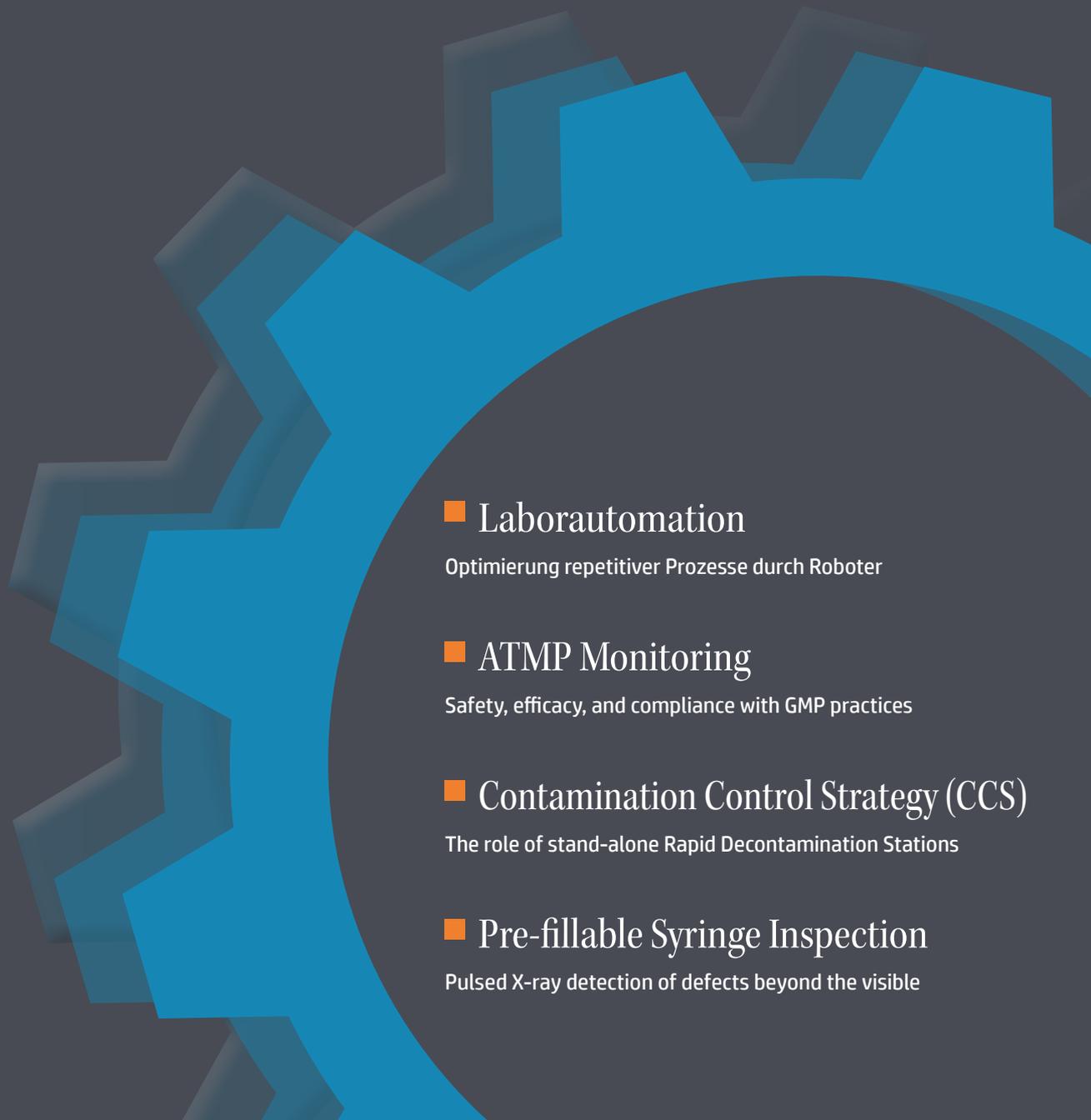


# Pharma Congress

# 2024

26. Konferenz | 19.3.-20.3.2024 | Wiesbaden



- **Laborautomation**

Optimierung repetitiver Prozesse durch Roboter

- **ATMP Monitoring**

Safety, efficacy, and compliance with GMP practices

- **Contamination Control Strategy (CCS)**

The role of stand-alone Rapid Decontamination Stations

- **Pre-fillable Syringe Inspection**

Pulsed X-ray detection of defects beyond the visible



# BORN TO PERFORM

## THE FE SERIES

Our FE Series tablet presses combine maximum performance with uniquely simple operation.

Our TRI.EASY design, complementary tableting tools and digital solutions make your production more efficient and set a new standard for OSD production.

