Führt Optima beispielsweise einen Umbau für einen Kunden durch, erhält der Kunde zwar eine entsprechend geänderte Dokumentation auch in Papierform. Doch ob diese beim Kunden tatsächlich gegen die veralteten Dokumente ausgetauscht werden, ist nicht immer gesichert. Auch dieses Risiko räumt die Information Library aus, da sie automatisch online aktualisiert wird.

In der Information Library sind umfangreiche Informationen zu einer spezifischen Anlage hinterlegt – von den Designdokumenten wie beispielsweise Schaltpläne bis hin zu Bedienungsanleitungen.



Das myOPTIMA-Portal: Berechtigungsebenen definieren den Zugang zu verschiedenen Anlagen und Services.



WEmaintain heißt nicht zuletzt „anlagenspezifischer Service nach Plan“. Ob Einzelmaschine oder umfangreiche Turnkey-Linie, weltweit gelten immer dieselben hohen Optima Standards, nun auch im Service. →



Auch WEmaintain ist anlagenspezifisch aufgebaut. Das heißt, die Vorgaben, welche Wartungsarbeiten zu erledigen sind, sind immer individuell definiert. „Wir berücksichtigen dabei das Einsatzszenario, beispielsweise, ob es sich um eine Hochgeschwindigkeitsanlage oder eine hochflexible Anlage handelt. Bei häufigen Dekontaminationszyklen ist ein intensiver Verschleiß beispielsweise an Dichtungen zu erwarten. Bei Hochgeschwindigkeitsanlagen sind wiederum Teile wie Kugellager stärker belastet“, sagt Service-Experte Bürgermeister. Diese Aspekte werden individuell berücksichtigt, wenn für eine Kundenanlage ein WEmaintain-Wartungsplan ausgearbeitet wird. Dabei sind alle Komponenten einer Turnkey-Linie berücksichtigt und in einem Portal anlagenspezifisch bereitgestellt. WEmaintain gibt es sowohl in Papierform als auch als digitale Version.

WEmaintain fügt sich durch eine Schnittstelle nahtlos in vorhandene übergeordnete Wartungssysteme ein, was entscheidend für die Kundenakzeptanz ist. Beispielsweise signalisiert WEmaintain automatisch an ein ERP-Wartungssystem, wenn ein Anlagenservice erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Somit ergänzt das Optima-System ein übergeordnetes System, das ganze Gebäude und deren Infrastruktur umfassen kann – jedoch nicht die Anforderungen eines Fill-and-Finish-Systems im Detail abbilden wird, insbesondere wenn diese auch Isolatoren und Gefriertrockner enthalten.

Verschiedene pharmaspezifische Besonderheiten sind in WEmaintain berücksichtigt. Darunter das Bestätigen der korrekten Durchführung jeder Wartungstätigkeit, mit Datum und (digitaler)

Unterschrift, wie dies gemäß GMP-Vorschriften vorgesehen ist. Finden Änderungen am Wartungsdokument statt, muss dieses im „Change log“-Verfahren dokumentiert und freigegeben werden. Außerdem sind die typischen Service-Intervalle der Pharma-Branche berücksichtigt mit meist zweimal im Jahr geplanten Produktionsunterbrechungen. In WEmaintain ist für Inspektionen der Intervall auf sechs Monate und für die präventive Wartung auf einen Turnus von zwölf Monaten angelegt. In Kundenprojekten werden aktuell das myOPTIMA-Portal und WEmaintain noch enger miteinander verknüpft. Bereits heute können die Dokumente für abgeschlossene Wartungsarbeiten digital im Portal abgelegt werden.

Raum für Zukunft: Data Analytics

Mit „Data Analytics“ zeichnet sich bereits ein weiteres System ab, das den Optima Service in nicht allzu ferner Zeit ebenfalls prägen wird. Sensorik, kombiniert mit Algorithmen, erkennt Abweichungen vom „Normal-Zustand“ einer Maschine bzw. von Komponenten. Verschleiß wird frühzeitig identifiziert und Komponenten können daraufhin ersetzt werden, noch bevor ein kritischer Zustand erreicht ist. Mit anderen Worten: Data Analytics wird ungeplante Maschinenstillstände minimieren und die Maschinenverfügbarkeit maximieren.

Genauso führt Data Analytics beim Troubleshooting oftmals schneller zu Ergebnissen. Dreht sich beispielsweise eine Achse mit größerem Widerstand als üblich, wird dies vom System

dokumentiert und entsprechend ausgewertet. Ein konkreteres Szenario wäre ein Anlagencrash, in dessen Folge der Antrieb mehr Kraft als zuvor benötigt und stärker erhitzt. Da über Data Analytics Sensor- und Aktordaten detailliert erfasst werden, werden nicht nur längerfristige statistische Trends und Abweichungen, sondern auch solch kurzfristigen Effekte und Ereignisse erkannt bzw. abgebildet. Dadurch ist die Ursachenforschung oftmals stark vereinfacht – und auch hier eine präventive Wartung realisierbar.

Mit globalen Standards im Service

Die Systematik, die WEmaintain als das für Optima zentrale Wartungstool erzeugt, bringt zugleich Vorteile in der globalen Umsetzung identischer hoher Service-Standards mit sich. Denn obwohl es sich um kundenindividuelle Anlagen handelt, sorgt das Tool nun für klare Vorgaben und identische Herangehensweisen bei den Wartungs- und Serviceleistungen. Dies sorgt für Sicherheit unabhängig davon, wo in der Welt die Anlagen ihren Dienst tun. Holger Bürgermeister dazu: „WEmaintain vereinfacht es uns ganz klar, diesen Standard zu realisieren, indem Schulungen der Service-Mitarbeiter und Techniker konsequent die einheitlichen Vorgehensweisen berücksichtigen. Und das für alle Komponenten einer Turnkey-Linie.“

Zudem arbeitet der Optima Service organisatorisch heute „turnkey“: Es gilt das Prinzip des zentralen Ansprechpartners für alle Komponenten der Gesamtlinie. Aus diesem Grund haben Kunden einen persönlichen Service Account Manager, der für

eine (oder mehrere) Turnkey-Linie(n) des Kunden zuständig ist. Die organisatorischen und personellen Voraussetzungen dafür wurden in den vergangenen Monaten global geschaffen, Schulungen durchgeführt und das Vorhaben vollends in die Tat umgesetzt. Kunden profitieren nun weltweit von dieser Vereinfachung: Ein Anruf, eine Nachricht genügt, unabhängig davon, welche Komponente einer Gesamtlinie betroffen ist.

Eine Linie, ein Ansprechpartner

Ergänzend dazu hat Optima lokale Technical Support Teams für das Troubleshooting und den Remote Support installiert. Bisher wurden diese Service-Leistungen zentral von Optima in der deutschen Zentrale aus geleistet. Zunächst wurde dieses Team mit entsprechenden Kompetenzen in North Carolina (USA) aufgebaut, im Jahr 2025 folgt nun Asien. Akute Probleme mit einer Anlage werden damit in der (nahezu) gleichen Zeitzone und idealerweise in derselben Sprache gelöst – und somit sehr viel näher am Kunden als bisher.

Fazit: Auch der Service arbeitet bei Optima heute weltweit nach dem Turnkey-Prinzip – sowohl intern als auch im Kundenkontakt. Unternehmen haben jetzt nur noch einem zentralen Ansprechpartner. Zudem werden die Potenziale digitaler Tools und der sicheren Vernetzung von Optima genutzt, sodass Kunden ihre Prozesse bei Wartung und Service optimal gestalten können. ☺



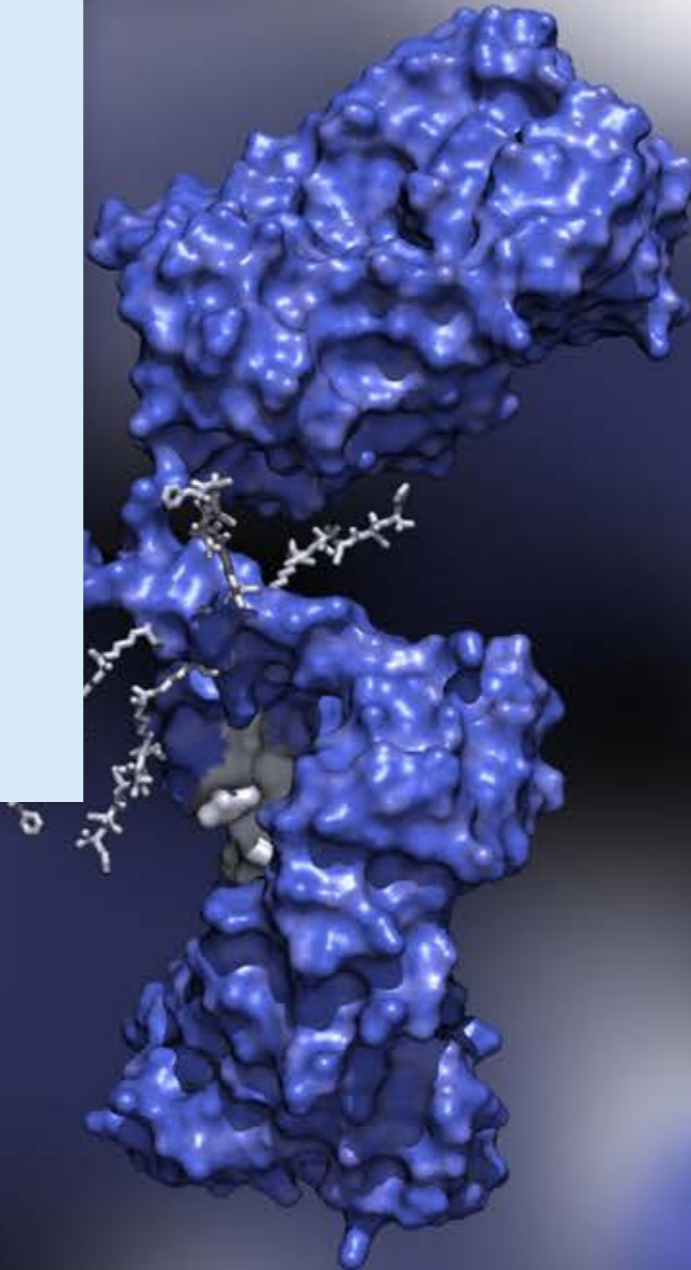
Unser WEmaintain-System fügt sich nahtlos in übergeordnete Systeme ein und ergänzt diese sinnvoll.



← Das WEmaintain Wartungstool arbeitet mit übergeordneten ERP-Wartungssystemen zusammen und ergänzt diese auf ideale Weise.

FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Ganzheitliche Beratung ist Teil des Turnkey-Konzepts: von Detailfragen bis hin zur erforderlichen Infrastruktur der Facility
- Systemintegration: HPAPI-Anlagen werden als eine Funktionseinheit verstanden, konstruiert, aufgebaut, getestet und beim Kunden integriert
- 100 % der CAD-Konstruktionsdaten aller Gewerke stehen allen Projektbeteiligten zur Verfügung
- Gewerkeübergreifende Simulationen haben großen Einfluss im HPAPI-Projekt: Laminar Flow, Wash-down und Bio-Dekontamination profitieren
- Schnittstellen, von der Mechanik bis hin zu Software und SCADA-Systemen, sind zum Großteil schon vorab definiert
- Komplexität wird umfassend beherrscht – auch bei hochflexiblen Anlagenlayouts für HPAPIs
- Weniger Zeit- und Personalaufwand beim Kunden: Projektmanagement und technische Leitung zentral bei Optima
- Risikominimierung: Das Gesamtsystem wird beim iFAT geprüft, dann erst beim Kunden installiert und zentral von Optima verantwortet
- Stetig wachsender Anteil von HPAPI-Projekten bei Optima: Erfahrungen und das Know-how daraus fließen in neue Projekte ein



Turnkey im HPAPI Projekt: vollintegrierte Lösungen liefern

HPAPI-Projekte sind komplex – wesentlich komplexer als durchschnittliche „Aseptik-Projekte“. Doch mit dem Turnkey-Modell gelingt es, aus Komplexität unmittelbar hocheffiziente Anlagen zu generieren. Hintergründe dazu, zu detaillierten Kundenvorteilen sowie zu den Wirkstoffklassen werden im Beitrag vorgestellt.

Isolator-Design und
Filterkonzepte

Gefriertrocknung mit
Be- und Entladung



HPAPI steht für „High Potency Active Pharmaceutical Ingredients“. Wirkstoffe dieser Art führen in Verarbeitungsprozessen und im Handling für Anlagenbediener zu Gefahrenpotenzialen, die abgewendet werden müssen. Zahlreiche Sicherheitsvorkehrungen und -funktionen sind daher für Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolatoren sowie die Gefriertrocknung Pflicht, wenn HPAPIs verarbeitet werden sollen. Die Turnkey-Vorgehensweise trägt entscheidend dazu bei, Anlagen, Prozesse und Funktionen optimal zu gestalten.

Ganzheitliche Beratung und Anlagenkonzeption

Im HPAPI-Projekt mit Optima steht zunächst die Beratung an erster Stelle, auch um die spezifischen Wirkstoffe, die Ziele einer Investition sowie das Umfeld kennenzulernen. Denn mehr noch als in konventionellen Projekten sind bei der Verarbeitung von HPAPIs die Gebäude- und die Anlagentechnik eng miteinander verknüpft. Beispiele dazu: Von den Wirkstoffklassen, die im Folgenden noch genauer betrachtet werden, hängt ab, ob zwei separierte Wasserabläufe in der Gebäudeinfrastruktur ausreichend sind oder ob zusätzlich eine Inaktivierung von hochaktiven Wirkstoffen im Abwasser benötigt wird. Werden Gefriertrockner eingesetzt, wäre beispielsweise zu prüfen, ob die Wirkstoffklassen spezifische Filterkonzepte für die Abluft bedingen. Diese schützen Servicetechniker, die später an Vakuumpumpen Wartungsarbeiten durchführen werden. Von unzähligen Detailfragen dieser Art hängt schließlich ab, ob das Gesamtkonzept aus HPAPI-Anlage und Infrastruktur in Hinblick auf den Bediener- und Umweltschutz sicher und effizient sein wird.



Der Blick fürs Ganze sowie das Einbeziehen von Details aller Gewerke zeichnet ein Turnkey-HPAPI-Anlagenkonzept aus.

← Für die Verarbeitung hochaktiver Wirkstoffe ist der gewerkeübergreifende Blick entscheidend. Die Turnkey-Vorgehensweise bietet beste Voraussetzungen, um unmittelbar sichere und effiziente Prozesse realisieren zu können.

Thorsten Meiser, Director Sales Turnkey bei Optima Pharma, weist in diesem Zusammenhang auf eine Besonderheit des Turnkey-Konzepts hin: „Schon am Besprechungstisch gehen wir mit dem Kunden in die Tiefe und entwickeln Lösungswege für die hochaktiven Wirkstoffe. Die Themen des Gesamtsystems diskutieren wir direkt in allen Facetten.“ Was dieses Statement mitbeinhaltet: Ein schlüssiges Gesamtkonzept berücksichtigt noch mehr Faktoren als „nur“ ein umfassendes Sicherheitskonzept. Gemeint sind beispielsweise die geplanten Batchgrößen, die Häufigkeit der Formatwechsel, die Formatbandbreite oder der Wert des einzelnen Arzneimittels.

Diese ganzheitliche Beratungsphase mit Optima bringt schließlich ein klar definiertes HPAPI-Projekt auf den Weg, auch dann, wenn auf Kundenseite zunächst noch Unklarheiten bestehen sollten. Ganz allgemein bringen Kunden unterschiedlichste Erfahrungswerte mit hochaktiven Wirkstoffen in ein Projekt ein, berichtet Matthias Aster, Director Sales Containment bei Optima Pharma). Mitunter sind die Einsatzszenarien einer Anlage in besonderen Fällen noch nahezu offen. Oder es gibt, eher unter den CDMOs, die verständliche Tendenz, das Maximum an Wirkstoffklassen verarbeiten zu wollen. Dafür muss dann wiederum die gesamte Infrastruktur eines Standorts entsprechend ausgelegt sein, was gemeinsam geprüft wird.

Die Klassifizierung von hochaktiven Wirkstoffen

Bevor man sich mit der Turnkey-Strategie für HPAPI-Projekte befasst, ist es entscheidend, die Eigenschaften und Klassifizierung der hochwirksamen Wirkstoffe selbst zu verstehen – denn nicht alle HPAPIs stellen dasselbe Risiko dar.

