

// Mit **flexiblen Produktionssystemen**  
**kleine Chargen** sicher und effizient  
verarbeiten. ///



**BAUSCH+STRÖBEL**



**BAUSCH+STRÖBEL**



## Mit flexiblen Produktionssystemen kleine Chargen sicher und effizient verarbeiten

Wichtige Medikamente wie Impfstoffe oder Insulin sowohl sicher als auch preiswert und damit erschwinglich für eine möglichst große Anzahl an Patienten auf den Markt zu bringen, das waren die Herausforderungen der vergangenen Jahrzehnte für die Pharmaindustrie. Hersteller von Abfüll- und Verpackungsanlagen trugen ihren Teil dazu bei, indem sie Anlagen entwickelten, die einen immer höheren Automatisierungsgrad aufwiesen und mit denen sich zudem immer größere Stückzahlen bei immer besseren Kontrollmechanismen verarbeiten lassen.

Natürlich sind Hochleistungsanlagen, die 60 000 Spritzen pro Stunde füllen und verschließen können, nach wie vor gefragt am Markt, doch die aktuellen Herausforderungen an Medikamentenhersteller und Anlagenbauer für die Zukunft sehen anders aus: Nun geht es darum, hochwertige Medikamente, die nur in kleinen Stückzahlen hergestellt werden und speziell auf kleine Patientengruppen – oder gar nur einen einzelnen Patienten – zugeschnitten sind, ebenfalls so zu produzieren, dass sie sowohl sicher als auch so günstig herzustellen sind, dass von deren Nutzen künftig ebenfalls so viel wie möglich Menschen profitieren können. Auch hier zählt eine hohe Ausbringung – doch gilt dies in diesem Fall nicht mehr auf die Stückzahl bezogen, sondern auf die Zahl der nacheinander verarbeiteten Chargen. Gefragt sind hier hochflexible Anlagen, die sich schnell an wechselnde Bedürfnisse der pharmazeutischen Hersteller anpassen lassen.

## Biotechnologisch hergestellte Medikamente stehen im Fokus

Es sind vor allem biotechnologisch hergestellte Medikamente, für deren Herstellung es ganz andere Rahmenbedingungen bedarf. Dies bilden auch neue gesetzliche Regelungen ab. Die strengen Anforderungen insbesondere zur Sterilherstellung werden im Annex 1 der europäischen Leitlinien zur Guten Herstellpraxis geregelt. Die zunehmende Bedeutung sogenannter Biologika zeigt sich auch in der erneuten Revision des Annex 1 um dem vermehrten Produktionsaufkommen und den extremen Qualitätsanforderungen international gerecht zu werden.[1]

Biotechnologie bezeichnete ursprünglich die Summe aller Verfahren, mit denen Produkte aus Rohstoffen unter Zuhilfenahme von Mikroorganismen erzeugt werden. Die moderne Biotechnologie verwendet heute auch tierische oder pflanzliche Zellkulturen, deren Erbmateriale mit Hilfe der Gentechnik so verändert wurde, dass humane Proteine z. B. Humaninsulin erzeugt werden können. [2] Mit Zunahme der am Markt zugelassenen Produkte werden die Biosimilars (Nachfolger von Original-Biologika nach Ablauf des Patentschutzes) für weiteres Wachstum in diesem Bereich sorgen.

Von den 45 im Jahr 2017 in der EU neu zugelassenen Medikamenten waren bereits 23 Biopharmazeutika, davon 10 Biosimilars. Zehn Jahre zuvor waren von 40 zugelassenen Medikamenten 10 biotechnologisch hergestelt, darunter 2 Biosimilars. Der Anteil der Biopharmazeutika hat sich danach binnen eines Jahrzehnts bei den Neuzulassungen prozentual verdoppelt. [3]

In der Forschung ist darüber hinaus ein klarer Trend zu individualisierten Produkten zu beobachten. Dabei geht die Chargengröße im Extremfall bis auf 1 herunter wie bei dem von Novartis für die Behandlung von Blutkrebs zugelassenen Produkt Kymriah. Körpereigene Zellen werden auf die Krebserkennung trainiert und nach Vermehrung als Therapeutikum dem Patienten infundiert. Das Prinzip der Verwendung von (modifizierten) körpereigenen Zellen als Heilmittel wird von vielen Arzneimittelherstellern aufgegriffen und in klinischen Studien ausgetestet.

In der Vergangenheit stand im Produktionsprozess von z.B.: Zelltherapien die Aufbereitung der gewünschten Zielzellen aus Zellverbänden von Biopsien oder aus Blutspenden und die anschließende Identifizierung bzw. Charakterisierung spezieller Zelltypen im Fokus. Die Manipulation von Zellen mit Wachstumsfaktoren oder Genen zur Ausbildung spezieller Oberflächenmoleküle und damit als wirksame Arzneimittel verwendbar gewinnt rasant an Bedeutung. Die Nachweise sind bisher langwierig und beeinträchtigen zum Teil die Ausbeute.