Discover more on our website:

[fette-compacting.com](https://fette-compacting.com)



**FETTE  
COMPACTING**  
be efficient

<b>Wolfgang Heimes</b> GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica wachsen am neuen Standort weiter .....	2
<b>Dr. Birte Scharf, Varadharaj Vijayakumar</b> Enhancing Contamination Control in Pharmaceutical Manufacturing with a Rapid Decontamination Station. ....	4
<b>Henning Falck</b> Automatisierte Prozesse zu jeder Tages- und Nachtzeit .....	10
<b>Mark Hallworth</b> Environmental Monitoring In Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMP) Facilities. ....	14
<b>Stefan Bieler, Udo Hahn</b> Aktuelle Anforderungen an die Gefriertrocknung in der pharmazeutischen Industrie unter Berücksichtigung von Sustainability und Annex 1 .....	20
<b>Maren Kobusch</b> Von der Kür zur Pflicht: Nachhaltige Verpackungen als konkrete Herausforderung für die Pharmaindustrie .....	28
<b>Sebastian Mayer, Hilmar Wagner</b> Pre-fillable syringe inspection beyond the visible .....	34
<b>Tabea Martins</b> Solutions shaping the future of launching ATMPs .....	40
<b>Produkte</b> .....	47

Verlag: ECV – Editio Cantor Verlag GmbH, Bündelstockweg 20, 88326 Aulendorf. GF: Lara Wohlrab, Andreas Gerth. Eingetragen: Handelsregister Ulm HRB 600174. Tel. +49 (0)7525 / 940-0. E-Mail: [redaktion@ecv.de](mailto:redaktion@ecv.de). [www.ecv.de](http://www.ecv.de).

Redaktion: Redaktionsleitung Andreas Gerth (V.i.S.d.P.), Tel. +49 (0)7525 / 940-103. Redaktion Jens Renke, Tel. +49 (0)7525 / 940-120. E-Mail: [jrenke@ecv.de](mailto:jrenke@ecv.de).

Anzeigen: Anzeigenverkaufsleitung / Projektverantwortung Lara Wohlrab, Tel. +49 (0)7525 / 940-134. E-Mail: [anzeigen@ecv.de](mailto:anzeigen@ecv.de)

Grafische Gestaltung: rdz GmbH, Industriestraße 12, 53721 Siegburg. Tel. +49 (0)2241 / 945 200-0. E-Mail: [info@rdz-data.de](mailto:info@rdz-data.de). [www.rdz-data.de](http://www.rdz-data.de)

Druck: Holzmann Druck GmbH & Co. KG, Gewerbestraße 2, 86825 Bad Wörishofen. Tel. +49 (0)8247 / 993-0. E-Mail: [contact@holzmann-druck.de](mailto:contact@holzmann-druck.de). [www.holzmann-druck.de](http://www.holzmann-druck.de)

Urheber- und Verlagsrechte: Sämtliche in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge genießen urheberrechtlichen Schutz. Kein Teil der Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form vervielfältigt, verbreitet oder sonst verwertet werden oder in eine für Maschinen verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Insbesondere ist jede Digitalisierung, Speicherung und Nutzung in und durch elektronische Datenbanken jeder Art untersagt.

Haftung: Der Inhalt dieses Heftes wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Redaktion und Verlag für die Richtigkeit von Angaben sowie für eventuelle Satz- oder Druckfehler keine Haftung.

Warenzeichen: Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, dass der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

# GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica wachsen am neuen Standort weiter

Im letzten Jahr feierte der GMP PharmaCongress in Verbindung mit der großen GMP PharmaTechnica Expo sein 25. Jubiläum. Über die Jahre hinweg stetig gewachsen, wurde der jährliche Branchen-Treffpunkt 2023 zum ersten Mal an seinem neuen Standort durchgeführt: dem RheinMain CongressCenter in Wiesbaden.

## Neuer Standort bietet weiteres Wachstumspotenzial

Nach 2 Jahren Online-Konferenzen und virtueller Ausstellung hatten Congress und Expo 2022 wieder zur gewohnten Form vor Ort in Neuss/Düsseldorf zurückgefunden. Mit 4 Konferenzen, über 50 Referierenden sowie über 70 Ausstellern in der PharmaTechnica und über 1 000 Teilnehmenden und Fachbesuchern hatte das internationale Event auch fast schon wieder die bekannte Stärke – und die Grenzen der Räumlichkeiten – erreicht. Der Umzug an den neuen Standort ins RheinMain CongressCenter (rmcc) in Wiesbaden sollte daher der wachsenden Nachfrage nach Ausstellerplätzen gerecht werden und auch mehr Möglichkeiten für zusätzliche Konferenzen bieten (Abb. 1).