„Viele HPAPIs sind bereits in niedriger oder sehr niedriger Konzentration eine erhebliche Gesundheitsgefahr für Anlagenbediener“, erklärt Ramin Ramezani, Director of Business Development bei Optima. „Daher ist es absolut notwendig, umfassende Sicherheits- und Containment-Maßnahmen in der Fill-and-Finish-Anlagentechnologie zu integrieren. Gleichzeitig ist es wichtig zu betonen, dass nicht alle hochwirksamen Wirkstoffe gleich gefährlich sind. Manche Substanzen können in niedriger Konzentration sicher verarbeitet werden und erlauben den Einsatz konventioneller aseptischer Verfahren.“

Jörg Rosenbaum, Director Product Management für die Optima Gefriertrockner, ergänzt eine weitere wichtige Perspektive: „Zudem gibt es Wirkstoffe, die in flüssiger Formulierung unkritisch sind, jedoch nach der Gefriertrocknung gefährliche, hochaktive Stäube bilden. Diese Stäube haben die Tendenz, sich stärker zu verbreiten als die Aerosole, die bei flüssigen Arzneimitteln auftreten.“ Hochaktiver Wirkstoff ist

Keine HPAPI-Anlage ohne Außenwaschmaschine: Hier werden an den Behältnissen potenziell anhaftende Wirkstoffpartikel abgereinigt.



also nicht gleich hochaktiver Wirkstoff. Ein fundiertes Verständnis des Verhaltens hochwirksamer Substanzen – sowohl im flüssigen als auch im getrockneten Zustand – ist entscheidend für die Planung sicherer, effizienter Produktionsumgebungen und unterstreicht die Notwendigkeit maßgeschneiderter Containment-Strategien.



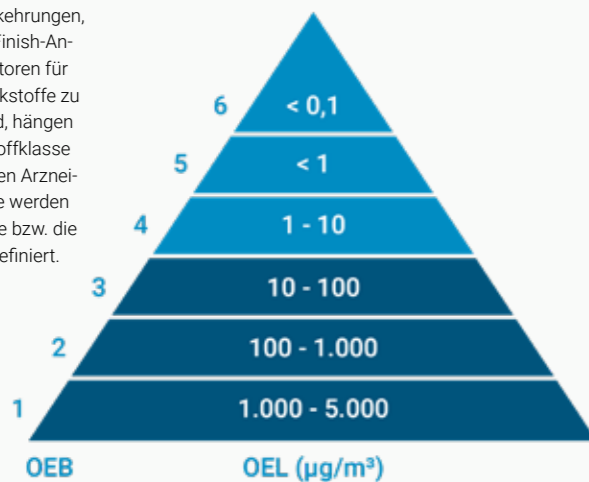
In der Verarbeitungskette für hochaktive Wirkstoffe dürfen zu keinem Zeitpunkt Lücken entstehen.

Die notwendigen Sicherheitsvorkehrungen in der Anlagentechnik für hochaktive Wirkstoffe werden daher anhand einer genauen Wirkstoffklassifizierung ausgelegt, dem OEL- und/oder dem OEB-Wert (OEL: Occupational Exposure Limit, OEB: Occupational Exposure Band). Auf diesen basieren zugleich die regulatorischen Anforderungen an das Fill-and-Finish, die Isolator-technologie und die Gefriertrocknung. Wie üblich, setzt die Regulatorik dabei einen Rahmen, wobei detaillierte Anweisungen für die technische Umsetzung nicht konkret gegeben werden.

Der OEL-Wert bezieht sich auf quantifizierte Grenzmengen eines Wirkstoffes. Diese jeweilige Grenzmenge hat nach heutigem Kenntnisstand keine gesundheitsschädigenden Auswirkungen auf den Menschen und entspricht somit einer maximal erlaubten Menge

Sicherheitsvorkehrungen, die in Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolatoren für hochaktive Wirkstoffe zu integrieren sind, hängen von der Wirkstoffklasse der verarbeiteten Arzneimittel ab. Diese werden über OEL-Werte bzw. die OEB-Klassen definiert.

→



oder Konzentration. Der Grenzwert kann auf die maximale Konzentration am Arbeitsplatz (Gewicht/ m^3) verweisen, die zu keinem Zeitpunkt zu überschreiten ist. Der Grenzwert kann jedoch auch über das kumulierte Wirkstoff-Gewicht pro Arbeitsschicht angegeben werden, dem ein Anlagenbediener maximal ausgesetzt sein darf (Summe des Gewichts/Zeiteinheit). Zudem können beide Parameter für einen Wirkstoff definiert sein.

OEL und OEB

Doch nicht immer sind diese Grenzwerte schon bekannt. Beispielsweise in der Arzneimittelentwicklung oder bei personalisierter Medizin wird dies häufiger der Fall sein. Hier kann ein Wirkstoff ersatzweise über den OEB-Wert unternehmensintern klassifiziert werden. Diese Wirkstoff-Klassifizierung zieht dann ebenfalls regulatorisch definierte Anforderungen an die Anlagentechnik nach sich. Der OEB-Wert beschreibt die Toxizität des reinen Stoffs und wird meist auf einer Skala von 1 bis 5, mitunter auch von 1 bis 6 angegeben, wobei „5“ bzw. „6“ die höchste Toxizität bei inhalativer Exposition beschreibt.

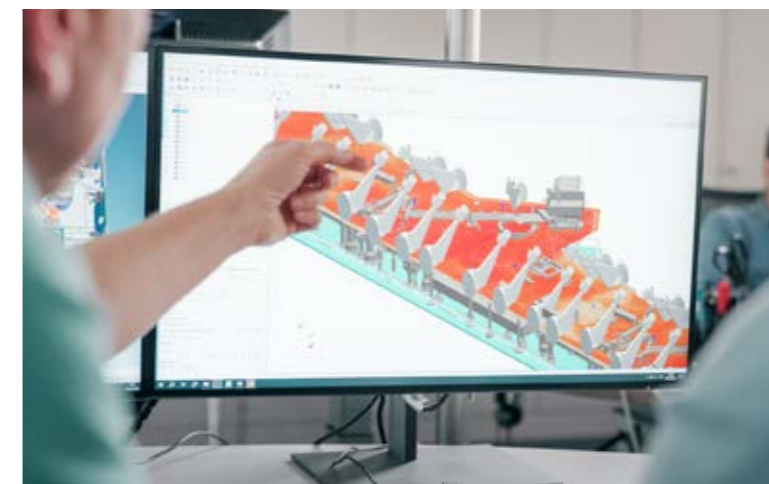
Der OEB-Wert wird noch in anderer, ergänzender Funktion eingesetzt, und zwar um die potenzielle Gesundheitsgefahr eines Wirkstoffes möglichst plakativ zu kommunizieren. So wird ein OEL-Grenzwert „1 bis $10 \mu\text{g}$ “ nur Experten verdeutlichen, ob bzw. welche Gefahren im Umgang mit diesem Wirkstoff bestehen. Anders dagegen eine Klassifizierung „OEB 4“ auf einer Skala von 1 bis 5 bzw. 6, was allgemeinverständlich eine bestimmte Gefahrenstufe signalisiert. Doch basiert die OEB-Klassifizierung des Wirkstoffes in diesem Fall auf den bekannten OEL-Grenzwerten (vgl. dazu die Pyramide auf S. 30).

Vereinfachend wird im Folgenden ausschließlich von hochaktiven Wirkstoffen geschrieben. Gemeint sind damit hochaktive Wirkstoffe, die für Anlagenbediener toxisches Potenzial aufweisen.

Systemintegration bringt Sicherheit

Die Produkteigenschaften sind nun bekannt – zurück zum Turnkey-Projekt und zur Konstruktionsphase: Bei Anlagen für hochaktive Wirkstoffe ist die konstruktive Systemintegration entscheidend. Das Fill-and-Finish, die Isolorteknik sowie die Gefriertrocknung werden idealerweise als eine Funktionseinheit „gedacht“ und als ein ineinandergreifendes System entwickelt. Doch warum ist das so?

→
Simulationen des Gesamtsystems berücksichtigen sämtliche Komponenten. Diese „Störkonturen“ können Einfluss auf den Laminar Flow nehmen. Früh erkannt, wird dieser optimiert.
↓



ist ein Beispiel dafür. Ein gemeinsames Reinigungssystem für die Füll- und Verschleißmaschine sowie den Isolator und gegebenenfalls auch für die Be- und Entladeeinheit des Gefriertrockners zu entwickeln, erfordert eine intensive Zusammenarbeit und Abstimmung unter den Gewerken. Grundlegendes dafür, beispielsweise Schnittstellen, werden im Folgenden noch genauer thematisiert.

Simulationen optimieren das Anlagendesign

Simulationen sind eine effiziente Methode, um das Anlagendesign für hochaktive Wirkstoffe zu optimieren. Optima führt Simulationen auf drei Gebieten durch: für das Airflow-Model, für das Bio-Dekontaminations-system bzw. die Bio- Dekontaminationsprozesse sowie für den Washdown. Bei all diesen Simulationstypen werden Isolator, Füllmaschine und ggf. die Gefriertrocknung als ineinandergreifendes Gesamtsystem betrachtet.

Einbauten sind dabei so zu berücksichtigen, wie sie später in der Anlage vorhanden sein werden. „Um den Laminar Flow gemäß den GMP-Regularien bestmöglich leiten zu können, müssen wir die potenziellen Störkonturen kennen. Damit zeigen sich in den Simulationen die kritischen Bereiche, aber vor allem auch die ‚Stellschrauben‘, mit denen wir den Laminar Flow optimieren können“, sagt Thorsten Meiser. Da im Turnkey-Projekt die Gewerke in einem Unternehmen vereint sind, können diese Störkonturen ganzheitlich identifiziert werden. Mittels Simulationen werden zudem die beim Dosieren entstehenden Aerosole minimiert. Gerade diese Aerosole sind kritisch, da sie HPAPI-Wirkstoffpartikel enthalten. Damit möglichst wenig Aerosole entstehen und die verbleibenden gezielt geleitet werden, werden in Simulationen zudem das Füllnadel-design, die Füllparameter und auch hier der Laminar Flow betrachtet und optimiert.

„Es dürfen in der Verarbeitungskette für hochaktive Wirkstoffe zu keinem Zeitpunkt Lücken entstehen“, unterstreicht Aster. Oft stellt sich dabei die Frage, wie eine konstruktive Änderung an einem Gewerk sich auf das andere Gewerk auswirkt: Also beispielsweise eine Änderung am Isolator die Füllmaschine oder die Beladeeinheit des Gefriertrockners beeinflussen wird und umgekehrt. Fragen wie diese erfordern eine übergreifende Perspektive. „In diesen Projekten führen wir unzählige Sicherheitsgespräche, um uns mit den anderen Gewerken abzustimmen“, ergänzt der Isolator-Experte. Ein Vorteil des Turnkey-Anbieters ist, dass Änderungen dieser Art rein konzeptionell bewertet werden. Überlegungen wie beispielsweise das Verlagern von Kosten oder Verantwortung auf die eine oder andere Seite treten im Turnkey-Projekt nicht auf. Auch die Tatsache, dass verschiedene sicherheitsrelevante Funktionen gewerkeübergreifend arbeiten, weist auf die Bedeutung der Systemintegration hin. Die Wash-down-Funktion, die sowohl das Transportsystem der Fill-and-Finish-Maschine als auch die Manipulationseinheit und die Return-Air-Ducts des Isolators mit WFI (Water for injection) reinigt und möglicherweise vorhandene Wirkstoffpartikel entfernt,



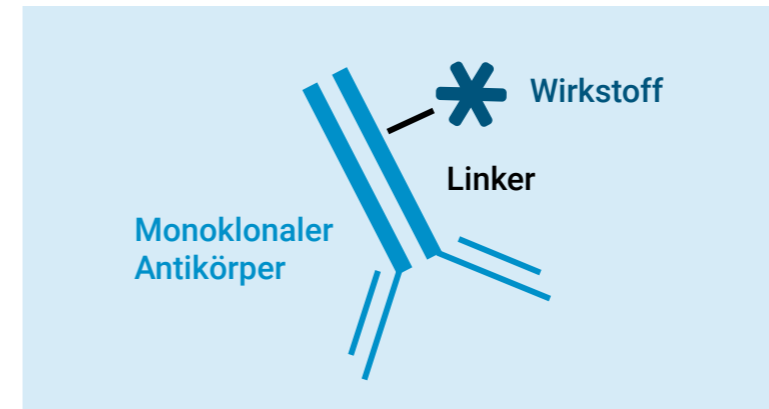
← Viele hochaktive Wirkstoffe zählen zu den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten. Sie versprechen verbesserte Heilungschancen – darunter für Kinder mit Leukämien.

Mit allen bekannten Einbauten lässt sich sehr genau simulieren, wo die Einspritzdüsen für das H₂O₂ platziert sein sollen und in welchem Sprühwinkel sich das H₂O₂ wie gewünscht verteilt. Positionen werden in Simulationen getestet und bei Bedarf, noch vor Ausführung in Edelstahl, korrigiert. Sogar erste Parameter, beispielsweise für Drücke, lassen sich als Ausgangspunkt für die spätere Bio-Dekontaminationszyklusentwicklung definieren.

Gleiches gilt für Simulationen des Washdowns. Sind in den Simulation alle Komponenten enthalten, wird verhindert, dass potenzielle „Blackspots“ erst nach Inbetriebnahme beim Kunden entdeckt werden. Der Einsatz von Simulationen noch während der Konstruktionsphase kann die Effizienz des Laminar Flows, des Dekontaminationssystems und des Washdowns maßgeblich erhöhen. Der Vorteil der Optima-Konstrukteure: Sie haben Zugriff auf hundert Prozent der CAD-Konstruktionsdaten von allen Gewerken. Für das Durchführen von Simulationen und deren Exaktheit ist das wesentlich.

Flexibel und sicher

Komplexität entsteht insbesondere auch bei hochflexiblen Anlagen für HPAPIs. Thorsten Meiser berichtet: „Aktuell realisieren wir eine Anlage, bei der ein Gefriertrockner auf der linken Seite beladen werden kann, während auf der rechten Seite Behältnisse aus einem weiteren Gefriertrockner entladen und zum Capper transportiert werden. Sind beide Gefriertrockner aktiv, können weiterhin Liquids produziert werden, die dann sozusagen an den Gefriertrocknern vorbeifahren.“ Mehrere Produktpfade, wie in dieser Anlage, vervielfachen die sicherheitsrelevanten Fragestellungen in der Konzeption.



Naheliegenderweise erfordert ein Druckzonenkonzept eine übergreifende Abstimmung zwischen Isolator, Fill-and-Finish sowie gegebenenfalls der Gefriertrocknung mit Be- und Entladung – nicht nur, aber insbesondere bei hochflexiblen Anlagenlayouts. Werden diese innerhalb eines Unternehmens realisiert und verantwortet, reduziere das wiederum die Komplexität in der Lösung, verdeutlicht Meiser.

Schnittstellen aufeinander abstimmen

„Die Integrität der Anlage ist das A und O bei der Verarbeitung hochaktiver Wirkstoffe“, betont Thorsten Meiser. „Dabei ist die gegenseitige Prozess- und Schnittstellenintegration ein zentraler Punkt“, ergänzt Meiser. Umso komplexer die Anlagen sind, umso mehr Schnittstellen werden zwischen den Gewerken entstehen. „Als Turnkey-Hersteller haben wir hier sehr viele Schnittstellen bereits aufeinander abgestimmt, sozusagen projektunabhängig standardisiert“, sagt Meiser. Das umfasst mechanische, elektronische und Software-Schnittstellen, einschließlich der SCADA-Systeme. Das Ziel, nahtlose Prozesse in der Anlage zu erzielen, ist damit weiter vereinfacht.

In Hinblick auf Schnittstellen sind zudem Havariekonzepte und Sicherheitsschaltkreise im HPAPI-Projekt zu betrachten. Diese definieren, wie eine Anlage reagiert, sobald Prozesse nicht mehr planmäßig verlaufen. Ob Notaus oder ein auslaufendes Produkt, ein kontrollierter Maschinenstillstand erfordert exakte Regelungen für viele Komponenten in der gesamten Anlage. Beispielsweise müssen hierfür Ventilstellungen übergreifend in allen Anlagenteilen definiert und entsprechend programmiert sein.

Erweiterte Szenarien spielt Optima mit Kunden zudem in HAZOP-Studien (Hazard and Operability) durch. Dabei wird untersucht, wie sich sicherheitsrelevante Situationen an der Anlage oder im Umfeld auf die Sicherheit auswirken könnten und wie darauf zu reagieren ist. Das betrifft die Anlage selbst, Leitlinien für das Personal sowie die Gebäudeinfrastruktur, beispielsweise Schleusen.

„Blickt man allein auf die entsprechenden Druckzonenkonzepte, die all diese Szenarien sicher abdecken, wird die Komplexität einer so flexiblen HPAPI-Anlage schon sehr deutlich“, ergänzt Meiser. Druckkaskaden sind allgemein ein zentrales Element des Bedienschutzes an HPAPI-Anlagen. Diese reichen über den gesamten Isolator-geschützten Bereich der Linie.