Gerade hier sind zellschonende Verfahren im Aufwind, die automatisiert aber auch digitalisiert eine schnellere Freigabe der Zellpräparate mit vereinfachter Dokumentation ermöglichen. Momentan sind bei der Herstellung bzw. der Abfüllung dieser Medikamente noch vorwiegend manuelle oder halbautomatische Lösungen vorherrschend – mit allen Nachteilen, die das mit sich bringt. Hier sind nun die Anlagenbauer gefragt, mit einem höheren Automatisierungsgrad und technischen Antworten auf die speziellen Anforderungen, die die Herstellung von Biopharmazeutika stellen, deren Verarbeitung sicherer, schneller und kostengünstiger zu machen.

## Spezielle Dosiersysteme zum verlustfreien An- und Leerfahren

Dies beginnt bereits damit, dass unterschiedlichste Dosiersysteme zur Verfügung stehen – abgestimmt auf die jeweiligen Anforderungen. Wichtig sind hier zum Beispiel Dosiersysteme, die verlustfrei oder verlustarm An- und Leerfahren können. Anders als bei preiswerteren Medikamenten, bei denen es nicht so ins Gewicht fällt, wenn beim Anfahren und Beenden des Prozesses nicht korrekt gefüllte Objekte entstehen, die verworfen werden müssen, will man dies bei kleinen Chargen und vor allem bei personalisierten Medikamenten tunlichst vermeiden. So wird hier durch Mehrfachdosierung direkt auf einer Waage sichergestellt, so dass möglichst nichts verworfen werden muss.

Weiterer wichtiger Punkt: alle Dosiersysteme müssen mit Single-Use-Systemen kombiniert werden können. Verbesserungen in diesem Bereich sorgen für größere Prozesssicherheit und einfachere Handhabung. Als Beispiel ist hier etwa die Einschlauch-Peristaltikpumpe zu nennen. Diese Peristaltikpumpe der neuen Generation kommt mit nur einem Schlauch, statt wie bisher üblich zweien aus: Für jede Dosierstelle führt nur ein Produktschlauch vom Produktbehälter zur Dosiernadel. Sie ist deshalb ideal für „Disposable Systeme“ geeignet. Ohne Y-Verteiler ist der Produktstrang äußerst übersichtlich und einfach. Das erhöht die Prozesssicherheit weiter. Das Einlegen des Schlauches ist denkbar einfach und mit einer Hand zu bewerkstelligen – also auch über Handschuheingriffe bestens zu meistern. Was gerade für die Verarbeitung im Isolator wichtig ist.

## Ökonomischer Einsatz von Isolatortechnologie

Denn Biopharmaceuticals sind in der Regel sensible Stoffe, die während des gesamten Prozesses einem erhöhten Risiko der Kontamination mit Mikroorganismen unterliegen – was die Verwerfung der gesamten Charge und damit enorme finanzielle Belastung zur Folge hätte. Hier werden ganz besondere Anforderungen an die Reinraumproduktion gestellt, die zur Folge haben, dass hier trotz hoher Investitionskosten vermehrt Isolatortechnologie eingesetzt wird. [4]



## Spezielles Baukastensystem bestehend aus Isolator und Maschinenmodul

In der Regel sind Isolator und Abfüllmaschine fest miteinander verbunden – eine gute Lösung für mittlere und große Chargen. Damit sich die Anschaffung von Isolatortechnologie auch für kleine Chargen rechnet, sind inzwischen standardisierte Isolatoren auf dem Markt, um die Kosten zu senken. Doch in Sachen Flexibilität ist die Technik nun schon einen Schritt weiter. So kann heute schon ein standardisierter Isolator sogar für verschiedene Packmittel und Prozesse verwendet werden. Die speziellen Produktionsmodule können hier ganz einfach wie ein Arbeitstisch aus dem Isolator herausgefahren und durch ein anderes ersetzt werden.

Gerade die problemlose Erweiterung der Anlage ist ein wichtiger Punkt für die Pharmahersteller. Neue Arzneimittel werden derzeit oft von jungen Unternehmen produziert, das Thema Investitionskosten ist hier ein zentraler Faktor. Je nach Einsatzbereich stehen deshalb Maschinenmodule in verschiedenen Automatisierungsgraden zur Verfügung – für die manuelle, teilautomatisierte oder vollautomatische Prozessverarbeitung. Selbst die Umrüstung von einer Laboranlage mit manuellen Handling-Schritten, hin zu einer vollautomatischen Produktionslinie oder andersherum ist jederzeit möglich.