Bei der Premiere in der Nordhalle des Messezentrums mit 4 600 m<sup>2</sup> Ausstellungsfläche präsentierten sich denn auch über 100 Aussteller, die dort auch größere Exponate zeigen und ihre Technologie in den neuen Live-Demonstrationen erlebbar machen konnten. Dazu nutzten die über 1 600 Teilnehmenden die über

70 Vorträge und bewährten Case Studies von renommierten Pharmaunternehmen in 7 hochkarätigen Konferenzen zum fachlichen Austausch und zum Networking.

## Nach erfolgreicher Premiere 2024 noch mehr Auswahl

Nach der erfolgreichen Premiere 2023 wachsen GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica auch im zweiten Jahr am neuen Standort weiter: Statt der 7 parallelen Konferenzen wird der GMP PharmaCongress 2024 insgesamt 11 Konferenzen mit weit über 100 Case Studies und Fachbeiträgen zur Auswahl stellen (Abb. 2). Dabei kommen zusätzliche aktuelle Themenbereiche hinzu – z. B. Vaccines, Packmaterialien, Künstliche Intelligenz oder Nachhaltigkeit. Damit präsentiert sich das Branchen-Event noch vielfältiger. Registrierten Teilnehmenden ermöglichen die bewährten Tagestickets auch wieder, sich aus dem Angebot des jeweiligen Tages ihr individuelles Programm zusammenzustellen.

Auch die Präsentationsfläche der PharmaTechnica Expo bietet 2024 über 110 Ausstellern Platz. Außerdem wurde der Bereich für die Live-Demonstrationen angepasst, um die Performances der Aussteller dort für Congress-Teilnehmende sowie für die Fachbesucher noch attraktiver zu gestalten. Bei PharmaCongress & PharmaTechnica 2024 werden über 15 Live-Demonstrationen neueste Technologie „in Aktion“ vorstellen. Ausstellern erlaubt das 2023 eingeführte GMP OnlineForum außerdem

wieder, Video-Präsentationen einzustellen, mit denen sich Kongress-Teilnehmende sowie Fachbesucher jederzeit einen Überblick über die Produkte und Services verschaffen und ein Bild machen können, was sie auf der PharmaTechnica erwartet.

## Neuaufgabe des bekannten Wallhäußer-Preises

Erstmals beim PharmaCongress wird es eine Neuaufgabe des bekannten Wallhäußer-Preises geben. Der Preis wird seit über 20 Jahren vergeben und hat nun einen neuen thematischen Schwerpunkt bekommen. Mit dem neuen Wallhäußer Innovation Award werden Projekte oder Technologien prämiert, die sich durch Innovation auszeichnen und praktische Lösungen für die Zukunft bieten. Dabei stehen insbesondere technische Innovationen in Systemen zur Verbesserung der Produktqualität und -effizienz, Innovationen im Bereich der Nachhaltigkeit, CO<sub>2</sub>-Neutralität, Ressourcenschonung sowie die Integration von Künstlicher Intelligenz im Vordergrund – z. B. in Maschinensteuerungen und anderen Systemkomponenten, aber auch in Prozessen, Produktionsabläufen und Produktionssteuerung für eine effiziente und GMP-gerechte Pharmatechnik und -produktion.

Mit 11 Konferenzen, einer noch größeren Expo, vielen Live-Demonstrationen, dem OnlineForum und einem Award, der zukunftsorientierte Innovationen auszeichnet, präsentieren sich PharmaCongress & PharmaTechnica 2024 wieder als



Abbildung 1: Bei der GMP PharmaTechnica Expo 2024 haben über 110 Aussteller Platz – bei der Premiere 2023 präsentierten sich über 100 Unternehmen (Quelle aller Abbildungen: Concept Heidelberg).



Abbildung 2: Nach 7 Konferenzen beim GMP PharmaCongress 2023 stehen 2024 11 Konferenzen zum fachlichen Austausch zur Auswahl.

ideale Kombination aus 365 Tagen online und 2 Tagen vor Ort, bei dem sich Teilnehmende, Fachbesucher und Aussteller unter dem Motto „users #sharing challenges and solutions in practice“ während der Konferenzen, in der Expo und beim beliebten Social Event am ersten Abend austauschen und ihr Networking pflegen können.

### Vorteil für PharmaCongress-Teilnehmende

Die finale Revision des Anhangs 1 des EU-GMP-Leitfadens enthält neben vielen anderen Neuerungen und Ergänzungen auch eine klare Forderung nach einer Kontaminationskontrollstrategie (CCS). Diese bezieht sich auf eine Reihe von Maßnahmen zur Kontrolle der mikrobiellen Belastung, Pyrogene und Partikel. Die CCS sollte aus dem aktuellen Produkt- und Prozessverständnis abgeleitet werden und zur Sicherstellung der Prozessleistung und Produktqualität dienen. Sie sollte Parameter und Eigenschaften in Bezug auf Wirkstoff-, Hilfsstoff- bzw.