Zentral: Druckkaskaden

In HPAPI-Anlagen sind die verschiedenen Anlagen-segmente über „Mouseholes“ miteinander verbunden. Dadurch lassen sich in den einzelnen Anlagenzonen Druckverhältnisse (Über- oder Unterdruck) gezielt aufbauen. Auf diese Weise werden die Aerosole, die Wirkstoffpartikel enthalten, zunächst im Bereich des Füllsystems „isoliert“, also nicht in sich anschließende Anlagenzonen weitertransportiert. In den nachfolgenden Anlagenzonen hingegen werden potenziell vorhandene Wirkstoffpartikel mittels Druckkaskaden zur Außenwaschmaschine „geleitet“, wo sie von den Behältnissen abgereinigt werden. Gleichzeitig sind die Drücke in den Anlagenzonen auf den Raumdruck abzustimmen. Daraus ergibt sich der Schutz des Arzneimittels im Isolator vor „Fremdpartikeln“, die sich im Reinraum befinden. Die aufeinander abgestimmten Druckkaskaden dienen folglich dem Schutz sowohl des aseptischen Produkts als auch der Anlagenbediener.

Bag In Bag Out (BiBo)

im Reinraum und/oder im Technikgeschoss



Vorteile

- Einfache Realisierung von redundanten Filtern
- Verwendung von Standardfiltern
- Einfacher Filterintegritätstest
- Beste Zugänglichkeit am Containment

High Performance Filter (HP)



Vorteile

- Gute Zugänglichkeit der Filter
- Eingrenzung des hochwirksamen Bereichs
- Kein Washdown der Rückluftkanäle notwendig



Die CSPE-Center I und II sind auf Turnkey-Anlagen ausgelegt. Unter anderem werden im eigenen Labor Dekontaminationszyklen entwickelt, die später beim Kunden revalidiert werden.



iFAT und Qualifizierung bereits inhouse für das Gesamtsystem

In der Realisierungsphase kommt eine weitere Besonderheit des Turnkey-Konzepts zum Tragen: Turnkey-Anlagen werden bei Optima in einem von inzwischen drei CSPE-Centern in Schwäbisch Hall vollständig mit Isolatoren aufgebaut, umfassend getestet und qualifiziert (CSPE: Comprehensive Scientific Process Engineering). Zudem werden die spezifischen Be- und Entladesysteme der Gefriertrocknungsanlagen mitintegriert, sofern diese Teil des Projekts sind. Turnkey-Anlagen werden somit noch vor Auslieferung in betriebsbereitem Zustand in allen Funktionen – einschließlich einer Vorzyklusentwicklung – umfassend durchgeprüft. Aufgrund des Anlagen- und Prozessumfangs wird dies von Optima integrated Factory Acceptance Test, kurz „iFAT“, genannt.

Auch die Anlagendichtigkeit ist beim Verarbeiten von hochaktiven Wirkstoffen ein wichtiger Punkt. Matthias Aster dazu: „Häufig realisieren wir bei den Wirkstoffklassen 5 bzw. 6 eine Leakrate von nur einem Prozent, wenn Kunden das wünschen. Im Standard gelten hier drei Prozent. Entscheidend ist, dass dieser Wert dauer-

haft erzielt wird, um später Fehlermeldungen und Produktionsunterbrechungen zu verhindern. Das setzt einerseits solides Handwerk voraus, andererseits trägt die vereinfachte Schnittstellenabstimmung dazu bei“, unterstreicht Aster. Die Leakrate ist ebenfalls Teil des iFAT-Prüfprogramms.

Nutzen die Kunden das Qualifizierungspaket (IQ und OQ) von Optima, müssen später, nach der Anlageninstallation im Reinraum des Kunden, lediglich diejenigen Schnittstellen erneut getestet und qualifiziert werden, die für den Transport der Anlage getrennt wurden. „Leveraging“ nennt sich diese Vorgehensweise. Hier übernimmt der Kunde in der Regel auch die von Optima erstellten Dokumente als Basis und ergänzt spezifisch. Alle Dokumente sind einheitlich aufgebaut und können zur Validierung des Herstellungsprozesses bei den Behörden hinzugezogen werden. Diese Vorgehensweise spart, gerade auch im HPAPI-Projekt, Zeit.

Weniger Aufwand, stringente Risikominimierung

Perspektivenwechsel – setzen wir nun die „Kundenbrille“ auf: Die genannten Vorteile erzielen auf Kunden-seite weitere positive Effekte, die eine genauere Betrachtung verdienen.

Zunächst reduziert sich der Aufwand auf Kunden-seite. Mit der Turnkey-Vorgehensweise entfallen dort das Abstimmen und Koordinieren der verschiedenen Gewerke. Wird dagegen ein HPAPI-Projekt ohne Turnkey-Projektmanagement durchgeführt, verlagert sich die zentrale Projektkoordination hin zum Kunden und späteren Anlagenbetreiber. Dann müssen bis zu drei Vertragsparteien vom Kunden koordiniert werden.

Bis hin zur technischen Projektleitung wird sich diese Koordinierungsaufgabe „ausdehnen“, sobald konzeptionelle Entscheidungen bei der Anlagentechnik zu treffen sind. Neben dem höheren Zeitaufwand setzt dies umfassendes, fundiertes Technik-Know-how beim Auftraggeber voraus. Im Turnkey-Projekt haben

Kunden dagegen einen zentralen Ansprechpartner. Dieser übernimmt das Projektmanagement bis hin zur technischen Leitung – und nicht zuletzt auch die Gesamtverantwortung.

Wie dargestellt, zeichnet sich das Turnkey-Konzept aus durch bereits definierte Schnittstellen, durch umfassende Simulationen, durch die funktionale „Fusion“ aller Gewerke zum Gesamtsystem sowie durch In-house-Tests des Gesamtsystems (iFAT) noch vor Auslieferung. Die hohe Komplexität von HPAPI-Projekten wird damit gemanagt und beherrscht. Daraus ergibt sich für die Kundenseite ein weiterer entscheidender Punkt: Es werden Risiken minimiert.

Was diese Risikominimierung im HPAPI-Projekt konkret beinhaltet, könnten sich Interessenten fragen. Thorsten Meiser dazu: „Die Wahrscheinlichkeit, dass in einem späten Stadium viel Zeit-, Personal- und Kostenaufwand für Fehlerkorrekturen entstehen, ist im Turnkey-Projekt damit deutlich reduziert“. Positiv ausgedrückt: Beim Kunden wird eine Gesamtanlage, die hochkomplex sein kann, installiert, die vor Auslieferung bereits gesamtheitlich getestet wurde. Im Vergleich zum Einzel-FAT von Komponenten ist das ein großer und entscheidender Schritt. Denn hier wird sich erst nach der Installation beim Kunden zeigen, wie letztlich Gewerke und Funktionen miteinander harmonieren.

Erfahrung zählt

Der Anteil an Projekten für hochaktive Wirkstoffe nimmt bei Optima seit einigen Jahren überdurchschnittlich zu. Zunehmend häufig werde in High-Potent-Projekten auch die Gefriertrocknung als Teil des Gesamtprozesses eingesetzt, berichtet Rosenbaum. Das hat wiederum zur Folge, dass Optima nahezu jede denkbare Anlagenkonstellation bereits realisiert hat. Das Spektrum reicht hier von R&D-Anlagen mit Isolator und angeschlossener Gefriertrocknung bis hin zu Hochleistungsanlagen mit bis zu sechs angeschlossenen Gefriertrocknern.

Vorteile, die sich daraus ergeben, erläutert Matthias Aster: „Heute verfügen wir über ein ganzes Portfolio an sehr unterschiedlichen Maschinenkonzepten aus vielen Projekten. Neue Projekte sind oft ähnlich zu einem Vorgängerprojekt, doch zumindest in Details auch wieder ganz anders. Anlagendesigns spiegeln diese unterschiedlichen Bedürfnisse wider, wie sie nicht nur beispielsweise CDMOs und pharmazeutische Unternehmen aufweisen. Dieser Background und unser Erfahrungsschatz fließen in jedes neue Projekt ein.“ Nicht zuletzt sind es auch diese langjährigen Erfahrungen, die zur umfassenden Risikominimierung im HPAPI-Projekt mit Optima beitragen. ☺



Die hohe Komplexität von HPAPI-Projekten wird gemanagt und beherrscht.



← Noch vor der Installation beim pharmazeutischen Unternehmen wurde das Gesamtsystem intern bei Optima vollständig geprüft. Noch ein Schritt zuvor, vor dem Bau der Anlage, wurde diese umfassend simuliert und optimiert.



i FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Optima bietet digitale Zwillinge an, auch für komplexe Turnkey-Anlagen
- Ein Meilenstein ist die Programmierung des SPS-Codes am digitalen Zwilling, um die Anlagensoftware so früh wie möglich zu testen
- Weitere Anwendungen im Bereich der Schulungen und bei nachträglichen Firmware-Updates und Funktionsupgrades an Anlagen
- Hohe Effizienz- und Zeitgewinne sind schon heute möglich
- „Vision“: ein zentraler, detailgetreuer digitaler Zwilling einer Anlage für alle Simulationen und Tests

Digitale Zwillinge

zünden den

Effizienz-Turbo

Das hat Potenzial: Wenn digitale Zwillinge alle Funktionen von Turnkey-Anlagen „real“ abbilden könnten, ließen sich Projekte massiv beschleunigen. Heute schon verfügbar sind spezialisierte digitale Zwillinge für komplexe Fill-and-Finish-Anlagen mit Isolator einschließlich Gefriertrocknung. Welcher „Boost“ sich damit erschließen lässt, beleuchtet dieser Beitrag.



→ CAD-Daten ergeben ein 3D-Modell. Erst in Kombination mit digitalisierter Mechanik, Kinetik, Sensorik, Servomotoren und Software entsteht ein digitaler Zwilling mit repräsentativem Verarbeitungsprozess.

← Vorab-Tests der Steuerungssoftware am digitalen Zwilling versprechen erhebliche Zeitersparnisse und Effizienzgewinne. Diese sind heute Teil des Optima-Portfolios.



Die Idee des digitalen Zwillings ist seit Jahren weit verbreitet. Doch was sich konkret dahinter verbirgt, wird unterschiedlich interpretiert. Das liegt nicht zuletzt an den unterschiedlichen Fachgebieten, die digitale Zwillinge einsetzen. In der Logistik, in der personalisierten Medizin oder auch im Marketing wird heute bereits mit dem digitalen Zwilling gearbeitet. Allein im Maschinen- und Anlagenbau zeigen sich nochmals unterschiedlichste „Typen“ digitaler Zwillinge. Zunächst entscheidet die Komplexität eines zu digitalisierenden Systems darüber, wie einfach oder schwierig es sich digital abbilden lässt. Vielfältig sind außerdem die Einsatzszenarien, die ein digitaler Zwilling möglicherweise abdecken kann. Ob diese differenzierten Aufgaben tatsächlich gelöst werden können, wird nicht zuletzt auch vom erreichten Detaillierungsgrad eines digitalen Zwillings abhängen.

Die Vision zum Leben erwecken

Mittelfristig werden die digitalen Zwillinge von Optima alle relevanten Details einer umfassenden Turnkey-Anlage abbilden. Dieser digitale Zwilling wird digital voll funktionsfähig und in Echtzeit repräsentativ sein. In diesem einen zentralen Modell werden das Fill-and-Finish, die Isolatoren sowie ggf. die Gefriertrocknung, einschließlich der Be- und Entladung als eine komplette Turnkey-Anlage integriert sein. Somit wird in diesem digitalen Zwilling der gesamte Prozess, den Behältnisse bzw. flüssige Arzneimittel auf einer Anlage durchlaufen, sowie die „Begleitprozesse“ digital gespiegelt. Dann können damit beispielsweise Strömungssimulationen über den gesamten Isolator-geschützten Bereich sowie während des laufenden Betriebs und mit allen sich bewegenden Anlagenkomponenten

durchgeführt werden. Software- und alle weiteren Tests und Simulationen können mit diesem zentralen digitalen Zwilling noch vor dem Bau der realen Anlage durchgeführt werden. Soweit die Vision, die nahezu in Reichweite liegt. Tagtäglich arbeitet ein Expertenteam bei Optima daran, digitale Zwillinge fit für die Zukunft, aber auch für aktuelle Anwendungen zu machen. Diese Entwicklung trägt Früchte. Inzwischen hat sich dieser „Zweig“ zu einem neuen Leistungsangebot entwickelt, das Optima seinen Kunden bietet. Erste Pharma-Unternehmen lassen bereits digitale Zwillinge ihrer realen Anlagen erstellen – wohl-gemerkt handelt es sich dabei um sehr komplexe, umfangreiche Anlagen. Ein Hauptunterschied zur „Vision“ ist noch, dass keine zentralen, sondern auf einzelne Anwendungsgebiete spezialisierte digitale Zwillinge entstehen.

Praxis: Vorab-Tests der SPS am digitalen Zwilling

„Heute sehen wir bereits mehrere Anwendungsgebiete für digitale Zwillinge“, sagt Waldemar Mayer, Group Leader Development Digitalization bei Optima. Vorrangiges Entwicklungsziel ist es, mit dem digitalen Zwilling die Steuerungssoftware (SPS) einer Gesamtanlage vorab vollständig virtuell zu testen. „Hier sehen wir das Potenzial für massive Zeiteinsparungen. Können wir vollends einen Programmcode für die Gesamtanlage virtuell testen, anstelle von Tests, die erst an der Anlage stattfinden, dann haben wir einen echten Meilenstein erreicht. Davon profitieren unsere Kunden durch schnellere, sehr effiziente Inbetriebnahmen.“ Bei diesem Zwillingstyp sieht sich das Team um Waldemar Mayer nahezu auf der Zielgeraden – und zwar für sehr komplexe Turnkey-Linien. Das konkrete Ziel lautet hier, ein Modell zu schaf-



Vorrangiges Ziel ist es, mit dem digitalen Zwilling die Steuerungssoftware (SPS) einer Gesamtanlage vollständig zu testen.

fen, bei dem die SPS nicht erkennt, ob sie eine reale Anlage oder deren digitalen Zwilling ansteuert. Noch weiter gedacht hieße das, dass der am digitalen Zwilling entwickelte Programmcode sich später an der realen Anlage (nahezu) ohne Änderungen übernehmen ließe. Das spart Iterationsschleifen an der realen Anlage, wie sie bislang kaum vermieden werden können. Für diesen Zwillingstyp sind spätere Firmware-Updates der SPS- und Komponenten-Hersteller ein weiteres Anwendungsgebiet. Statt direkt an die Anlage zu gehen, werden diese künftig zunächst am digitalen Zwilling getestet. Dann erst wird ein Update an der realen Anlage aufgespielt. Genauso lassen sich nachträgliche Funktionsänderungen oder -erweiterungen, die Optima zusammen mit dem Kunden entwickelt, vorab virtuell testen. Die Produktion wird dafür nicht mehr für längere Zeit unterbrochen. Die Absicherung gegen Fehlerpotenziale ist ein weiterer wichtiger Vorteil.

Von Schulungen bis Vorstellungskraft

Werden im Rahmen eines Projekts Funktionen oder Module neu entwickelt, finden Funktionstests bislang ab einem gewissen Zeitpunkt an der Hardware, meist an Versuchsständen, statt.

Bei notwendigen Änderungen wird neu konstruiert, der Versuchsstand umgebaut und eventuell neue

Teile bestellt, berichtet Mayer. Existiert jedoch ein digitaler Zwilling des Moduls oder der Funktion, zeigt dieser möglichen Verbesserungsbedarf bereits auf, ohne dass dafür neue Teile bestellt oder Versuchsstände umgebaut werden müssten. Zudem hilft diese Visualisierung allgemein, wenn sehr komplexe Abläufe in den Anlagen stattfinden. Diese ineinandergreifenden Prozesse ließen sich am Bildschirm und mit den sich bewegenden Komponenten sehr viel besser nachvollziehen, sagt Mayer. Beim Schulen neuer Mitarbeiter am digitalen Zwilling sind Zeiteinsparungen erneut ein Faktor. Der Hintergrund: Ein Operator, der sich noch im Training befindet, darf sich während der Produktion nicht an der Anlage befinden. Produktionsanlagen müssen daher für Trainings zeitlich reserviert werden, was letztlich einen Umsatzverlust oder -verschiebungen mit sich bringt. Da sich am digitalen Zwilling ein reales HMI befindet, kann damit geübt werden, beispielsweise wie eine Anlage gestartet oder ein Formatwechsel durchgeführt wird. Dabei können im digitalen Zwilling einzelne Prozesse sowie Auswirkungen des Formatwechsels bereits realistisch betrachtet werden.

Digitale Zwillinge, die über Original-HMIs bedient werden, werden bereits erfolgreich für Schulungen eingesetzt.



Die Physik und der digitale Zwilling

Bei aller berechtigten Euphorie für den digitalen Zwilling, es liegen nicht nur große Innovationspotenziale, sondern auch große Herausforderungen vor den Spezialisten, die es zu bewältigen gilt. Mayer merkt an, dass es aktuell kein zentrales Tool gibt, mit dem sich ein digitaler Zwilling erstellen ließe. Immer noch falle sehr viel „Handarbeit“ an, bis ein digitaler Zwilling für eine Anlage erstellt ist, der den Ansprüchen genügt. Die geeigneten Entwicklertools sind also selbst noch im Entstehen.

