



// Fill & Finish von **komplexen Biologika** –
individualisierte Prozesse. ///



BAUSCH+STRÖBEL



BAUSCH+STRÖBEL



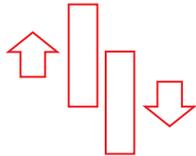
Fill & Finish von komplexen Biologika – individualisierte Prozesse

Fill & Finish ist mit Abstand der kritischste Schritt bei der Herstellung. Dieser entscheidende Schritt, bei dem das Produkt in die Primärverpackung abgefüllt wird, muss an die Produkteigenschaften, das Matrixmaterial und die Endverpackung angepasst werden. Kontaminationen müssen kontrolliert und für die korrekte Dosierung muss Sorge getragen werden. Biologika reagieren empfindlicher auf Umwelteinflüsse und Scherkräfte als Synthetics. Demnach werden die Anforderung an Dosiersysteme immer anspruchsvoller. Bausch+Ströbel erarbeitet gemeinsam mit Ihnen eine geeignete Fill & Finish-Lösung.

Biologika – die sanften Riesen in der Pharmaindustrie

Biologika, wie Antikörper-Wirkstoff-Konjugate oder Gentherapeutika, sind von Natur aus komplexe Moleküle. Ihre Basis – Proteine und/oder Nukleinsäuren – ist fein abgestimmt, sodass sie in unserem Körper stabil ist. Diese Moleküle der Umgebung auszusetzen, birgt mehrere Gefahren für ihre Integrität.¹ Während der Abfüllung befindet sich das Produkt in einem sehr empfindlichen Zustand. Sauerstoff- oder Wassermoleküle können mit biologischen Stoffen reagieren und falsche Temperaturen können den Abbau beschleunigen. Die Kraft, mit der das Produkt durch die Füllnadel gepumpt wird, erzeugt Scherspannungen auf die großen Moleküle. Diese und andere störende Faktoren müssen streng kontrolliert werden. Scherspannungen entstehen durch die Flüssigkeitsströmung und die Wechselwirkung von Molekülen an Grenzflächen. Die Höhe und Dauer der Scherraten hängt von den Geschwindigkeitsgradienten innerhalb jeder Lösung ab und variiert erheblich zwischen den einzelnen Herstellungsschritten. Die höchsten Scherkräfte treten während des Füllprozesses auf.² Diese Spannungen können zu einer Fragmentierung und/oder Aggregation des Produkts führen, die als Schaum sichtbar wird.

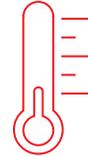
Wichtige Faktoren, welche während des Fill & Finish Prozesses berücksichtigt werden müssen:



Scherspannungen



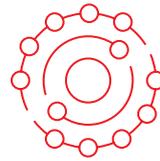
Sterilität



Temperatur



Luftfeuchtigkeit

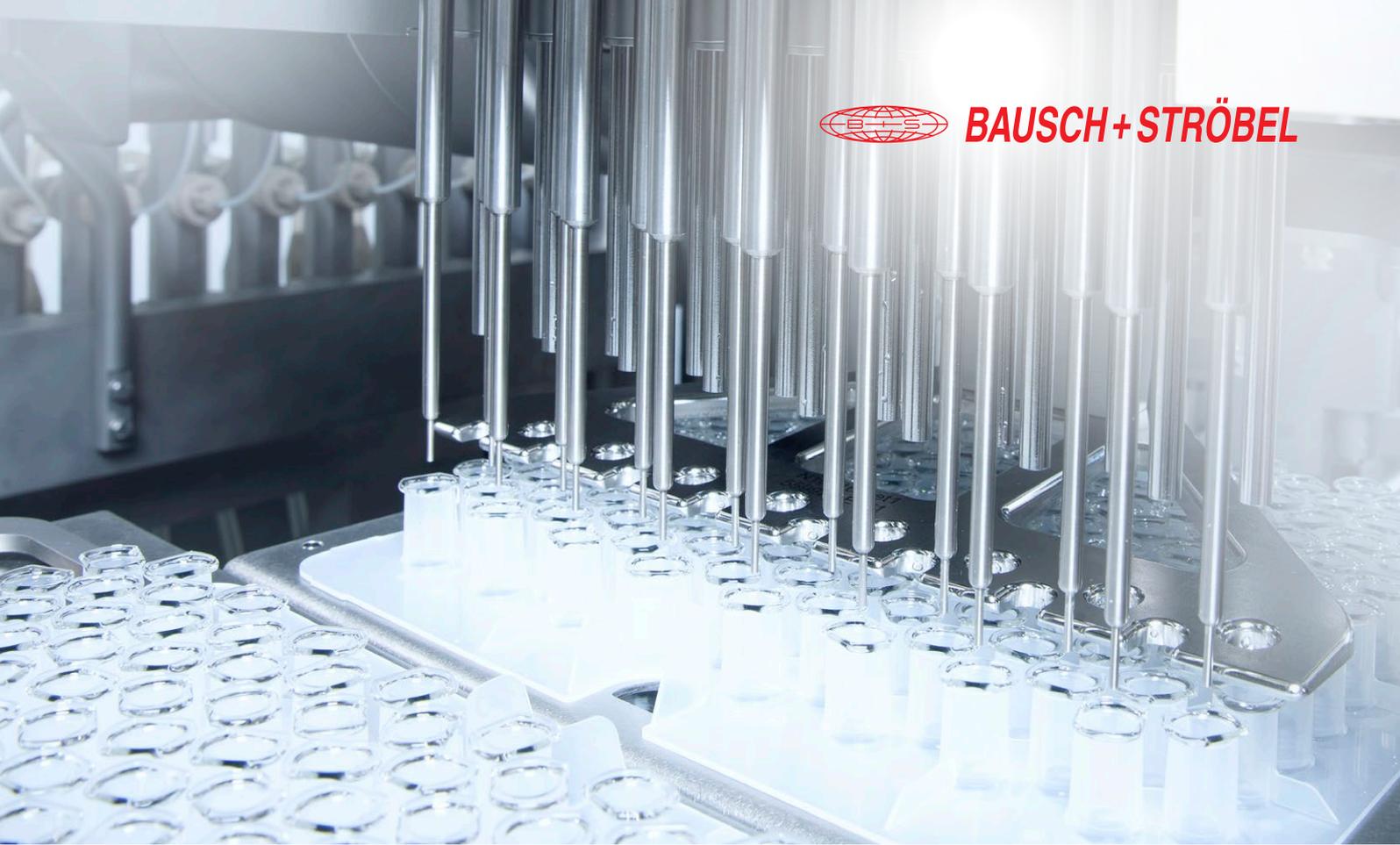


Oxidation /
Gas-Wechselwirkung

Die Wahl des optimalen Dosiersystems

Die Verarbeitung von biologischen Stoffen ist nicht nur anspruchsvoll, sondern erfordert auch Geschwindigkeit. Manche Biologika müssen in der Regel innerhalb von 2-3 Stunden verarbeitet werden, da sie eine Lagerung bei Raumtemperatur nicht vertragen. Die Pumpgeschwindigkeit einfach zu erhöhen, ist jedoch mit Komplikationen verbunden. Die Pumpen müssen sowohl schnell sein als auch schonend arbeiten, um die proteinbasierten Produkte vor Scherkräften zu schützen. Weitere kritische Faktoren sind die Viskosität und die Oberflächenspannung der Materialmatrix.³ Die üblicherweise verwendeten Dosiersysteme mit Drehkolbenpumpen sind normalerweise nicht die erste Wahl. Zeitdruck- und Wiegedosiersysteme verursachen weniger Scherkräfte und ermöglichen einen tottraumfreien Produktfluss. Ohne jeglichen Kontakt zwischen den mechanischen Geräten und dem Produkt sind diese Pumpen in vielen Fällen die bessere Wahl.





Barriersysteme

Fill & Finish-Stationen sind so konzipiert, dass jeglicher Kontakt zwischen Wirkstoff und der Umwelt vermieden wird. Das verringert die Möglichkeit einer Kontamination und schafft eine kontrollierte Atmosphäre für den Füllvorgang. Es gibt zwei verschiedene Reinraumtechnologien: das Restricted Airflow Barrier System (RABS) und Isolatoren.⁴ Beide Arten sind weit verbreitet, viele Unternehmen entscheiden sich jedoch für Isolatoren, mit stark steigendem Interesse an geschlossenen Systemen.

Vermeidung von Kontaminationen

Jede Kontamination von biopharmazeutischen Produkten wirkt sich nachteilig auf die Produktionskosten aus, da die komplette Charge vernichtet werden muss. Da immer mehr personalisierte Arzneimittel in kleinen Chargen hergestellt werden, kann eine Verzögerung aufgrund einer Verunreinigung zu Engpässen bei denjenigen führen, die auf das Medikament angewiesen sind. Bei der Kontamination kann es sich um lebensfähige, nicht-lebensfähige (partikulär) oder um eine Kreuzkontamination durch andere verarbeitete Produkte handeln. Deshalb muss der Reinigungsprozess korrekt an das Dosiersystem und die Primärverpackung sowie auf das Produkt angepasst werden. Die Zukunft von Fill & Finish ist mehr Flexibilität. Es kann notwendig sein, zwei verschiedene Medikamente in einem Containment-System mit kurzen Rüstzeiten zu dosieren. Andere Möglichkeiten sind Einweg-Dosiersysteme und/oder Ready-to-use-Primärpackmittel. Diese benötigen weniger Zeit für die Sterilisation und das Setup - müssen jedoch jedes Mal ausgetauscht werden.

Personalisierte Medikamente erfordern personalisierte Fülllösungen

Für hochwertige und hochwirksame Arzneimittel gibt es keine Einheitslösung. So wie jedes Medikament unterschiedliche Spezifikationen hat, muss auch der Fill & Finish-Prozess an die Anforderungen angepasst werden – immer unter Einhaltung der GMP-Richtlinien.

Pharma Service

Spätestens wenn ein Medikament die klinische Phase II erreicht, sollte über die Herstellung des Endprodukts gesprochen werden. Bausch+Ströbel bietet ein Serviceprogramm zur Optimierung Ihrer Arzneimittelproduktion an. Hierbei testen wir in Probeläufen die verschiedenen Abfüllmechanismen und diskutieren frühzeitig über die geeignete Verpackung. Gemeinsam finden wir die besten Abfülllösung für Ihr Produkt.

Referenzen:

März 2022

- ¹ Patro, SY, Freund, E, Chang, BS. Protein formulation and fill-finish operations. *Biotechnology Annual Review*. 2002;55–84. doi:10.1016/s1387-2656(02)08004-3
- ² Nesta D et al. *BioProcess International*. 2017;15(4) bioprocessintl.com
- ³ Palm T, et al. The Importance of the Concentration-Temperature-Viscosity Relationship for the Development of Biologics. *BioProcess Int*. 13(3) 2015: 32–34.
- ⁴ Denk, R. “Understanding the Impact of Annex 1 on Isolator Design,” *Pharmaceutical Technology*. 2020;44(11).





Noch Fragen? Reden Sie mit uns!

Wenn Sie weitere Informationen zu diesem Thema wünschen, können Sie uns gerne kontaktieren.