Arzneimittelmateriale und -komponenten, Einrichtung und Ausrüstung, prozessbegleitende Kontrollen, Endproduktspezifikationen und damit verbundene Überwachungs- und Kontrollmethoden und -häufigkeiten umfassen.

Mit dieser Forderung wird zum ersten Mal ein übergreifendes Konzept gefordert, das die verschiedenen Maßnahmen zur Kontaminationskontrolle in ein koordiniertes Konzept integriert. Dieses Konzept betrachtet die Maßnahmen, die oft in der Verantwortung verschiedener Unternehmensbereiche wie Produktion, Qualitätssicherung oder Qualitätskontrolle liegen, in ihrer Gesamtheit. Damit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass sie und Einzelkonzepte in Wechselwirkung miteinander stehen und Veränderungen an einem Punkt oft Auswirkungen auf andere Bereiche haben.

Die ECA Foundation hat deshalb mit einer Expertengruppe einen Leitfaden erstellt, der bei der Erarbeitung einer solchen CCS unterstützen soll. Er kann sowohl für die Abstimmung von Maßnahmen für eine bestehende Anlage als auch für die Er-

stellung einer CCS für eine Neuinstallation verwendet werden.

Einen detaillierten Einblick in die Inhalte und Nutzung dieses Guides gibt das Online-Seminar „ECA Contamination Control Strategy Guide – How do I use the CCS template in practice?“ am 27. März 2024. Es stellt die Erwartungen der Behörde dar, führt durch das Template für eine CCS, das der Guide enthält, und zeigt an einem Praxisbeispiel, wie eine CCS mit bestehenden Maßnahmen, Risk-Assessments und Standard Operation Procedures verbunden werden kann.

Angemeldete Teilnehmende des PharmaCongress 2024 können sich für dieses Online-Seminar kostenfrei registrieren. Natürlich kann es auch ganz normal gegen eine Teilnahmegebühr besucht werden.

**GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica**  
19./20. März 2024  
Veranstaltungsort:  
RheinMain CongressCenter  
Friedrich-Ebert-Allee 1  
65189 Wiesbaden  
[www.pharma-congress.com](http://www.pharma-congress.com)

# Enhancing Contamination Control in Pharmaceutical Manufacturing with a Rapid Decontamination Station

Dr. Birte Scharf • Franz Ziel GmbH, Billerbeck  
Varadharaj Vijayakumar • WuXi Biologics Germany GmbH, Leverkusen

Correspondence: Dr. Birte Scharf, Franz Ziel GmbH, Raiffeisenstr. 33, 48727 Billerbeck; Birte.Scharf@ziel-gmbh.com

## Abstract

The pharmaceutical industry operates under strict regulatory standards to ensure the safety and quality of sterile drug products. European Union Good Manufacturing Practice (EU GMP) Annex 1 requires the development of a Contamination Control Strategy (CCS) based on a scientific assessment to understand the process and apply risk management principles. An important aspect of contamination control is the transfer of materials, particularly into Grade A areas. This article examines the role of stand-alone Rapid Decontamination Stations (RDS) in contamination control. It also describes the use of RDSs to decontaminate materials and transfer them to filling line isolators. In addition, insights from manufacturing applications are provided for both material transfers to and from filling isolators. RDSs are aligned with evolving regulatory standards, optimised loading configurations, and stringent cycle design criteria ensure effective decontamination. Automated controls ensure sterility, resulting in safety and efficient material transfer.

## Introduction

Good Manufacturing Practice (GMP) regulations for the pharmaceutical industry ensure the safety and quality of sterile medicinal products. One of the key documents governing the manufacture of sterile medicinal products is the European Union Good Manufacturing Practice (EU GMP) Annex 1 [1]. In its revised form, Annex 1 introduces new guidance with a particular emphasis on quality by design and quality risk management. The

development of a comprehensive Contamination Control Strategy (CCS) is essential for manufacturing. Material transfer – particularly into Grade A/ISO 14644 class 5 areas – is critical for maintaining contamination control within the broader scope of a CCS [2].

There are several options for aseptic transfer in Grade A environments, each with its own set of advantages and limitations. EU GMP Annex 1 states in chapter 4.11:

*“The transfer of materials, equipment, and components into the*

## Key Words

- Decontamination
- Contamination control
- Material transfer
- Aseptic manufacturing

*grade A or B areas should be carried out via an unidirectional process. Where possible, items should be sterilized [...]. Where sterilization upon transfer of the items is not possible, a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination should be validated and implemented, (e.g., using an effective transfer disinfection process, rapid transfer systems for isolators or, for gaseous or liquid materials, a Bacteria-retentive filter). The removal of items from the grade A and B*

areas (materials, waste, environmental samples) should be carried out via a separate unidirectional process. [...]” [1].