Ein wichtiger Schritt, den Optima hier realisiert hat, ist ein Simulations-Interface, das sich für die Steuerungssoftware von Rockwell sowie für die von Siemens eignet. Auch sei der Support seitens der Komponentenhersteller noch „ausbaufähig“.

Detaillierungsgrade sind, wie erwähnt, ein wichtiges Unterscheidungs- und letztlich ein Qualitätsmerkmal von digitalen Zwillingen. Die Weiterentwicklung des digitalen Zwillings bei Optima beinhaltet explizit das Ziel, Prozesse so real wie möglich darzustellen. Damit geht einher, zunehmend auch physikalische Zusammenhänge in die Modelle einzubeziehen. Gerade die Physik hält viele Phänomene parat wie Schlupf in Antrieben oder Ausgleichsbewegungen einer Motoraufhängung. Wenn, wie in diesen Fällen, eine Kraft nicht zu hundert Prozent so ankommt, wie sie eingeleitet wurde, mag das isoliert betrachtet vernachlässigbar sein. Doch die Summe solcher leichter Ungenauigkeiten wird sich im digitalen Zwilling bemerkbar machen.



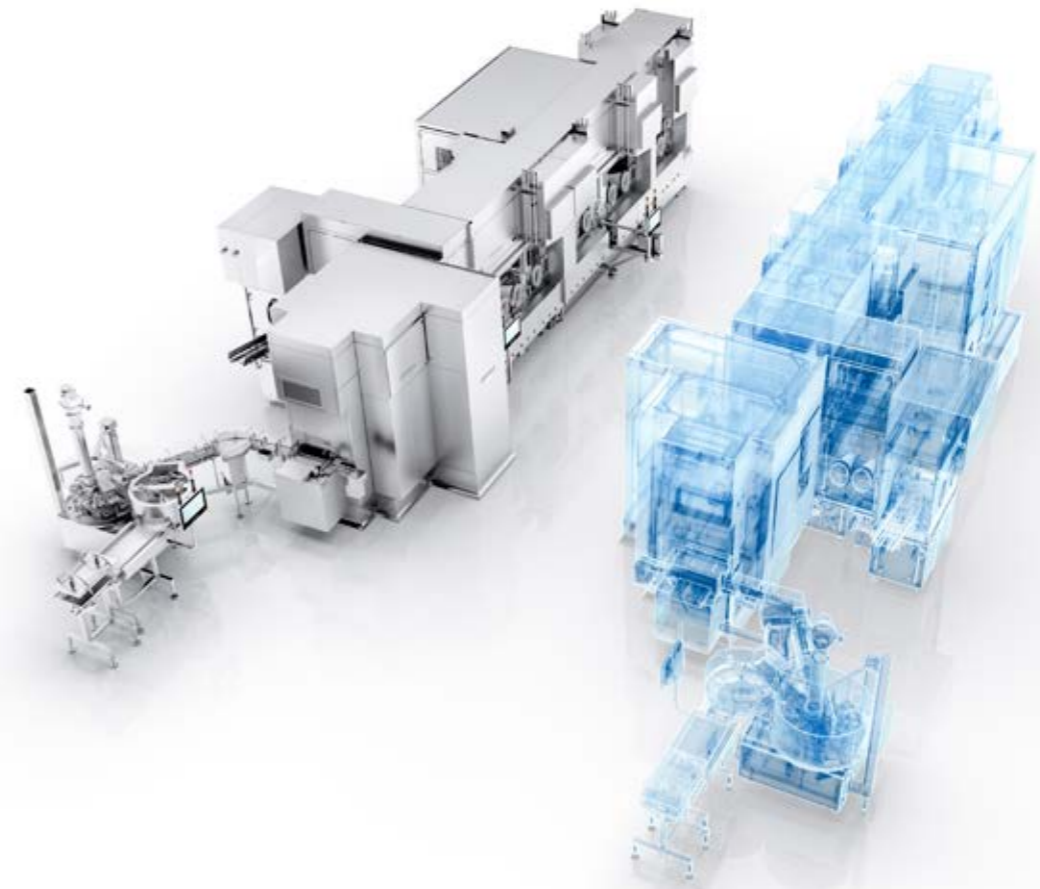
Die Weiterentwicklung des digitalen Zwillings beinhaltet explizit das Ziel, Prozesse so real wie möglich darzustellen.

Die digitalen Ermöglicher

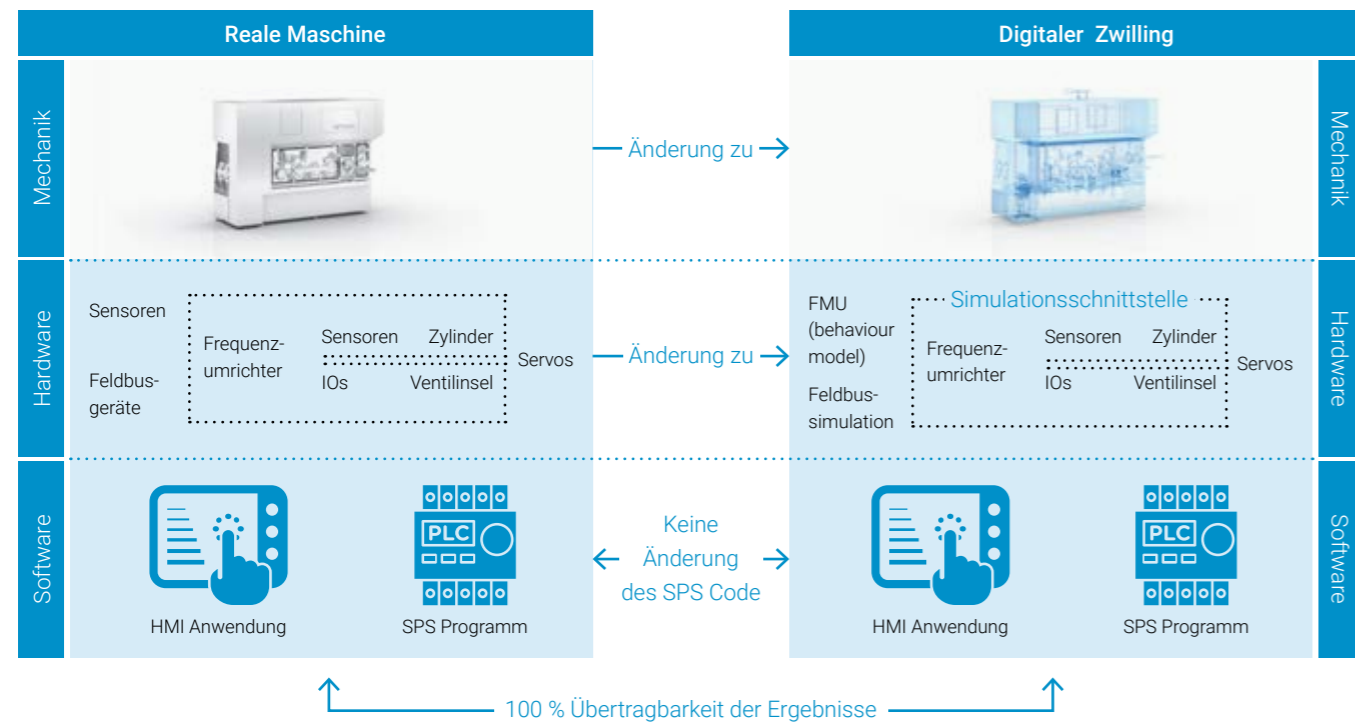
Ein weiteres Kapitel beinhaltet das Entwickeln und Einbinden möglichst differenzierter Verhaltensmodelle der zahlreichen Hardwarekomponenten. Als ein Beispiel dazu nennt Mayer Zylinder in Anlagen: Können diese digitalisiert nur öffnen und schließen oder arbeiten diese, wie in der realen Anlage auch, mit einer Dämpfung? Optima strebt die maximal präzise Simulation und Übertragbarkeit der Steuerungssoftware von der digitalen auf die reale Anlage an.

Daher wird man digital die Dämpfung in Zylindern berücksichtigen. Was weiterhin auf der Entwickleragenda steht, ist, die bisherigen digitalen Einzelbetrachtungen in übergeordnete bzw. in ein übergeordnetes Modell zusammenzuführen.

Die derzeitigen Modelle, Werkzeuge und Rechenleistungen sind damit schlicht noch überfordert. Beispielsweise könnte dann auch das Dosierverhalten von Flüssigkeiten in Vials Teil eines zentralen Modells werden. Ein isolierter Blick darauf ist heute schon möglich, nicht jedoch als exakt darstellbare Komponente innerhalb eines Gesamtmodells. In diesem Kontext wären dann beispielsweise der Laminar Flow sowie ggf. ein mitlaufendes Dosier- und Transportsystem mit Beschleunigungs- und Abbremsvorgängen einzubeziehen.



← Anspruchsvolle „Vision“: Der zentrale, vollständig repräsentative digitale Zwilling wird Bewegungen und Prozesse in Echtzeit darstellen und dabei physikalische Zusammenhänge einbeziehen.



↑ Wie entsteht ein digitaler Zwilling bei Optima? Eine zentrale Komponente ist dabei ein sogenanntes Simulations-Interface. Damit wird das Verhalten von Hardware wie beispielsweise Sensoren oder Ventilen digital simuliert. Final soll sich der am digitalen Zwilling programmierte SPS-Code ohne nennenswerten Aufwand auf die reale Maschine übertragen lassen.

Erste umfassende Projekte

Die ersten Kunden, die Optima mit digitalen Zwillingen beauftragt haben, erhalten diese, wie erwähnt, für komplexe Anlagen. Ein aktuelles Projekt wird beispielsweise eine Fill-and-Finish-Linie mit Isolatoren und vier Gefriertrockner abbilden, die Optima als Turnkey-Anlage liefert.

Diese großen, komplexen Pharma-Anlagen sind kaum mit anderen „Zwillingsprojekten“ im Maschinenbau vergleichbar, erklärt Mayer. Eine Pharma-Linie, wie sie derzeit bei Optima real und als digitaler Zwilling „gebaut“ wird, kann aus neun inline verbundenen Maschinen bestehen. In der Summe arbeiten hier bis zu 150 Servomotoren mit Sensoren und weiteren Komponenten softwaregesteuert zusammen. Das übertreffe die Anforderungen wie sie beispielsweise der digitale Zwilling einer ganzen Fertigungshalle darstellt, in der 30 Roboter arbeiten, die jedoch nur einfache Tätigkeiten ausführen, sagt Mayer.

Was den digitalen Zwilling im Pharma-Segment nochmals anspruchsvoller macht, sind pharmaspezifische, regulatorische Anforderungen, die in den Bereich der Software hineinwirken. Werden beispielsweise Änderungen an einer Software durchgeführt, müssen diese validierbar, also auch nachvollziehbar sein. Verschiedene Software-Bereiche sind wiederum vor Eingriffen zu schützen, dürfen also nur gemäß Berechtigung verändert werden. Optima arbeitet mit Nachdruck am digitalen Fortschritt. Insbesondere beim digitalen Zwilling setzt dies eine erhebliche Investitionsbereitschaft voraus. Gefordert sind sehr hohe Rechenleistungen und neueste Grafikkarten, die gekauft wurden. Aktuelle Entwicklertools nützen wiederum nur, wenn qualifizierte Fach-

kräfte wissen, wie man damit umgeht. Neu an Bord ist Nicholas Alexander Schloer, der seit ersten Juli bei Optima den Bereich „Digital Twins“ leitet. Darüber hinaus kooperieren die Optima-Experten, wenn es sich anbietet, über Unternehmensgrenzen hinweg mit Spezialisten auf verschiedenen Gebieten. „Um die Entwicklung zu beschleunigen, schauen wir jeweils fallbezogen, wie wir am besten und schnellsten ans Ziel kommen“, sagt Mayer.

Vorteil Turnkey

Blickt man auf die Optima-Entwicklungsziele und die komplexen Pharma-Anlagen, wird eines deutlich: Das Turnkey-Konzept, wie es Optima praktiziert, bietet für das Erstellen von digitalen Zwillingen die besten Rahmenbedingungen. Sämtliche Informationen, die in einen digitalen Zwilling einfließen, sind ohne Unternehmensgrenzen und Einschränkungen direkt verfügbar. Und umso detaillierter die digitalen Zwillinge, umso besser lassen sich viele Funktionen bereits digital aufeinander abstimmen. Außerdem beinhaltet ein Programmcode, der von einem zentralen Anbieter für alle Anlagenteile erstellt wird, für sich genommen bereits einen Vorteil. Kann dieser Programmcode vorab für die gesamte Anlage digital getestet werden, wird damit ein großer Fortschritt erzielt. Bei Optima hat der digitale Zwilling heute nicht nur das Laufen gelernt. Er befindet sich bereits auf dem Weg in eine vielversprechende Zukunft. Dabei sind es nicht nur Entwicklungspotenziale, die ihn so interessant machen. Die bereits erzielbaren Vorteile rechtfertigen und empfehlen ihn schon heute für den Einsatz in Kundenprojekten. ☺

 **FÜR SIE ENTSCHEIDEND**

- Die Produktpipeline von REGENXBIO mit Gentherapien für seltene und Netzhauterkrankungen, die sich in klinischen Phasen befinden, hat das Potenzial, die Art und Weise der Gesundheitsversorgung für Millionen von Menschen zu verändern.
- Die Produktparfunken der OPTIMA FillCell steigern die Menge an verfügbaren, potenziell lebensverändernden Therapien und amortisieren sich in kurzer Zeit
- Hohe Füllgenauigkeit, schnelle Formatwechsel und ein sehr schonender Behältnistransport
- Spezifische BSL2-Isolatorausführung mit Druckzonenkonzept

Eine FillCell für die **Mission lebensver- ändernder Genthera- pien von REGENXBIO**

Werden in Fill-and-Finish-Prozessen Arzneimittel verarbeitet, steht letztlich immer der Patient im Zentrum. Ein Projekt für REGENXBIO zeigt dies wie kaum ein zweites. Die Pipeline des Unternehmens, bestehend aus AAV-basierter, sich in klinischen Phasen befindenden Gentherapeutika, hat das Potenzial, das Leben von Patienten zu verändern. Im hauseigenen hochmodernen „Manufacturing Innovation Center“ betreibt REGENXBIO eine OPTIMA FillCell mit Isolator.

REGENXBIO ist ein äußerst innovatives Biotechnologieunternehmen. Auch unter den forschenden Zell- und Gentherapieunternehmen nimmt REGENXBIO eine Sonderstellung ein. Es zählt zu den wenigen weltweit, die über eine eigene cGMP-Fertigung verfügen. Im „REGENXBIO Manufacturing Innovation Center“ entstehen Batches bis zu 2.000 Liter. Diese Batches werden bald schon auch im Fill-and-Finish inhouse verarbeitet werden. Dabei kommt eine OPTIMA FillCell zum Einsatz, die auf die sehr wertvollen Zell- und Gentherapien zugeschnitten ist. Die Gentherapie des Unternehmens, die einer möglichen Zulassung durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) am nächsten ist, wurde zur Behandlung des Hunter-Syndroms (MPS II) entwickelt. Dieser seltene, aber tückische Gendefekt kann bei Jungen zu schweren Entwicklungsverzögerungen und kognitivem Abbau führen. Patienten mit dem Morbus Hunter-Syndrom weisen hohen Bedarf für eine Therapie auf, der bislang nicht gedeckt werden konnte. Die von REGENXBIO entwickelte Therapie ist die erste, welche die neuronale Manifestation dieser Krankheit adressiert, und bislang die einzige, welche dies

mit einer Einmalgabe potenziell erreichen wird. Weitere Therapien des Unternehmens, die gegen seltene oder Netzhaut-Erkrankungen wirken sollen, befinden sich aktuell in der klinischen Phase III.

Fill-and-Finish für wertvolle Arzneimittel

Das Herstellverfahren für Zell- und Gentherapien ist komplex und der Produktwert einer Einzeldosis entsprechend sehr hoch. Hoch-effiziente, integrierte Produktionskapazitäten sind entscheidend. Das Fill-and-Finish bei REGENXBIO zielt daher darauf ab, das Maximum an verabreichungsfähigem Arzneimittel zu generieren. Die Product-Saving-Features der OPTIMA FillCell werden dazu einen signifikanten Beitrag leisten. Strategisch hat REGENXBIO die Herstell- sowie die Fill-and-Finish-Kapazitäten im eigenen „Manufacturing Innovation Center“ integriert. Dieses befindet sich am Hauptsitz des Unternehmens und wurde mit dem Ziel errichtet, eine optimale Zusammenarbeit der Teams aus den Bereichen fachliche Forschung, klinische Phasen, Prozesse sowie Produktion zu ermöglichen, um so die Arzneimittelentwicklung weiter zu beschleunigen.