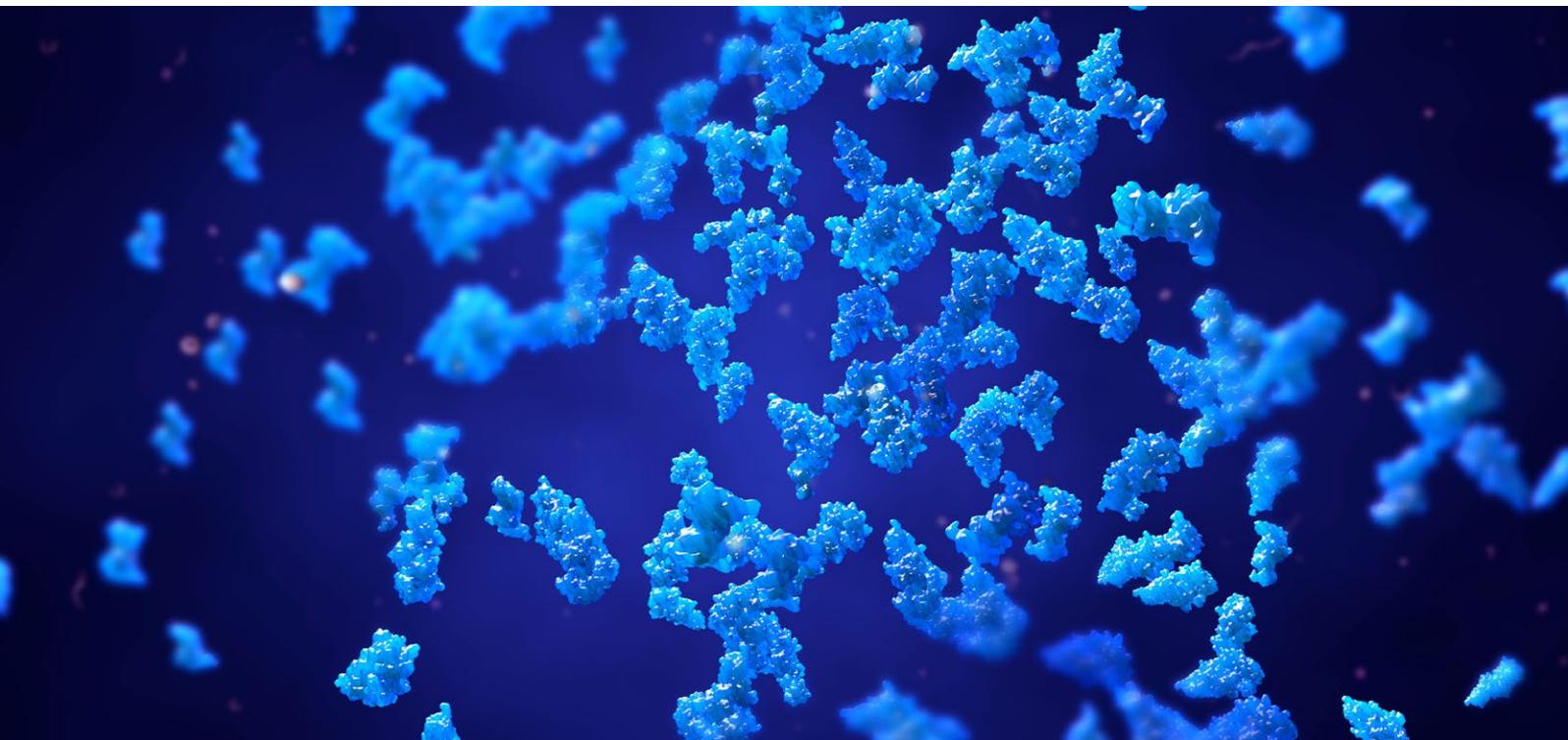
Mit Sicherheit bieten Reinraumroboter künftig noch weit größere Einsatzmöglichkeiten. Derzeit beschränkt sich der Einsatz weitgehend auf das Handling und das Bereitstellen bzw. den Transport von Packmitteln. Denkbar ist deren Einsatz aber auch für weitere Prozesse etwa das Biomonitoring, für Reinigung oder Formatwechsel.

## Modullösungen für den mittleren Leistungsbereich

Geht es um den nächsthöheren Leistungsbereich, wählen Anlagenbauer eine andere Herangehensweise: Um vor allem im mittleren Leistungsbereich den Pharmazeuten eine hohe Flexibilität und ein schnelles Reagieren zu ermöglichen, setzen sie auf aus Modulen zusammengesetzte Anlagen. Dank des modularen Aufbaus ist die Anlage schnell und einfach auf die speziellen Bedürfnisse des Kunden anpassbar – was die Realisierungszeit eines Anlagenprojekts deutlich beschleunigt, ohne dass der Anwender dabei auf speziell auf seinen Prozess zugeschnittene Anpassungen verzichten müsste.