- **Double-Door Autoclave:** A wall-integrated autoclave is used for steam sterilization of equipment entering a clean or aseptic area. This method is not suitable for temperature sensitive materials.
- **Depyrogenation Tunnel:** Hot air sterilization and depyrogenation tunnels remove pyrogens from solutions or surfaces by controlled exposure to high temperatures. This method is mainly used for glass containers.
- **Rapid Decontamination Hatch (RDH) using  $vH_2O_2$ :** Decontamination pass boxes using vaporized hydrogen peroxide ( $vH_2O_2$ ) are a versatile and efficient method of decontaminating and transferring materials. Decontamination chambers and hatches are designed to ensure EU GMP Grade A/ISO 14644 class 5 cleanliness levels. The decontamination process is automated and qualified. When these chambers are used to transfer the materials into the filling isolator, they provide a high level of sterility assurance and make full compliance to the contamination control strategy. The decontamination hatches can be used for a variety of materials but are relatively slow, and outgassing of materials can be a concern.
- **Electron Beam Radiation (E-Beam):** E-Beam uses electron beams for surface decontamination. E-Beam tunnels are used almost exclusively to transfer tubs with pre-sterilized ready-to-use containers from Grade C to Grade A areas. This method is not used for transfer of monitoring materials, tools, and format parts.
- **No-Touch Transfer (NTT):** NTT is an alternative approach to transfer pre-sterilized tubs and trays of ready-to-use containers from Grade C to Grade A. This method is not suitable for monitoring materials, tools, and format parts.

- **Enclosed transfer of sterilized products via ports:** Closed transfer systems for the transfer of already sterilized materials provide a high level of sterility assurance. One option is a combination of autoclaving and closed transfer: Heat-tolerant materials are autoclaved in special Beta containers and then transferred to the Grade A area via rapid transfer ports (RTP). This method is not suitable for temperature-sensitive materials. Another option is to transfer gamma-irradiated and ethylene-oxide-sterilized disposables and single-use systems via single-use beta containers.
- **Transfer hatches with manual surface decontamination:** Transfer hatches with manual surface decontamination involve the manual application of sporicidal agents and constant laminar airflow. EU GMP Annex 1 highlights the importance of material transfer, placing “an emphasis upon robust disinfection/decontamination practices where the use of autoclaves is not possible” [1]. Hence transfer hatches rely on manual wiping and spraying techniques, they are sus-

ceptible to human variability. Because the transfer of materials between Grade C and Grade A environments is most critical, other options are preferable to meet EU Annex 1 standards.

## Functionality and use of an RDS

In the pharmaceutical industry, Rapid Decontamination Stations (RDS) have emerged as a solution that combines and optimizes the approach of decontamination hatches and transfer via ports (fig. 1).

RDSs are designed to decontaminate materials, using vapourised hydrogen peroxide. These materials include monitoring materials, cleaning materials, tools, format parts, and spare parts. The materials must be properly placed in the chamber of the RDS, and the item-loading aspects must be considered during material transfer qualification. The effectiveness of hydrogen peroxide vapours depends on both the overall concentration and the even distribution of the hydrogen peroxide within the RDS chamber. Vapourised hydrogen peroxide cannot kill mi-

## Authors



**Dr. Birte Scharf**

Dr. Birte Scharf has 9 years of pharmaceutical background and 3 years working experience in aseptic processing technologies. She combined her passion for science and technology through working for Franz Ziel GmbH, a manufacturer of isolator technology and GMP compliance service provider. As a Senior scientist in GMP Compliance Team she focusses on GMP-compliant process integration and on science and compliance of R&D projects at Franz Ziel. She received her PhD in pharmaceutical Biology working on treatments against uropathogenic E. coli at the University of Muenster.



**Varadharaj Vijayakumar**

Varadharaj Vijayakumar is an experienced pharma professional (14+ Years), diligent in his core functional area (Aseptic Fill Finish operations) and committed to the profession. His main area of expertise is aseptic processing, sterility assurance, lyophilization and resolution of complex technical/regulatory/GMP issues. He has also handled many regulatory audits and led team with successful audits. He is a registered pharmacist and Postgraduate in Pharmacy and an active member of professional associations like PDA, TBM, Lyophilization World. In addition, he also publishes technical articles and teaches young learners from universities.



Figure 1: Schematic view of a stand-alone rapid decontamination station (RDS) with installed beta containers (white) (all figures provided by Franz Ziel GmbH).