CZ-Vials bestehen aus Kunststoffmaterial. Die durchgängig schonende Verarbeitung im Fill-and-Finish ist Pflicht. →



← Unter dem Tray befinden sich die zuvor gedrehten Vials – jetzt mit nach oben ausgerichteter Mündung.



← Die OPTIMA FillCell dosiert einstellig. Bei Abweichungen vom Zielgewicht wird unmittelbar nachdosiert.



↑ Mit der hohen Füllgenauigkeit und den Product-Saving-Features von Optima wird die Produktmenge von sehr wertvollen Arzneimitteln maximal genutzt.



Die FillCell ist darauf ausgelegt, Handschuh-eingriffe zu minimieren.

Bei Bedarf formatflexibel

Optima hat die FillCell auf eine große Formatbandbreite ausgelegt, die Vials von 14 mm bis 40 mm Durchmesser abdeckt. Damit ist REGENXBIO bereits auf mögliche neue Anforderungen vorbereitet. Aktuell werden RTU-Vials des Typs Daikyo Crystal Zenith® von West (CZ-Vials) verarbeitet, die aus einem spezifischen Kunststoffmaterial hergestellt sind und Kriterien der „Advanced Therapies“ mit empfindlichen Molekülen erfüllen. Die FillCell ist darauf ausgelegt, Handschuh-eingriffe zu minimieren. Jegliche Bewegungen über offenen Behältnissen werden dabei vermieden, was zur pharmazeutischen Sicherheit und Prozesseffizienz beiträgt.

Sanftes Handling und Transport der Kunststoffvials

Der Bearbeitungsprozess beginnt mit der Bio-Dekontamination der äußersten Schutzfolie des Trays. Anlagenbediener hängen dafür bis zu fünf Trays in einen ausziehbaren Rahmen einer Materialtransferschleuse (MTC) ein. Diese MTC ist mit eigenem Isolator für eine separate Bio-Dekontamination ausgestattet.

Im Füll- und Verschleißteil entfernt ein Operator über Handschuh-eingriffe zunächst die beiden äußeren Folienbeutel eines Trays. Eine auf den Vials aufliegende Schutzfolie wird flächig angesaugt und ohne Eingriffe über offenen Behältnissen entfernt. Im Tray sind die Vials auf dem Kopf stehend positioniert und müssen nun in Verarbeitungsposition, also mit der Mündung nach oben, angeordnet werden. Die Vials werden dazu im Tray fixiert und können über einen Tisch mit horizontaler Achse gedreht werden. Ein schwenkbarer Arm entfernt jetzt das auf den Vials aufliegende Tray. Die empfindlichen Kunststoffvials werden über einen Vibrationstisch besonders schonend zur Übergabe ins nächste Segment transportiert. Hier übernimmt ein Roboter die Vials vom Vibrationstisch und übergibt diese in den Rechentransporteur. Im Rahmen der 100 %-Inprozesskontrolle wird vor dem Dosieren zunächst das Taragewicht jedes einzelnen Vials ermittelt. Es folgt das einstellige Dosieren des Arzneimittels mittels einer Peristaltikpumpe. Nun wird das Bruttogewicht des befüllten Vials auf einer zweiten Wägezelle gemessen und anschließend der Stopfen ins Vial gesetzt. An der nachfolgenden Station werden Bördelkappen aufgesetzt und diese gebördelt. Über den Bearbeitungsprozess sind sämtliche Product-Saving-Features von Optima aktiv.



Die maximale Menge an nutzbarem Arzneimittel generieren.

Technik für das Messen und das Monitoring

Die OPTIMA FillCell misst und kontrolliert kontinuierlich alle relevanten Verarbeitungsfunktionen und korrigiert bei Bedarf sofort: Wird beim Dosieren eine Unterfüllung festgestellt, stoppt die Anlage, woraufhin die Dosiernadel zur Bruttowaage fährt und bis zum Erreichen des Gesamtgewichts nachdosiert wird. Gleiches gilt für das Stopfensetzen und das Bördeln. Kann ein Stopfen im ersten Anlauf nicht ins Vial gesetzt werden, wird der reguläre Modus unterbrochen und die Stopfensetzstation wiederholt den Vorgang. Noch vor dem Bördeln findet zusätzlich eine Kappenrundheitskontrolle statt. Wird von einer Kamera in der Zuführung eine deformierte Kappe erkannt, wird diese unmittelbar entfernt. Außerdem kann auch das Aufsetzen der Bördelkappe bei Bedarf wiederholt durchgeführt werden. Mit diesen besonderen Optima-Features geht kein Vial verloren.

Um die maximale Menge an nutzbarem Arzneimittel zu generieren, verfügt die Anlage zudem über einen Wiegedosiermodus zu Beginn und am Ende einer Charge. Beim Anfahren der Anlage werden die Vials auf der Wägezelle immer bis zum Erreichen des Zielgewichts befüllt, solange, bis sich das System eingespielt hat. Gegen Ende eines Batches sorgt dieselbe Funktion dafür, dass der Betreiber bis zum letzten Produkttropfen produzieren kann und der Produktionsprozess nicht frühzeitig gestoppt werden muss. Dieser Re-dosing-on-Request-Modus (RoR) verhindert Unterfüllungen und damit das unnötige Ausschleusen von Vials mit Produkt. Alle fertig verarbeiteten, gut geprüften Vials werden vollautomatisch in das Magazin geschoben.

Die Anlage wurde für das Biosafety Level 2 konzipiert und realisiert. Druckkaskaden sind dabei ein zentrales Element, die innerhalb der Anlage sowie in Abstimmung auf den Raumdruck Schutzmechanismen bewirken. Einerseits, um damit die Anlagenbediener zu schützen, indem Wirkstoffpartikel, meist aus Aerosolen, innerhalb der Anlage gezielt abgeleitet werden. Gleichzeitig wird das Eindringen von Partikeln von außerhalb in die Anlage mittels Druckdifferenzen verhindert und damit die Arzneimittelintegrität gesichert.

Partnerschaft

Neben den Produktparfunktionen nennt REGENXBIO weitere Gründe, die in der Summe den Ausschlag für das Optima-Angebot gaben. Dazu zählen die hohe Füllgenauigkeit der OPTIMA FillCell genauso wie der besonders schonende Transport der Vials.

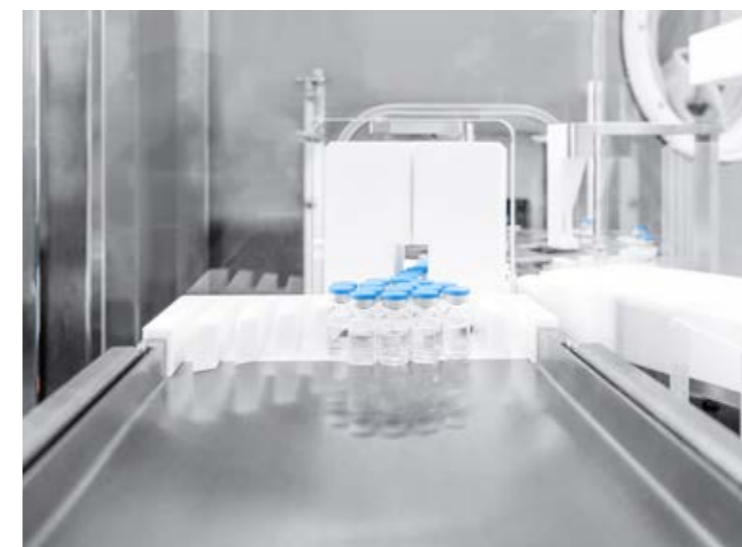
Genannt werden auch die geringe Zahl an Formateilen in der Anlage, die zudem werkzeuglos wechselbar sind, um künftig verschiedenen CZ-Formate oder andere Vials verarbeiten zu können. Ein weiterer technischer Aspekt sei, dass die OPTIMA FillCell Füll- und Verschleißmaschine und ihr Isolator mit einem gemeinsamen HMI und einem übergreifenden SCADA-System ausgestattet sind. REGENXBIO profitiert damit von einer insgesamt vereinfachten Bedienung und dem sicheren Betrieb der Anlage. Dazu trage auch der 360°-Einblick in die Anlage bei, die während des Betriebs gegeben ist, sowie die gute Einsehbarkeit von den GMP-Korridoren aus. Aus organisatorischer Sicht wurde hervorgehoben, dass bei Optima ein zentraler Ansprechpartner für REGENXBIO und das gesamte Projektmanagement zuständig ist, was die Abwicklung vereinfache. Auch der starke Support direkt aus den USA sei entscheidungsrelevant gewesen.

Die nächsten Schritte bis zum kommerziellen Einsatz

Für die angestrebte FDA-Zulassung der Gentherapie gegen das Morbus-Hunter-Syndrom wird REGENXBIO ein Pre-License-Inspection-Verfahren (PLI) durchlaufen. Von diesem Inspektionsverfahren werden weitere Therapien aus der Pipeline des Unternehmens profitieren können, sobald diese den Status der Biologics License Application (BLA) erreichen werden. Tausende Patienten wurden zudem bereits mit zugelassenen oder sich noch in klinischen Phasen befindenden Gentherapien behandelt, die auf der NAV®-Plattform von REGENXBIO für AAV-Vektoren aufbauen. Auch die Gentherapie-Produktkandidaten von REGENXBIO nutzen die viralen Vektoren dieser firmeneigenen Plattform für die Genübertragung. ☺



↑ Die Verschlüsse werden final geprüft.



↑ Die fertig verarbeiteten Behältnisse verlassen die OPTIMA FillCell.



↑ Die fertig verarbeiteten Vials werden magaziniert.

FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- Turnkey: zwei vollautomatisierte Linien in identischer Ausführung für die Spritzenverarbeitung unter Isolator
- Hohe Ausbringung (20.000/h) bei zugleich geringem Flächenbedarf
- Statistische Inprozesskontrolle für die Qualitätskontrolle sowie Anfahr- und Leerfahrmodus zur Maximierung der Produktausbeute
- Integrierte Inspektionsmaschine OPTIMA SIRM für die Position des Spritzenstopfens
- Optional können Karpulen (mit Formatsätzen) und Vials (mit Formatsätzen und zusätzlichem Capper) verarbeitet werden
- Annex-1-konform: Nestschleusestation optimiert und PUPSIT Filterintegritätstests integriert

CDMO Kindeva

Zweimal **kompakt** und **leistungsstark** für Fertigspritzen

Mit zwei neuen, identischen Anlagen geht Kindeva auf den ersten Blick einen ungewöhnlichen Weg im CDMO-Business. Denn diese sind zunächst ausschließlich auf die Spritzenverarbeitung ausgelegt. Doch die Fill-and-Finish-Linien unter Isolator überzeugen durch hohe Leistung bei kleiner Grundfläche. Und bei Bedarf bietet auch der hier eingesetzte Maschinentyp weitere Verarbeitungsoptionen.

Finale Checks:
Projektingenieur während
des integrierten FATs an
der OPTIMA SV125.
→



Bei besonders kleiner Grundfläche
können bis zu zehn Füllstellen in
der Anlage integriert werden.

Am jüngsten US-Standort Bridgeton (Missouri, USA) erbringt Kindeva ausschließlich CDMO-Leistungen. Hier hat sich das Unternehmen für zwei Füll- und Verschleißlinien des Typs OPTIMA SV125 für das Abfüllen von Fertigspritzen entschieden. Die komplett identischen Linien werden ergänzt von je einer Spritzeninspektionsmaschine OPTIMA SIRM. Verarbeitet werden zunächst ausschließlich Fertigspritzen. Für eine CDMO wirkt diese Spezialisierung auf den ersten Blick eher ungewöhnlich. Doch insbesondere bei Fertigspritzen besteht derzeit Bedarf an zusätzlichen Verarbeitungskapazitäten, was – das darf vermutet werden – sich nicht zuletzt mit der großen Nachfrage nach Abnehmspritzen begründen lässt. Bei sich ändernden Märkten wäre Kindeva dennoch vorbereitet, den Verarbeitungsfokus zu erweitern.

Alle Behältnistypen sind (später) möglich

„Mit dem Maschinentyp OPTIMA SV125 hat Kindeva immer die Option, über entsprechende Formatsätze die Verarbeitung von RTU-Karpulen durchzuführen“, sagt Jeremy Sandnas. Der Sales Manager der Optima US-Tochtergesellschaft begleitet dieses Projekt von Greenbay (Wisconsin, USA) aus. Sollte Kindeva später zusätzlich Vials verarbeiten wollen, ließe sich nachträglich eine Bördelmaschine in einer oder in beiden Linien ergänzen.



Dann könnte Kindeva zudem einen Gefriertrocknungsprozess ins Portfolio aufnehmen, was bereits angefragt wurde. Dafür wäre von der OPTIMA SV125 aus eine Verbindung zu einer OPTIMA RALUT Beladeeinheit für einen Gefriertrockner herzustellen und nach der Gefriertrocknung, für das finale Verschließen der Vials, ein Weitertransport zur Bördelmaschine. Diese Optionen, in Hinblick auf weitere Behältnistypen und einen integrierbaren Gefriertrocknungsprozess, dienen in jedem Fall der Investitionsabsicherung.

Kompakt und leistungsstark

Bei der Entscheidung für die OPTIMA SV125 standen mehr noch deren kompakte Abmessungen im Vordergrund, berichtet Sandnas. Trotz besonders kleiner Grundfläche können bis zu zehn Füllstellen in eine OPTIMA SV125 integriert werden. Geringer Platzbedarf, hohe Leistung – das hat Kindeva überzeugt. Beide Linien wurden in zehnstelliger Konfiguration geordert. Damit erreicht die Füll- und Verschleißmaschine eine maximale Ausbringung von bis zu 20.000 Fertigspritzen pro Stunde.

Auch der Turnkey-Faktor sei ein wesentlicher Grund gewesen, warum sich Kindeva für Optima entschieden habe. Beide Anlagen sind mit Isolatoren aufgebaut. Im Rahmen der Turnkeyleistungen wurden Simulationen für den Laminar Flow durchgeführt, wofür Isolator und Füll- und Verschleißmaschine im Zusammenspiel betrachtet werden. Auf diese Weise lässt sich der Laminar Flow für größtmögliche Effizienz gemäß den GMP-Anforderungen optimieren. Mittels Simulationen erkennen die Optima-Konstrukteure zudem die First-Air-Eigenschaften der Anlage und gestalten diese gemäß Annex 1 des EU-GMP-Leitfadens. Die Ergebnisse werden digital dokumentiert und können in eine Contamination Control Strategy (CCS) des Kunden einfließen.

Inklusive Simulationen und Vorab-Zyklusentwicklung

Mit Hilfe von Simulationen hat Optima zudem die Positionen und die Ausrichtung der Einspritzdüsen für das H₂O₂ definiert. Damit entstehen effiziente und sichere Dekontaminationszyklen. Späte, zeitaufwän-

dige Korrekturen nach der Installation beim Kunden werden verhindert. Die erste Zyklusentwicklung des Dekontaminationsprozesses fand inhouse bei Optima statt, also noch vor Auslieferung der ersten Anlage an den Kunden.

Da die beiden Anlagen deckungsgleich ausgeführt sind, ist der von Optima entwickelte Dekontaminationszyklus auf die zweite Anlage übertragbar. „Das lässt sich nahezu per ‚copy and paste‘ übernehmen“, bestätigt Sandnas. Auf Basis dieser bei Optima inhouse bestimmten Parameter wird der finale Dekontaminationszyklus nach der Anlageninstallation bei Kindeva vollends definiert und validiert, was dann in der Regel innerhalb kurzer Zeit geschieht.

Neu für Annex 1

In Hinblick auf Annex 1 wurden in den Anlagen für Kindeva neue konstruktive Merkmale umgesetzt. Zunächst die Nestscheibe, die auf einen Debagger folgt: Hier hat Optima ein neues Modul eingeführt, das den Annex-1-Anforderungen entspricht.

Die Station weist damit First-Air-Eigenschaften, wie sie Annex 1 fordert, auf, da der Laminar Air Flow unidirektional immer zuerst auf die Behältnisse, nicht auf Anlagenteile oder -komponenten trifft. Auch die PUPSIT-Filtertests (Pre-use post sterilisation integrity tests) sind ein verpflichtendes Kriterium für die Annex-1-Konformität von Fill-and-Finish-Anlagen. Hier müssen Produktfiltersysteme noch vor Batchbeginn sowie nach Abschluss getestet werden, um deren Integrität abzusichern. Für diese Integritätstests sind im Regelwerk verschiedene Aspekte und Vorgehensweisen definiert. Hierfür hat Optima ein Testsystem entwickelt, das sich durch einen hohen Automatisierungsgrad auszeichnet und in diesem Projekt zum Einsatz kommt. Damit sind die Prozesse nicht nur zu den amerikanischen, sondern auch zu den EU-GMP-Regulativen konform. Kunden von Kindeva, die Arzneimittel global vermarkten, sind so auf der sicheren Seite.