## Weiterentwicklung der Anlagen und Anpassung an neue Prozesse und Anforderungen

Alle von den Anlagenbauern entwickelten flexiblen Systeme werden sich – in Anlehnung an neue Prozesse bei den Pharmazeuten, kontinuierlich weiterentwickeln. Als ein Beispiel sei hier die neue Forderung aus dem Annex 1 zu nennen, zukünftig moderne Nachweisverfahren zur Erkennung von mikrobiologischen Kontaminationen auf den Produktionsanlagen einzusetzen. Denn mittlerweile ist es sowohl möglich, lebende Keime in Luftproben in Echtzeit per Laserdetektion zu erkennen, als auch die Identifizierung von gefundenen Keimen mit moderner Analytik wie z.B. Next Generation Sequencing schneller und kostengünstiger zu bewerkstelligen.



Flexibilität beschränkt sich damit längst nicht mehr auf den eigentlichen Abfüll- und Verschleißprozess, sondern geht weit darüber hinaus.

Im Bereich Wartung und Unterhaltung einer Anlage bieten bereits heute digitale Werkzeuge wie etwa Virtual Reality und Augmented Reality interessante Einsatzmöglichkeiten, etwa als Unterstützung bei Wartungsarbeiten. Weiterer wichtiger Baustein sind offene modulare Plattformen, die die Daten der einzelnen Anlagenkomponenten bündeln, auswerten und damit nutzbar machen - und die speziell für pharmazeutische Anwendungen konzipiert sind. Über eine zentrale Schnittstelle lassen sich permanent Maschinen- und Prozessparameter aller in der Anlage integrierten Maschinen erfassen und über eine Cloud oder das Firmennetzwerk weltweit verfügbar machen.

Diese Daten und deren Aufarbeitung sind zum Beispiel das Fundament für die so genannte Predictive Maintenance. Durch die vorausschauende Wartung von Anlagen kann deren Effizienz und Produktivität weiter gesteigert werden. Durch die Echtzeit-Verarbeitung der zugrundeliegenden Daten sind dann Prognosen möglich, die die Grundlage für eine bedarfsgerechte Wartung und folglich die Reduktion von Ausfallzeiten bilden. So wird es dem Kunden künftig möglich sein, einen Wartungstechniker mit der Behebung eines Problems zu beauftragen, noch bevor es entsteht. Mit dem Wissen darüber, wann welche Geräte gewartet werden müssen, lassen sich Ressourcen für Instandhaltungsarbeiten wie Ersatzteile oder Personen besser planen. Zudem kann die Anlagenverfügbarkeit erhöht werden, indem „ungeplante Stopps“ in immer kürzere und häufigere „geplante Stopps“ umgewandelt werden. Auch dies ein wichtiger Baustein in Sachen flexible Produktion.



**Authors:****März 2022****Tanja Bullinger**

Tanja Bullinger (MA) has been the head of Public Relations of Bausch+Ströbel Maschinenfabrik Ilshofen since 2009. The editor is a member of the board of shareholders of the family-managed company which has specialized in filling and packaging technology for the pharmaceutical industry.

**Peter A. Kitschmann**

Peter A. Kitschmann has completed studies in biochemistry. In his professional career in the pharmaceutical industry he has focused on new approaches in immunology. In parallel, he has acquired an MBA degree. At Bausch+Ströbel, the changing GMP requirements with regard to aseptic production and their implementation in production technology and pharmaceutical processes in the coming era of personalized medicine are now at the core of his work.

**Bibliography:**

- [1] [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017\\_12\\_pc\\_annex1\\_consultation\\_document.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/gmp/2017_12_pc_annex1_consultation_document.pdf)  
(latest call-up on 20 May 2019)  
see also: Brandes, Ruven: Der Entwurf zum neuen Annex1/Eine erste Analyse. In: Pharm. Ind. 80, Nr. 5, 671-680 (2018).
- [2] Lippold, Bernhard C., Müller-Goymann, Christel, Schubert, Rolf: Pharmazeutische Technologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2017, p. 750
- [3] Lücke, Jürgen, Bädecker, Matthias, Hildinger, Markus: Biotech-Report, Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2018. Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten, Produktion und Nutzen für Patienten mit Stoffwechselerkrankungen. Jürgen The Boston Consulting Group 2018, p. 10.
- [4] Lippold, Bernhard C., Müller-Goymann, Christel, Schubert, Rolf: Pharmazeutische Technologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2017, p. 765.



## **Noch Fragen?** Reden Sie mit uns!

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