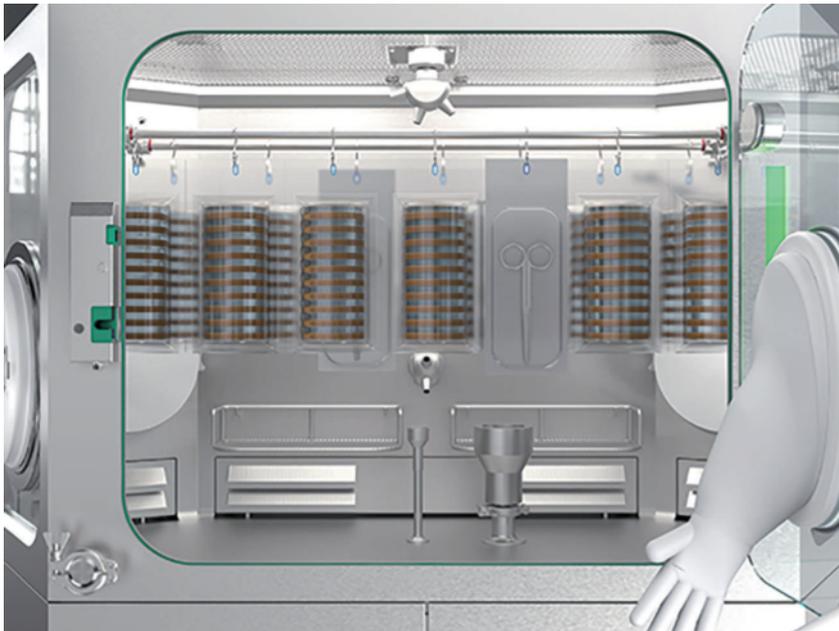


Figure 2: RDS chamber loaded with materials for surface decontamination. Loads are hanging for appropriate surface decontamination and distribution of  $vH_2O_2$ .

croorganisms protected by a shielded surface or covered by machine surfaces. Therefore, hanging the items in the chamber rather than laying them flat allows for more effective distribution of the vapours and decontamination (fig. 2).

Load items and internal surfaces of the Beta containers are decontaminated using a short  $vH_2O_2$  gassing cycle (cycle times under 45 min achievable). Achieving a robust and automated decontamination re-

quires stringent criteria for cycle development and qualification. This involves precise control of key parameters like temperature, humidity,  $vH_2O_2$  concentration, and contact time. In addition, the load configuration is essential, with defined maximum and minimum load limits for chamber loading [3].

After successful surface decontamination, the materials are transferred to Beta containers under Grade A conditions. These Beta con-

tainers are then connected in the Alpha port of the isolator filling lines for the transfer of required decontaminated materials to support various manufacturing stages. The transfer from Beta containers following the decontamination cycle from the RDS to the filling line isolator is crucial, with proper installation of the Beta port being a key. While a faulty Alpha/Beta port connection theoretically poses a risk to aseptic conditions, the design of the port aims to prevent such issues and to minimize any risk to the isolator's integrity. Careful decontamination and monitoring of Beta containers in the RDS ensure their appropriate state for item placement, making connections through the Alpha/Beta port post-decontamination unlikely to contribute to contamination.

The benefits of using a RDS to support filling within an isolator are as follows:

- **Sterility assurance through automated controls:** The chamber integrity is confirmed through automated leak testing. Automated glove testing systems are used to proof glove integrity testing. During decontamination, automated checks of glove extender placement and controlled container opening protocols allow for full surface decontamination. The air velocity in the chamber is monitored by a sensor inside the chamber to ensure full compliance to EU GMP Annex 1. Thus, foolproof automated measures ensure Grade A conditions inside the chamber are maintained.
- **Reduced initial gassing cycle:** Use of a RDS leads to the reduction of necessary material placement within initial gassing cycle of the filling isolator, so surface area and outgassing are reduced. This approach saves time during the initial gassing process, thus reducing time to production and also costs. This has a particular effect if oxidation-sensitive pharmaceuticals

are filled in the filling isolator and cycle end points of  $\leq 100$  ppb  $H_2O_2$  are therefore required. Many plastic materials are known to outgas and extend the aeration time. Materials can be gassed in the RDS independently of the gassing cycle of the isolator (e.g., during the setup process of the filling isolator) and transferred once the target concentration has been reached.