Volle Kontrolle: Gewicht und Stopfenposition

Eine statistische Inprozesskontrolle ist Teil des Füllsystems. Kunden von Kindeva profitieren erstens von der Qualitätskontrolle, da pro Nest regelmäßig eine definierte Zahl an Spritzen je einzeln tara und brutto, also nach dem Dosieren, verwogen werden. „In der laufenden Produktion ist das oftmals ein Prozent der Objekte“, ergänzt Sandnas. Bei fehlgewichtigen Fertigspritzen wird, je nach Voreinstellung, das einzelne Objekt oder aber das gesamte Nest ausgeschleust. Zweitens können bei Bedarf in der Anfahrphase 100 Prozent der Füllgewichte geprüft werden, bis sich das System vollständig kalibriert hat. In der Leerfahrphase, am Ende eines Batches, kann im gleichen Modus die vorhandene Arzneimittelmenge vollständig in Fertigspritzen dosiert werden. Spritzen, die Unterfüllungen aufweisen, werden zuverlässig ausgeschleust.



Transport der Fertigspritzen aus dem Tub. ←

PUPSIT-Filtertests an der Anlage: Die installierten Produktfilter werden vor und nach einem Batch auf Unversehrtheit geprüft. →



Füllen und Stopfensetzen kombiniert in einem Modul. ↓



Auch das Stopfensetzen unter Vakuum ist mit an Bord. ↓



↑ Finale Station: Die Tubs werden mit einem Code bedruckt und dessen Vorhandensein geprüft.

Die Vorrichtung für die anschließende Kamera- kontrolle. →



Beide OPTIMA-SV125-Linien werden jeweils von einer Inspektionsmaschine OPTIMA SIRM ergänzt. Diesen ist jeweils ein Paternostersystem als Produktspeicher vorgeschaltet, um die Leistungskapazitäten der zeitaufwändigeren Spritzeninspektion und die höhere Leistung beim Füllen und Verschließen aufeinander abzustimmen. Bei der Inspektion wird insbesondere die Position des Stopfens in der Spritze geprüft. Die exakte Höhe ist eine wichtige Voraussetzung, damit Autoinjektorsysteme korrekt funktionieren. Hier wird eine Reihe Fertigspritzen aus einem Nest entnommen und in einer Vorrichtung von einer Kamera mit hoher Präzision überprüft. Fertigspritzen, die außerhalb der Toleranzen liegen, werden automatisch einzeln ausge-

schleust. Alle Tubs mit gut geprüften Spritzen erhalten an einer weiteren Station der Linie einen Aufdruck und verlassen final die Optima-Anlage.

Nummer Zwei ist auf dem Weg

Nachdem die erste Linie bereits bei Kindeva in Bridgeton eingetroffen war und installiert wurde, hat der iFAT für die zweite Linie bei Optima in Schwäbisch Hall Mitte Mai 2025 stattgefunden. Diese Linie traf Anfang August in den USA ein. Sie wurde von den Optima-Mitarbeitern nach einem Move-in-Konzept aufgebaut und anschließend qualifizierungsbereit installiert. ☺

FÜR SIE ENTSCHEIDEND

- CDMO ten23 health: Aktuell vier Optima-Anlagen decken ein breites Spektrum ab: Entwicklung, präklinische Phase, klinische und kommerzielle GMP-Produktion, sowohl Abfüllung als auch Lyophilisation – für Vials, Kartuschen und Spritzen und insbesondere auch für komplexe Arzneimittel wie zur subkutanen oder intravitrealen Anwendung
- Die Pilotanlage OPTIMA MultiUse LAB und der Pilotgefrieretrockner LYO-SCALE („Line 0“) dienen der präzisen Parameterentwicklung für die GMP-Produktion
- Die MultiUse LAB erschließt weitere umfangreiche CDMO-Dienstleistungen im Bereich von Packmittel- und Prozessimplementierungen sowie Stabilitätstests
- Die OPTIMA MultiUse LAB bildet präzise skaliert die Produktionsanlagen ab: Funktionen, Komponenten, Anlagensteuerung und physikalische Relationen
- Verschiedenste Einspareffekte: Zeit, Energie, Arzneimittel- und Materialeinsatz sowie Arbeitskosten, verbunden mit einer Erhöhung der Produktivität der Produktionsanlagen und der Entwicklungsanlage

CDMO ten23 health und die Power der Parameter- Übertragbarkeit

Nahtlos aus dem Entwicklungsbereich in die GMP-Sterilproduktion und Lyophilisation: Das erfordert ein ausgefeiltes Konzept mit exakt aufeinander abgestimmten Anlagen und die nötige Expertise. Dazu hat die CDMO ten23 health in MultiUse-Anlagen sowie einen Pilotgefrieretrockner LYO-SCALE von Optima investiert. Hightech-Funktionen und Sustainability sind weitere Merkmale dieses einzigartigen Gesamtprojekts.

←
Partikelarme, maximal
GMP-nahe Bedingungen
im Entwicklungsbereich
bei ten23 health.

Im Herzen des Wallis befindet sich der Sterilproduktions-Standort der CDMO ten23 health. Künftig werden hier in Visp insgesamt drei Linien von Optima arbeiten: Linie 1 ist eine einstellige MultiUse-Anlage und dort schon seit 2018 in Betrieb zur GMP-Herstellung für klinische und kommerzielle Produkte mit Vials, Kartuschen und Spritzen im RTU-Format. Im nächsten Schritt wird hier Linie 2 folgen, eine achtstellige MultiUse-Anlage, die wie die einstellige die drei Behältnistypen Fertigspritzen, Karpulen und Vials (RTU) verarbeiten kann. Linie 3 ist eine reine Viallinie, die mit zwei Gefriertrocknern inline verbunden sein wird. Diese wird ab 2026 das CDMO-Sterilproduktionsangebot bei ten23 health ergänzen. All diese Linien sind Isolatoren-basiert und Annex-1-konform. Am Standort in Visp befindet sich ebenfalls das Mikrobiologie-Qualitätskontrolllabor von ten23 health. Am Unternehmensstandort in Basel führt die CDMO ten23 health umfangreiche Dienstleistungen für die Arzneimittelentwicklung und -herstellung durch: Arzneimittelformulierungen werden entwickelt, Primärpackmittel getestet, Parameter für die Fill-and-Finish-

Prozesse definiert (vgl. dazu auch das Interview mit Dr. Susanne Jörg auf S. 64), die finale Qualitätskontrolle sowie Stabilitätsprüfungen durchgeführt. Eine Neuheit in der Branche ist dabei die Detailliertheit in der Parameterentwicklung für die Sterilabfüllung und Lyophilisation während der Prozessentwicklung von sterilen Arzneimitteln. Damit die Parameterentwicklung mit hoher Präzision gelingen kann, sind umfangreiche Voraussetzungen zu erfüllen – was schließlich zur vierten Anlage führt, die ten23 health mit Optima entwickelt hat, die jedoch am Standort Basel betrieben wird. Diese spezielle Pilotanlage – bei ten23 health „Line 0“ genannt – besteht aus einer OPTIMA MultiUse LAB sowie einem inline angeschlossenen Pilotgefriertrockner OPTIMA LYO-SCALE. Einzigartig ist, dass diese Pilotanlage eine skalierte, verkleinerte Version der großen Anlagen von ten23 health abbildet. Alle zentralen Funktionen – und das sind an MultiUse-Anlagen nicht wenige – sind somit im Pilotmaßstab für Entwicklungsstudien identisch vorhanden. Diese vierte Optima-Anlage wurde Anfang 2025 in Betrieb genommen.



→ Der Roboter nimmt Behältnisse für die Einzelverarbeitung auf: Die MultiUse LAB beherrscht Fertigspritzen, Karpulen und Vials.



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagmann

↑ Fill-and-Finish analog zur GMP-Produktion: Mit dem Kombidosiermodul hat ten23 health auch im Entwicklungsbereich die Wahl zwischen Rotations- und Peristaltikpumpen.



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagmann

↑ Verschließprozess für Vials: Genauso werden in der Pilotanlage MultiUse LAB Fertigspritzen und Karpulen verschlossen und dabei Toleranzen kontrolliert.



Mit der neuen Line 0 gewährleisten wir repräsentative Prozesse zu den GMP-Anlagen.



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagmann

→ Das Arbeitspensum im ten23-Entwicklungsbereich „Line 0“ umfasst Herstellungen für präklinische Studien, Arzneimittelformulierungen, Stabilitätsstudien, Referenzstandards sowie die Parameterentwicklung für die GMP-Produktionsanlagen.

Anforderungen an die Entwicklung im Pilotmaßstab

Die gemäß ISO 9001 betriebene Pilotanlage befindet sich in Räumlichkeiten, die mit Deckenlaminarflow ausgestattet sind. Die Anlage wird somit in einer Art Reinraum-Umgebung betrieben, die nicht gemäß der GMP-Regularien aufgebaut ist, sondern potenziell auftretenden Kontaminationen, die bei der Entwicklungsarbeit entstehen können, vermeiden soll. Daher weisen die OPTIMA MultiUse LAB und das halbautomatische Beladesystem des Gefriertrockners zur Decke hin abschließende Maschinenumhausungen auf. Um maximal realitätsnahe partikelarme Prozessbedingungen zu erzielen, hat ten23 health sogar Smoke Studies sowie Simulationen für die Pilotanlage bei Optima durchführen lassen. Damit kann die Line 0 auch für das Herstellen von präklinischem Studienmaterial, Material für Stabilitätsstudien oder analytischen Referenzmaterialien genauso wie für Studien zur Implementierung von

neuen Primärpackmitteln oder Stopfensetz-Prozessen dienen. Diese Pilotanlage ist im Vergleich zur GMP-Herstellung in Visp hochrepräsentativ – ein zentraler Unterschied zum sonst üblichen „Laborbetrieb“. „Ein zentraler Vorteil unserer Pilotanlage ist der Effizienzgewinn für unsere Kunden, indem wir frühzeitig und in kleinem Maßstab Prozesse entwickeln sowie repräsentatives Material zur Verfügung stellen können. Mit der neuen Line 0 gewährleisten wir repräsentative Prozesse zu den GMP-Anlagen“, betont Prof. Dr. Hanns-Christian Mahler, CEO von ten23 health. Gefriertrocknungsprozesse dauern bekanntermaßen viele Stunden bis hin zu Tagen, in denen die Produktionsgefriertrockner blockiert wären. Die in Laboren mögliche Rezeptentwicklung war bislang insofern limitiert, dass später meist umfangreiche Prozessanpassungen an den Produktionsgefriertrocknern notwendig waren. In der Rezeptentwicklung werden beispielsweise nicht nur die absoluten Werte für Temperatur und Vakuum

Von der Pilotanlage und dem Pilotgefrieretrockner direkt in die GMP-Produktion



↑ Pilotanlagen und GMP-Produktionsanlagen mit identischen Prozessoptionen. An den GMP-Anlagen gewinnt ten23 health viel Produktionszeit.

bestimmt, entscheidend sind auch Verlaufskurven, die arzneimittelspezifisch definiert werden müssen. Ein immenser Zeit- und Effizienzgewinn durch Pilotgefrieretrockner liegt damit klar auf der Hand, wenn sich die gewonnenen Werte mit hoher Präzision auf die Produktion übertragen lassen. Hinzu kommt eine hohe Einsparung von Energie, von teuren Arzneimitteln und von weiteren Materialien, welche die neue Pilotanlage erschließen wird.

abhängig von den Arzneimittleigenschaften entwickelt werden. Beispielsweise stellen scherempfindliche Wirkstoffe oder hochkonzentrierte und daher hochviskose Formulierungen erhebliche Anforderungen an die Dosiersysteme. Hohe Füllgenauigkeiten auch bei kleinen Füllmengen sind gefragt, jedoch häufig auch bestimmte Ausbringungsleistungen. Ein bekanntes Phänomen sind kleinste Luftbläschen, die nach dem Dosieren typischerweise im Bereich der Nadelspitze einer Fertigspritze bestehen. Auch die im Produkt vorhandenen kleinsten Luftpinschlüsse, die unmittelbar nach dem Verschließprozess nicht sichtbar sind, jedoch mit der Zeit gemeinsam eine sichtbare kleine Blase bilden können, gilt es zu verhindern. Dem wirken Vakuumprozesse entgegen.

Das leitet über in den Bereich der Stabilitätsstudien. Ob ein Arzneimittel über längere Zeit haltbar ist, ob es seine Qualität im Sinne der Wirksamkeit, Sicherheit und Produktqualität, inklusive der Sterilität beibehält, ist im Vorfeld während der Entwicklung zu prüfen. Arzneimittelformulierungen, also die Zusammensetzung aus Wirk- und Hilfsstoffen, werden meist noch in den präklinischen Phasen entwickelt. In diesem Zusammenhang sind Füll- und Verschließprozesse unter „non-GMP“ erforderlich. Denn auch die Packmittel und -materialien müssen mit der Formulierung „harmonieren“:

Prof. Dr. Mahler: „Studien und Tests an unseren Produktionsanlagen würden diese nicht nur über die reine Produktionszeit blockieren. Auch die Vor- und Nachbereitung nimmt viel Zeit in Anspruch. Mit unserer Pilotgesamtanlage schaffen wir diese Einschränkungen aus der Welt.“ Mahler weiter: „Die direkte, schnelle Zugänglichkeit der Pilotanlage ist ein weiterer Vorteil.“

Vielfältige Vorteile detaillierter Parameter

Das vermeintlich einfachere Dosieren und Verschließen ist nicht selten ein ähnlich komplexer Vorgang wie die Gefrieretrocknung. Parameter müssen auch hier

Der zentrale Roboter transportiert die Vials durch den Prozess der Entwicklungsanlage (Line 0). Hier wird das Beladesystem des Labor-Gefrieretrockners bestückt.



Die direkte, schnelle Zugänglichkeit der Pilotanlage ist ein weiterer Vorteil.

← Bis ins Detail „repräsentativ“ sind die Entwicklungsanlagen gestaltet – beispielsweise die Wärmeübertragungskoeffizienten der Aufstellflächen. Parameter erhalten hierdurch das Prädikat „skalierbar“.

Sie können maßgeblich Einfluss auf die Stabilität nehmen. Nur die Kombination der gewählten Primärpackmittel, Formulierungen und Herstellungsverfahren gewährleistet die Stabilität, Qualität, Dichtigkeit und Arzneimittelintegrität dauerhaft. Hierfür können auf der Pilotanlage frühe, repräsentative Batches für Stabilitätsstudien hergestellt werden, um wichtige Long-term-Stabilitätsdaten zu generieren.

Identische Prozesse und Funktionen

Umfangreiche Entwicklungsleistungen im non-GMP-Herstellbereich der Line 0, gepaart mit Erfahrung und umfassendem Know-how, schaffen also die Basis für Füll-, Verschließ- sowie Gefrieretrocknungsprozesse in der GMP-Produktion. Die OPTIMA MultiUse LAB und der OPTIMA LYO-SCALE Pilotgefrieretrockner bringen dafür die besten Voraussetzungen mit. Ihre zentralen Funktionen sind exakt auf die Produktionsanlagen abgestimmt und stimmen mit diesen überein. Doch welche Funktionen sind das nun genau?

Um Füll- und Verschließprozesse auch für komplexe Arzneimittel bestmöglich „austarieren“ zu können, wurde ein ganzes Arsenal an Optionen auch in der Pilotanlage installiert. Darunter ein Kombi-Füllmodul, das Peristaltik- und Rotationskolbenpumpen in sich vereint. Besondere Anforderungen wie sehr schonendes Füllen oder auch das 100 %-Luftblasen-freie Verschließen sind damit im non-GMP Herstellbereich sowie im kommerziellen GMP-Fill-and-Finish bei ten23 health realisierbar.



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagmann

Durchgängig identische Komponenten sowie identische Software in der Pilotanlage und der GMP-Produktion ergeben hochrepräsentative Entwicklungsprozesse.



In allen MultiUse- sowie der Vial-Anlage sind Product-Saving-Funktionen installiert. Zunächst das Redosing-on-Request (ROR). Bei einer Unterfüllung wird in das betreffende Behältnis bis zum Erreichen des Zielgewichts nachdosiert. Dieses Wiegedosier-Prinzip wird auch beim Anfahren und beim Leerfahren der Anlage verwendet, um das typische Ausschleusen von untergewichtigen Behältnissen zu verhindern: Zu Beginn, wenn sich das System zunächst noch selbst verifizieren muss, respektive am Ende eines Batches, wenn das Produkt zur Neige geht und alternativ früh gestoppt werden müsste. Im Rahmen der 100 %-Inprozesskontrolle (IPC) werden neben dem Füllprozess auch das Stopfensetzen sowie das Aufsetzen der Bördelkappen bei hoher Leistung inline geprüft und bei Bedarf einzeln wiederholt. Dazu verlässt die Anlage kurzzeitig ihren regulären Bearbeitungsmodus und geht an der entsprechenden Position in die Einzelverarbeitung über. Auch diese Funktionen sind identisch auf den Anlagen vorhanden.

Identische Komponenten und Proportionen

Identische Funktionen sind das eine. Für die bestmögliche Übertragbarkeit von Prozessparametern aus dem Entwicklungsbereich in die Produktion müssen darüber hinaus weitere Voraussetzungen gegeben sein, erklärt Rainer Göller, Team Leader Project Engineering bei Optima: „In unserer Laboranlage sind die gleichen Bauteile wie Sensoren, die gleichen Pumpentypen, die gleiche Software wie in den Produktionsanlagen integriert. Damit wird eine identische Ansteuerung der Aktoren erreicht und es finden physikalisch identische Bewegungen statt“. Jochen Brotz, Director Sales US bei Optima, ergänzt: „Auf diese Weise lassen sich die Parameter aus dem Labor in die Produktion mit hoher Präzision übertragen, von identischer Station zu identischer Station sozusagen.“



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagmann

→ Bereits im Entwicklungsbereich verhindern die Product-Saving Funktionen unnötige Ausschleusungen.

Dieselben Anforderungen gelten gleichermaßen für Gefriertrockner, noch ergänzt um eine weitere: das Prinzip einer „geometrischen Verhältnismäßigkeit“. Damit ist gemeint, dass physikalisch beeinflussende Dimensionen von Entwicklungs- und GMP-Produktionsgefriertrocknern in Relation zueinander identisch sind. Konkret zeigt sich dies beispielsweise bei der Auslegung der jeweiligen Stellplattenstärken. Oder auch bei den Ventilgrößen, die zwischen den Trocknungskammern und Kondensatoren installiert sind, sowie bei der Relation der Stellflächen zu den jeweiligen Kaltflächengrößen der Kondensatoren. Stimmen diese Maße (und weitere Faktoren) im Verhältnis zueinander überein, sind beispielsweise entsprechend skalierbare Wärmeübertragungskoeffizienten von Stahl zum Glasbehältnis oder skalierbare Dampfstromströme erreichbar. Pilot- zu Produktionsanlagen sind also in ihren geometrischen bzw. physikalischen Relationen nahezu identisch ausgeführt. Das gesamte Gefriertrockner-Portfolio von Optima ist gemäß diesen geometrischen bzw. physikalischen Relationen aufgebaut. Darüber hinaus wird ten23 health die Herstellprozesse auf der Pilotanlage und allen GMP-Anlagen mit repräsentativen und vergleichbaren Materialien, wie Single-use Compounding und Holding Vessel, Filtration und Abfüll-Manifolds ausstatten, um Aspekte wie Materialkompatibilität, Extractables und Leachables etc. abdecken zu können.

Weitere Besonderheiten dieses Projekts

Blicken wir auf die achtstellige MultiUse-Anlage, die im nächsten Schritt bei ten23 health in Visp installiert wird und einzigartige Features aufweist. Dazu zählt beispielsweise das Wiederverwenden von Tubs und Trays, in welchen die Primärpackmittel zunächst eingeschleust werden. In diese Tubs und Trays werden nach dem Bearbeitungsprozess die nun befüllten und verschlossenen Primärbehältnisse erneut eingesetzt. Hierzu werden die Kunststofftubs und -trays nach dem Denesten aus dem Isolator geschleust und an das Anlagenende der MultiUse transportiert, anstatt sie zu entsorgen. Unnötige Autoklavier- und Dekontaminationsvorgänge für Edelstahltrays werden damit eingespart, was den Einsatz von Zeit, Chemie und Energie reduziert. Für den Sustainability-Vorreiter ten23 health sind dies Eigenschaften, welche die Gesamtidee des Unternehmens stützen.

Eine weitere Besonderheit ist der schonende Bearbeitungsprozess in der MultiUse-Anlage ohne jeglichen Glas-zu-Glas-Kontakt der Behältnisse – was explizit auch den Bördelprozess für das Verschließen der Vials beinhaltet. Zudem gleicht die Anlage potenzielle Leerstellen in Trays aus: Am Ende der Linie arbeitet ein Ovalläufer mit „Movern“. Dieses System bietet dem Roboter nur mit Behältnissen belegte Positionen zur Übernahme an. Diese gut geprüften Behältnisse setzt der Roboter in die Trays der Kunststofftubs ein. Das System gleicht dabei Leerstellen aus, die durch Ausschleusungen entstehen können.



courtesy of ten23 health AG/Alex Hagmann

Neben den 100 %-IPC-Funktionen, die zuvor erwähnt wurden, sind weitere Inprozesskontrollen vorhanden: Beispielsweise wird per Kamerakontrolle geprüft, in welcher Position sich die Stopfen in den Karpulen, Fertigspritzen und Vials während der Produktion genau befinden. Zusätzlich kontrollieren Kameras, ob die Bördelungen innerhalb der Toleranzen liegen. Und schließlich Highspeed-Kameras, welche die Kernprozesse in der Anlage kontinuierlich aufnehmen. Diese Aufnahmen werden in einem Ringspeicher vorübergehend gespeichert – es sei denn, ein Anlagenfehler findet statt. Dann werden diese Aufzeichnung sowie ein darauffolgender Zeitabschnitt dauerhaft dokumentiert. Vorteil dieses Systems: Finden Eingriffe statt, ist nachweisbar, dass diese GMP-gerecht ausgeführt wurden. Sollten jedoch Ausschleusungen notwendig sein, lässt sich anhand der Aufzeichnungen eingrenzen und dokumentieren, welche Behältnisse betroffen sind.

Formatwechsel und Annex-1-gerechte Funktionen

Formatwechsel werden insbesondere über einen servomotorisch verstellbaren Greifrechen erzielt. Der Haupttransporteur deckt sowohl unterschiedliche Behältnistypen als auch große Formatbandbreiten ab. Ergänzend hat Optima steckbare Formateile entwickelt, die beispielsweise pro Formateil mehrere Spritzenformate aufnehmen können und schnell wechselbar sind. Funktionen und Eigenschaften, die den Annex-1-Anforderungen gerecht werden, finden sich ebenfalls in der Anlage wieder. Erstmals wurde mit diesem Projekt ein mechanisches Materialtransportsystem eingeführt, das unmittelbar an einen RTP-Port in der Anlage anschließt. Ein schienengeführter Wagen nimmt hier Teile für das Maschinenrüsten oder auch Verbrauchsmaterialien auf. Innerhalb der Anlage wird der Wagen

Fertigspritzen, Karpulen und Vials auf der MultiUse LAB. Optionen wie ein dreistufiges Vakuum sorgen für spezifisch anpassbare Füll- und Verschließprozesse.



Die Vials erhalten einen Data-Matrix-Code auf die Aluminiumkappe aufgedruckt, der noch in der Anlage mit Kameras kontrolliert werden kann.



Ein zentraler Vorteil unserer Pilotanlage ist der Effizienzgewinn für unsere Kunden.

↑ Bedienkonzepte, Anlagensteuerungen und Komponenten gleichen sich im Entwicklungsbereich und in der GMP-Produktion.

über Handschuheingriffe ans Ziel bewegt. Dieses System ersetzt weitestgehend das Weiterreichen von Materialien von Handschuh zu Handschuh. Deutlich reduzierte Handschuheingriffe sowie das Vermeiden von kritischen Handschuheingriffen an produktberührenden Materialien sind zentrale Aspekte, die dieses System im Sinne des Annex 1 unterstützt. Ein weiterer Vorteil ist, dass damit der Transport schwererer Teile ergonomisch erleichtert wird. Diese MultiUse-Anlage erreicht eine Ausbringung von bis zu 13.000 Behältnissen/h.

Die Bulk-Vial-Produktion

Nur in Kurzform soll nun noch die sich, Stand Juni 2025, in Vorbereitung für den iFAT befindende, umfangreiche Vial-Anlage (Linie 3) mit Isolator und zwei Gefriertrocknern porträtiert werden. Auch hier handelt es sich um eine integrierte Anlage mit Isolatoren. Die Vials durchlaufen eine Waschmaschine und einen Sterilisiertunnel, gefolgt von der Füll- und Verschließ-

maschine mit vierstelligem Kombidosiersystem, das Peristaltik- und Rotationskolbenpumpen in sich vereint. Nach dem Setzen der Stopfen und Lyo-Stopfen sind zwei Optima Gefriertrockner über zwei Beladesysteme ansteuerbar. Und auch diese Anlage verfügt über eine 100 %-Inprozesskontrolle. Die modular aufgebaute Linie kann unabhängig bzw. während Gefriertrocknungsprozessen im reinen Füll- und Verschließmodus betrieben werden. Den Abschluss der Linie bildet eine Bördelmaschine. Die beiden Gefriertrockner verfügen über jeweils 12,5 m² Stellfläche. Die Füll- und Verschließlinie ist aktuell auf Behältnisgrößen von 2R bis 20R ausgelegt. Alle drei neuen Anlagen wurden an die vorhandenen Räumlichkeiten und allgemein an die spezifischen Kundenanforderungen von ten23 health umfassend angepasst. Beispielsweise wurde auch der Pilotgefriertrockner so konzipiert, dass er für den Transport „geteilt“ und mit dem vorhandenen Lastenaufzug im Gebäude ins dritte Stockwerk transportiert werden konnte. ☺

Interview

mit Dr. Susanne Jörg



Dr. Susanne Jörg ist seit 2021 Chief Customer Delivery Officer (COO) bei ten23 health. Zuvor war sie in leitenden Positionen bei bekannten Schweizer Pharmaunternehmen tätig. Sie verfügt über mehr als 15 Jahre Erfahrung für parenterale Darreichungsformen in der frühen und späten Entwicklungsphase sowie über den Lebenszyklus in den Bereichen Formulierungsentwicklung, Prozessentwicklung, Transfer und Validierung, sterile Herstellung sowie Zulassungsverfahren.

Von den Pilotanlagen MultiUse LAB und LYO-SCALE haben auch ten23 health-Kunden Vorteile. Wie genau werden Ihre Kunden von dieser Investition profitieren?

Mit unserer Pilotlinie für das Fill-and-Finish (Line 0), die mit einem Pilotgefrieretrockner kombiniert ist, können wir bereits in frühen Entwicklungsstadien aseptisch abgefüllte Arzneimittelchargen für unsere Kunden herstellen, sowohl flüssig als auch gefriergetrocknet. Diese „Line Zero“ ist sowohl vom Aufbau als auch vom Herstellprozess repräsentativ für spätere klinische oder kommerzielle GMP-Chargen. ten23 health bietet damit eine spannende neue Option für eine Vielzahl wichtiger Aufgaben an. Dazu zählt beispielsweise die Implementierung neuartiger Herstellprozesse oder Primärverpackungen. Das beinhaltet auch die Prozesscharakterisierung von Abfüll-, Stopfensetz- und Gefrier Trocknungsprozessen. Des Weiteren können damit aseptisch abgefüllte Chargen für Stabilitätsprüfungen, analytische Referenzstandards und prä-klinisches Studienmaterial hergestellt werden. Die Möglichkeit, repräsentative Chargen im Pilotmaßstab zu produzieren, ermöglicht es unseren Kunden wiederum, wertvolle Wirkstoffe sowie Kosten und Zeit im gesamten Projektzeitplan bis zur klinischen oder kommerziellen Markteinführung zu sparen. Da alle Produktionslinien auf Optima-Plattformen basieren und von ten23 health zusätzlich mit vergleichbaren Single-Use-Materialien, Inline-Filtern etc. ausgestattet werden, kann ein nahtloser Prozess-Scale-up, ein schlanker und robuster Prozesstransfer und damit eine zuverlässige Versorgung während des gesamten Lebenszyklus der Arzneimittel sichergestellt werden.

Mit einem Maschinenpark profiliert sich eine CDMO ein Stück weit am Markt. Wie würden Sie das Profil von ten23 health beschreiben?

Als CDMO fühlen wir uns dem Wohl der Patienten verpflichtet. Dafür entwickeln, produzieren und testen wir die sterilen Pharma- und Biotech-Produkte unserer Kunden. Unsere Einzigartigkeit liegt in unserer Expertise und unserem Wissen über sterile Darreichungsformen, insbesondere auch im Bereich „Biologics“. Damit unterstützen wir beispielsweise bei komplexen Darreichungsformen und Formulierungen. Dazu gehören hochkonzentrierte Formulierungen für die intravitreale oder subkutane Anwendung sowie die besonders präzise



courtesy of ten23 health AG/Alex Högmann

und luftblasenfreie Abfüllung von Spritzen und Karpulen. Unsere hervorragenden Dienstleistungen in der Arzneimittelentwicklung und unsere QC-Kapazitäten runden dieses Angebot ab. Was uns meiner Meinung nach einzigartig macht, ist unsere aseptische Abfüllung von kleinen bis zu kommerziellen Mengen, und das in einer breiten Palette von Primärverpackungskonfigurationen.

Welche technischen Eigenschaften schätzen Sie insbesondere an Ihrem Optima-Equipment?

Die einzigartige und speziell gebaute Pilotabfüllanlage Line 0 entstand in Zusammenarbeit zwischen ten23 health und Optima. Diese robotergestützte Pilotabfüllanlage befüllt gebrauchsfertige Ready-to-Use-Primärpackmittel (RTU), darunter Vials, Spritzen und Karpulen. In Kombination mit einem 1,1 m² großen Gefrieretrockner können auch gefriergetrocknete Arzneimittel hergestellt werden. Die neue Pilotanlage wird innerhalb unseres ISO 9001-zertifizierten Entwicklungsbereichs betrieben. Unsere Kunden profitieren so von optimierten und repräsentativen Prozessentwicklungsstudien sowie der zeit- und kosteneffizienten Herstellung von Arzneimittelchargen, die keine GMP-Zertifizierung erfordern. Dadurch entfallen die zusätzlichen Kosten und Einschränkungen, die mit der Durchführung solcher Aktivitäten in herkömmlichen GMP-Produktionsanlagen verbunden sind, sowie die Nachteile der Verwendung nicht repräsentativer Laborgeräte.

ten23 health ist ein Unternehmen, das Nachhaltigkeit und Umweltschutz als Leitsätze betont. Welche Meilensteine hat das Unternehmen hier bereits erreicht?

Bei ten23 health stellen wir die drei Verpflichtungen „Patients. People. Planet“ in den Mittelpunkt unserer Entscheidungen und unseres Handelns. Wir möchten mit ten23 health einen neuen Standard in der CDMO-Branche setzen und Geschäftsziele erfolgreich mit sozialer und ökologischer Verantwortung in Einklang bringen. Dazu integrieren wir Nachhaltigkeit sowohl in unsere alltäglichen Aktivitäten und streben gesamthaft danach, die Nachhaltigkeit in der Pharmaindustrie entlang der Wertschöpfungsketten zu verbessern. Maßnahmen wie die Installation von LED-Beleuchtung, Solarpanels an der Fassade unserer VIVA2-Facility, der Einsatz wassersparender Armaturen und die Förderung umfassender Recyclingprogramme bilden heute eine Basis. Zudem erforschen wir in Zusammenarbeit mit Elio unter Zuhilfenahme von KI den Einsatz biologisch abbaubarer Einwegartikel, um die Verwendung von Einwegplastik in der aseptischen Herstellung zu reduzieren. Im September 2024 erhielt ten23 health als erste CDMO für sterile Arzneimittel die B-Corp-Zertifizierung („B-Corp“). Diese prestigeträchtige Auszeichnung spiegelt die Einhaltung strenger Standards des Unternehmens in Bezug auf soziale und ökologische Leistungen, Verantwortlichkeiten und Transparenz wider. ☺



CDMO August Bio wählt **Leistung** und **Flexibilität**

i FÜR SIE ENTSCHIEDEND

- Ein Start-up wählt drei Optima-Anlagen: eine für Vials, eine für Karpulen und Fertigspritzen und eine für die Spritzenmontage
- Hochleistung bei zugleich hoher Füllgewichtsgenauigkeit sind im Fill-and-Finish zentral
- Sehr hohe Formatflexibilität für Vials und in der Spritzenmontage
- In der Spritzen- und Karpulenverarbeitung Wechsel des Füllsystems auf „Knopfdruck“ für unterschiedliche Produkteigenschaften
- Zahlreiche „Zusatzfaktoren“ wie z. B. innovative Service-Software gaben mit den Ausschlag in der Auftragsvergabe

Die strategische Ausrichtung einer CDMO basiert auf Markterfordernissen und Kundenbedürfnissen – die sich immer wieder ändern können. Daher ist Flexibilität im Fill-and-Finish auch für das Start-up August Bio ein so wichtiges Kriterium. Optima liefert drei Anlagen: Eine für das Verarbeiten von Fertigspritzen und Karpulen, eine für Vials und eine für das Montieren von Schutzkomponenten an Fertigspritzen. Flexibilität ist auf verschiedenste Weise gegeben.