- **Optimization of isolator space:** By reducing the need to store materials such as monitoring materials, cleaning materials, and tools within isolators, the RDS contributes to the efficient use of space within manufacturing facilities. Room inside the RDS can be used as storage or handling space under Grade A conditions. If materials are needed, they can immediately be transferred to the designated position.
- **Advantage over RDHs:** Transfer is possible at any point where an RTP is installed/located. This contrasts with the RDH, which is fixed at one point and from which materials may have to be passed through the entire filling line if they are needed at the other end. Gassing in the RDS is time-independent from the gassing of the filling line, while the hatch must be gassed during the initial cycle of the filling line.
- **Advantage over autoclaving and transfer:** In the RDS,  $vH_2O_2$  can

be used to decontaminate various kinds of materials and even temperature-sensitive materials, like agar plates for environmental monitoring.

- **Campaign filling scenarios:** RDSs can play a crucial role in campaign filling, ensuring that materials necessary during the manufacturing process are decontaminated and

transferred in-time and -place.

Furthermore, materials from the filling line can be transferred to the RDS, ensuring safety handing over of the environmental monitoring plates to the incubators.

Application of RDSs can enhance contamination control strategies and streamline manufacturing processes.

## Seminar

# WASSERSTOFFPEROXID BIO-DEKONTAMINATION

### Die Seminarthemen:

- ❖ Neuer  $H_2O_2$  MAK-Grenzwert 0,5 ppm
- ❖ Biozid- und Gefahrstoffverordnung
- ❖ Mobile und stationäre VHP®-Generatoren
- ❖ Labor- & Reinraum-Dekontamination
- ❖ Isolatoren und Materialschleusen
- ❖ Mikrobiologie
- ❖ Materialverträglichkeit



Kommen Sie gern zum nächsten 2-tägigen  
VHP-Seminar in Berlin vom 17.-18. April 2024

Programm-Anfragen: [Gerhard\\_Lauth@outlook.de](mailto:Gerhard_Lauth@outlook.de)



## The role of RDSs in contamination control

The use of RDSs for material transfer into filling lines ensures sterility assurance levels according to EU Annex 1 standards. The qualified, automated decontamination systems have an advantage over operator-dependent (subjectivity) manual wipe-spray transfer techniques. These are widely recognized as one of the weakest operations in the aseptic transfer process. In addition, many objects are too massive, small, uneven with their surface structures, or there are simply too many items for an operator to process consistently with manual disinfection/decontamination practices.

- **Transfer of materials from RDS to the filling line:** Transferring materials into the filling line is a critical aspect of contamination control. A RDS ensures comprehensive decontamination and aseptic transition of various items, maintaining sterility during their passage to the filling line. Especially during campaign filling scenarios, the use of a RDS can support safety and efficient transfer of materials into filling isolators. RDSs find specialized use in the transfer of environmental monitoring materials.
- **Transfer of materials from the filling line isolator to the RDS:** For larger batches and media fills, it is also important to consider the transfer of materials such as environmental monitoring plates from the filling line isolator to the quality control laboratory. Exposed environmental monitoring plates must be incubated within a specified time and therefore exit the Grade A area in a secure manner. The RDS plays a critical role in contamination control during this process. The exposed plates are transferred aseptically from the filling line isolator through Beta ports back into the RDS chamber, which has been previously decontaminated and is integral. These plates are appropriately arranged

and checked for intactness and then securely placed into a sealed sample bag for further incubation. These bags can be transferred to the microbiological laboratory for incubation and evaluation.

- **Storage of materials within the RDS:** The space within the RDS can be used as a Grade A storage area to maximize efficiency by providing immediate access to decontaminated materials. To ensure full compliance with EU GMP Annex 1, the air velocity, humidity, and temperature within the chamber are monitored by a sensor. This dedicated space ensures that stored items remain in a state of controlled sterility. By housing essential materials such as monitoring tools and format parts within the RDS, pharmaceutical facilities can optimize workflow and minimize delays in production processes. This strategic use of space not only maintains sterility during storage but can also be used as an additional handling area, allowing for all types of dual glove-assisted handling with proven integrity.
- **RDS during corrective interventions:** Corrective interventions may be required during batch processing in rare scenarios. A corrective intervention is an intervention performed to correct or adjust an aseptic process during its execution. Examples include clearing component jams, stopping leaks, adjusting sensors, and replacing equipment [1]. The use of an RDS can assist when troubleshooting is required on the filling line and when spare or replaceable parts are needed on the filling line. Using an RDS during this corrective intervention or deviation can reduce the need to stop the batch and open the isolator. RDSs can be used to decontaminate and transfer spare parts that need to be sent to the filling line isolator. In addition, RDSs can be used to decontaminate the external surface of previously sterilized packaged materials and

transfer them through the Beta containers into filling isolators.

## Conclusion

The pharmaceutical industry adheres to strict regulatory standards, particularly in the area of contamination control, which is fundamental to ensuring the safety and integrity of sterile medicinal products. The compliance landscape, such as the EU GMP Annex 1, highlights the critical role of CCS in pharmaceutical manufacturing.