↑ Die drei Optima-Anlagen bei August Bio werden mit einem übergeordneten SCADA-System verbunden sein.

Eines eint alle CDMOs, die sich für Fill-and-Finish-Equipment interessieren: Der Wunsch nach Flexibilität. Aber damit hören die Gemeinsamkeiten oftmals schon auf. Denn der Begriff „Flexibilität“ wird auch im Fill-and-Finish sehr unterschiedlich ausgelegt. Das Optima-Portfolio bietet die dazu passenden Anlagentypen und Optionen, woraus zumeist „maßgeschneiderte“ Konzepte für Kunden entstehen.

Auf den ersten Blick mag es ungewöhnlich erscheinen, dass sich August Bio für jeweils eine dedizierte Linie für Vials sowie eine dedizierte Linie für Fertigspritzen und Karpulen entschieden hat. Doch mit der hohen Maximalleistung eignen diese sich jeweils auch für sehr große Batches. Werden Spritzen verarbeitet, können diese im Anschluss auf einer Montagelinie für Sicherheitskomponenten vollautomatisch vervollständigt werden. Diese Komponenten sind für die Selbstmedikation notwendig oder werden zum Schutz von medizinischem Personal eingesetzt.

Verschiedene Füllsysteme integriert

Für das Verarbeiten von Fertigspritzen und Karpulen hat August Bio die OPTIMA H6-10 gewählt. Zunächst auf die gängigsten Spritzen- und Karpulenformate ausgelegt, kann diese jederzeit für Volumina von 0,5 bis 10 ml und die entsprechenden Gebinde ausgerüstet werden.

Eine weitere Besonderheit ist hier das in die Linie integrierte „Kombi-Füllmodul“. Dieses erschließt Flexibilität auch in Hinblick auf die unterschiedlichen Produkteigenschaften von flüssigen Arzneimitteln. Mit dem Kombi-Füllmodul sind ein zehnstelliges Peristaltik- und ein zehnstelliges Rotationskolbensystem in der Anlage vorhanden. Es ist platzsparend ausgestaltet und beim Wechsel vom einen auf das andere Füllsystem fallen nur wenige mechanische Umbauarbeiten an. Den Hauptteil erledigt die Anlage, nach der Rezeptauswahl am HMI, servomotorisch. Das erlaubt den unkomplizierten Wechsel zwischen Produkten mit beispielsweise „zäheren“ Viskositäten, Produkten mit schereempfindlichen Wirkstoffen oder Formulierungen und Produkten, bei denen sehr hohe Leistungsbereiche gefordert sind. Kunden von August Bio können sich damit auf eine qualitativ hochwertige Verarbeitung verlassen.

Die OPTIMA H6-10 befüllt die genesteten Fertigspritzen bzw. Karpulen Reihe für Reihe. Die maximale Ausbringung erreicht bis zu 36.000 Behältnisse pro Stunde (ohne IPC). Die Füllgenauigkeit wird inline mit einer so genannten statistischen-Inprozesskontrolle überwacht. Dafür wird pro Nest, abhängig vom gewählten Grad der Inprozesskontrolle, beispielsweise immer eine Reihe der noch leeren Behältnisse entnommen und das einzelne Taragewicht gemessen. Nach dem Füllvorgang prüft eine weitere Wägestation die Einzelfüllgewichte derselben Spritzen- oder Karpulenreihe.



↑ Auch die Spritzenmontagelinie mit Etikettierer ist formatflexibel aufgebaut.

Sollten Abweichungen auftreten, die außerhalb der engen Toleranzen liegen, kann das betreffende Behältnis in der inline integrierten Inspektionsmaschine OPTIMA SIRM einzeln oder aber das gesamte Nest am Ende des Prozesses ausgeschleust werden. Diese Inprozesskontrolle dient zudem dem Optimieren der Füllgenauigkeit: Sollte sich das Füllgewicht einer Dosierstelle in der Tendenz vom Zielgewicht entfernen, wird dies vom System als statistischer Trend erkannt. Das System wirkt diesem Trend entgegen und regelt sich entsprechend nach.

Zudem kann das Füllsystem in einem Anfahr- und in einem Leerfahrmodus betrieben werden. Zu Beginn eines Batches werden hier alle Behältnisse einzeln auf den Wägezellen bis zum exakten Erreichen des Zielgewichts befüllt. Am Ende des Batches wird mit diesem System produziert, ohne Unterfüllungen in Spritzen oder Karpulen zu riskieren. Die eingesetzte Produktmenge wird damit optimal genutzt.

Im erwähnten Inspektionsmodul OPTIMA SIRM wird insbesondere die Position des Stopfens in jeder Fertigspritze oder Karpule kontrolliert. Denn bei Systemen für die Selbstverabreichung ist diese Position jeweils entscheidend, damit Patienten auf eine sichere Anwendung vertrauen können. Die inspizierten Spritzen kann August Bio auf der Optima-Spritzenmontageanlage zu anwendungsbereiten Systemen komplettieren. Diese wird im Folgenden vorgestellt.



← Anwendungsbereit und mit Schutzkomponenten gesichert: Die Spritzenmontagelinie beinhaltet weitere Prozesskontrollen.



↑ Finale: Sicherheitskomponenten sind montiert, die Fertigspritzen etikettiert, bedruckt und automatisch in Trays magaziniert.

Vials: mehr Produkt pro Batch

Die dedizierte Linie für Vials enthält als Hauptkomponenten eine Füllmaschine OPTIMA VFVM18000 sowie eine Verschließmaschine OPTIMA VVM36000. Die Vials werden hier manuell entpackt, in einer Waschmaschine nass gereinigt und im Sterilisiertunnel sterilisiert. Von einer Ionisationseinheit wird die statische Aufladung jedes Vials beseitigt. Potenziell verfälschende Einflüsse werden damit beim sich anschließenden Tarawiegen ausgeschlossen, was zu konstant präzisen Füllgewichten führt. Dosierte wird zehnstellig mit einem platzsparenden und zugleich leistungsstarken Multi-Stack-Peristaltikpumpensystem. Beim Stopfen setzen werden die Vials bei Bedarf begast, daraufhin wird gebördelt und abschließend automatisch in Trays magaziniert.

Bis zu 24.000 Vials pro Stunde werden von dieser Linie verarbeitet. Dabei wird jedes einzelne Vial auf sein Füllgewicht überprüft. Diese „100 %-Inprozesskontrolle“ erkennt Unterfüllungen sofort und dient der Qualitätskontrolle.

Auch ein spezifischer Anfahrmodus nutzt die vorhandene Menge an Arzneimittel maximal: Bis das System sich selbst verifiziert hat, werden Vials direkt auf der Wägezelle bis zum Zielgewicht befüllt. Das sonst typische Ausschleusen von zunächst häufig noch fehlerhaften Vials entfällt. Ähnliches gilt für das Ende eines Batches: Wenn in dieser Phase wieder Vials direkt auf der Wäge-

zelle befüllt werden, kann risikolos bis zum letzten Produktropfen produziert werden. Das zuletzt befüllte, dann untergewichtige Vial wird zuverlässig erkannt und ausgeschleust. Somit wird in jeder Phase eines Batches hocheffizient produziert – Hochleistung und das maximale Ausnutzen der Arzneimittelmenge sind vereint. Flexibilität herrscht hier insbesondere auch bei den Formaten, die August Bio verarbeiten kann.

Vials ab dem Format bzw. der Größe 2R bis 100H sind vorgesehen. Sinnvollerweise sollten damit auch kurze Formatwechselzeiten einhergehen. Hierzu tragen beispielsweise pneumatische Verriegelungen an den Sortiertöpfen bei. Der größte Teil der Formateinstellungen werden übers HMI ausgelöst und in der Anlage automatisiert umgesetzt. Zwei bis drei Anlagenbediener erledigen einen Formatwechsel innerhalb von einer halben Stunde.

Für anwendungssichere Spritzen

Schließlich die Spritzenmontagelinie OPTIMA SH110, welche die dritte Anlage ist, die Optima für August Bio „in einem Paket“ realisiert: Die genesteten, befüllten Spritzen werden in der aus ihrem Nest per Pick-and-place entnommen und in die Einzelverarbeitung überführt. Im nächsten Schritt werden die Kolben aufgesetzt und eingedrückt. Daraufhin werden die Spritzen etikettiert und bedruckt. An weiteren Stationen folgt das mehrstufige

Montieren von Safety Devices und von Fingerflanschen. Nach Qualitäts- und Verarbeitungschecks nimmt ein Sechssachs-Roboter die gut geprüften Spritzen auf und setzt diese in Kunststofftrays ein. Die kompakte Maschine ist formatflexibel aufgebaut. Es können Durchmesser bis 30 mm und Spritzenhöhen bis 150 mm verarbeitet werden. Final werden alle drei Anlagen mit einem

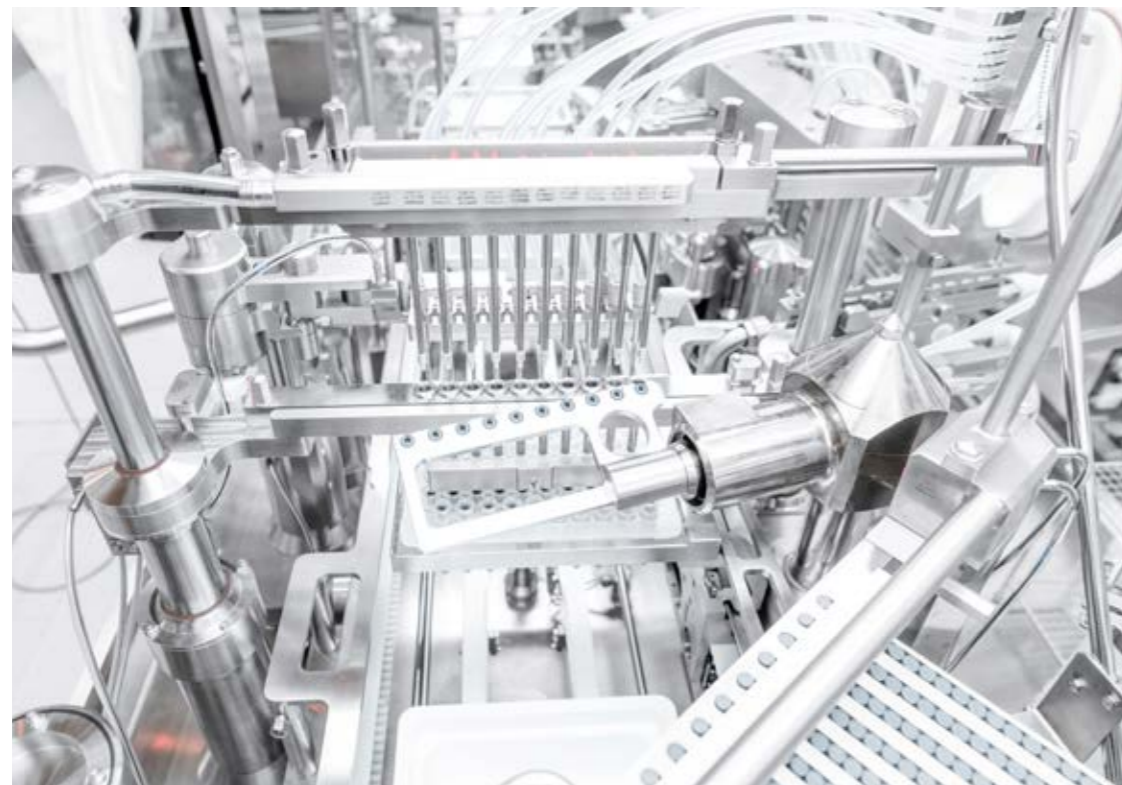
gemeinsamen, übergeordneten SCADA-System von Optima verbunden sein.

Die iFATs der beiden Fill-and-Finish-Anlagen konnte Optima bereits im Februar innerhalb von jeweils einer Woche abschließen. Diese beiden Anlagen, eine für Vials sowie eine für Spritzen und Karpulen,

waren Ende März gemeinsam bereit für den Versand in die USA. Noch vor dem Versand hatte Optima die Räumlichkeiten von August Bio in Nashville (Tennessee) besichtigt, um ein Move-in-Konzept zu erstellen. Eine Besonderheit in diesem Projekt: Das Betriebsgebäude wurde passend zu den drei (sowie möglichen weiteren) Anlagen konzipiert. Doch selbst unter diesen Idealbedingungen hilft die strukturierte Vorbereitung, um eine schnelle und reibungslose Installation vor Ort zu erreichen. Stand Juni 2025 war die Installation für beide Linien nahezu abgeschlossen, worauf die Inbetriebnahme beider Linien folgte. Diese wird aller Voraussicht nach bis Oktober/November 2025 fertiggestellt sein. Für die Spritzenmontagemaschine war der FAT auf Ende Juli 2025 terminiert.



Das Kombi-Füllmodul erschließt Flexibilität für unterschiedlichste Produkteigenschaften.



Die „statistische Inprozesskontrolle“ vereint Füllgenauigkeit, Qualitätskontrolle und hohe Leistung.



Nach dem Sterilisiertunnel werden die Vials in die Einzelverarbeitung überführt. Nächste Station: Deionisierung.



Die Anwesenheit der Bördelkappen wird geprüft.



Drei Optionen: Aktiver Gut- und Schlechtausschub sowie der optionale Weitertransport zur Magazinierung der Fertigspritzen.



Feedback von August Bio

August Bio hat sich vom Startup schnell zu einem anerkannten Marktführer in der CDMO-Branche entwickelt, der pharmazeutische Lösungen im großen Maßstab anbietet. Warum sich August Bio für die drei Anlagen von Optima entschieden hat, erklären Michael Scribner, Chief Operating Officer, und Jason Hartman, Vice President of Engineering and Facilities: Zunächst sei das Turnkey-Konzept von Optima bei der Investitionsentscheidung ein zentrales Argument gewesen – und dabei wiederum, dass die Anlagen noch inhouse beim iFAT umfassend getestet werden, so Jason Hartman. Damit sei eine sehr zielgerichtete und im Vergleich wesentlich kürzere Inbetriebnahme bei August Bio zu erwarten.

Auch sei es wichtig, von der pharmazeutischen Industrie als ein verlässlicher, qualitativ hochwertiger Partner wahrgenommen zu werden. Mit entsprechenden Partnern für die Fill-and-Finish-Hardware werde dies untermauert. „Wir überzeugen Kunden nicht nur durch unsere Strategie, sondern auch mit der Reputation von Optima als ein Unternehmen, dem in der Branche vertraut wird“, sagt Michael Scribner. Zudem werde Optima den bevorstehenden Weg von August Bio in allen Phasen partnerschaftlich und transparent begleiten, ist Hartman überzeugt.

Die Bedürfnisse von August Bio und auch die Bedürfnisse von Kunden sollen „End-to-End“, also umfassend, abgedeckt werden. Das heißt konkret auch, Flexibilität in petto zu haben, erstens für unterschiedliche Behältnistypen, zweitens unterschiedliche Füllsysteme für diverse Arzneimitteltypen vorzuhalten und drittens Leistungsdimensionen abzudecken, die jeglichen Batchgrößen gerecht werden. „Unsere Kunden sollen ihr Business mit uns skalieren können“, sagt Scribner. Und weiter: „Wir als CDMO müssen uns den sich ändernden Märkten schnell anpassen können.“ Zu weiteren Faktoren, warum sich August Bio für das Optima Angebot entschieden hat, ergänzt Hartman allgemein den Willen zur Innovation, der die Optima-Ingenieure auszeichne, sowie die Anlageneffizienz im Betrieb. Auch die Bedien-, die Wartungssoftware sowie die digitale Unterstützung beim Troubleshooting seien mit ausschlaggebend gewesen. Das Optima-Center-of-Excellence in North Carolina mit Schulungssupport und Ersatzteilversorgung befindet sich nur wenige Stunden entfernt vom August-Bio-Standort Nashville. „All diese Faktoren und Zusatznutzen geben uns die besten Voraussetzungen, um mit den drei Anlagen unser Business erfolgreich aufzubauen“, so das Fazit von Hartman. ☺

Highlights dieser Ausgabe

Turnkey im HPAPI-

Projekt: Ganzheitliche Beratung und vollintegrierte Lösungen liefern

S. 26



OPTIMA ProCell:

Automatisierte Herstellung von CAR-T-Zelltherapien

S. 8



OPTIMA FillCell bei REGENXBIO:
Abfülllösung für Gentherapien

S. 42



Lust auf mehr?

Besuchen Sie uns auf unserer Website.
Jetzt QR-Code scannen:



OPTIMA MultiUse LAB bei ten23 health:
Parameterskalierung bis zur Hochleistungslinie

S. 54



Globaler Turnkey-Service: Digitale Tools sorgen für maximale Serviceeffizienz

S. 20

Digitaler Zwilling:

Virtuelle Anlagenmodelle für mehr Effizienz und Planungssicherheit

S. 36