As the pharmaceutical industry continues to evolve, the versatile and adaptable nature of RDSs is proving to be a valuable asset in meeting regulatory standards and maintaining the integrity of sterile drug products. RDSs support sterility assurance and operational efficiency by reducing the risk of contamination during material transfers, particularly into Grade A environments.

The practical application and functionality of RDSs within manufacturing processes demonstrates their potential to enhance existing transfer and contamination control methods through the use of automation. Robust automated measures ensure that sterility is maintained. RDSs provide benefits for material transfer into filling lines, such as reducing gassing cycles, optimizing isolator space, and handling a wide range of materials, including those sensitive to temperature fluctuations.

## Literature

- [1] European Union (2022). EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines: Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products.
- [2] Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society (2023). Contamination Control Strategy Guidance. Swindon, UK: PHSS; June 2023.
- [3] Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society Bio-contamination Special Interest Group. Bio-contamination Technical Monograph No. 20: Bio-contamination Characterisation, Control, Monitoring, and Deviation Management in Controlled/GMP Classified Areas, Swindon, UK: PHSS; Sept. 2014.



## Konzentrieren Sie sich auf Ihre neue Produktionsanlage – wir qualifizieren sie

Die Konstruktion sowie die Qualifizierung einer biotechnologischen Produktion erfordert nicht nur ein ausgeklügeltes Projektmanagement, sondern auch große Laborkapazitäten in kurzer Zeit. Im Fokus stehen hier das mikrobiologische Umgebungsmonitoring und die Prüfung von Wasser für pharmazeutische Zwecke.

Labor LS stellt hierfür ein qualifiziertes Team zur Planung und Probennahmen, sowie die entsprechende Logistik mit eigenen temperaturüberwachten Fahrzeugen.

- **Probennahme vor Ort**  
durch geschultes, erfahrenes Personal als Grundlage für aussagekräftige Ergebnisse: Wasser, Druckluft, Oberflächen- und Umgebungsmonitoring
- **Mikrobiologisches Monitoring**  
von Oberflächen und Luft zur Klassifizierung von Reinräumen, Prüfung von Enthemmeraktivität, Überprüfung von Druckluft
- **Wasseranlagenqualifizierung**  
Mikrobiologie, Endotoxine, Total Organic Carbon (TOC), Leitfähigkeit, Nitrat
- **Projektmanagement, Beratung und Probenlogistik**



# Automatisierte Prozesse zu jeder Tages- und Nachtzeit

Optimierung repetitiver Laborprozesse

Henning Falck • Weiss Pharmatechnik GmbH, Oldenburg

Korrespondenz: Henning Falck, Weiss Pharmatechnik GmbH, Georg-Bölts-Straße 2-8, 26135 Oldenburg; [henning.falck@weiss-technik.com](mailto:henning.falck@weiss-technik.com)

## Zusammenfassung

Der Prozess zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten wird überwiegend manuell gestartet und muss unter entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen durchgeführt werden. Dies führt häufig zu unangemessenem Aufwand, da hierfür zu wechselnden Tages- und Nachtzeiten geeignetes Personal bereitstehen muss. Ein Hersteller von Impfstoffen suchte deshalb nach einer automatisierten Lösung. Die Herausforderung bestand dabei in der Schnittstelle zwischen Laborautomation und Sicherheitswerkbank. In einer Kooperation zwischen der Essert Robotics GmbH aus Bruchsal und der Weiss Pharmatechnik GmbH ist ein solches Projekt erstmals gemeinsam umgesetzt worden.

## Einleitung

Das Pipettieren und Aliquotieren von Substanzen zur Erforschung oder Herstellung von pharmazeutischen Produkten erfolgt meist unter strikten Zeit- und Schutzvorgaben. Diese Arbeiten wurden beim Kunden (dessen Namen nicht genannt werden darf) bisher manuell auf einer Sicherheitswerkbank ausgeführt. Am Anfang des Prozesses steht die Bereitung eines Ansatzes. Der Zeitpunkt hierfür variiert stark und erfordert immer einen Mitarbeiter vor Ort, auch außerhalb der betrieblichen Arbeitszeiten.

Mit einer automatisierten Robotik-Lösung in einer adäquaten Sicherheitsumgebung sollte der Prozess effektiver und v. a. autonom, zeit- und personenunabhängig durchgeführt werden. Voraussetzung für die Applikation war, dass verschiedene Medien sowohl in der Zuführung als auch in der Be-

füllung eingesetzt werden können. Auch eine Erhöhung des Durchsatzes war gewünscht.

Bei der Entwicklung der Lösung waren enge Zusammenarbeit, hohe Expertise und Flexibilität zwischen den beiden Anbietern von Sicherheitswerkbank und Robotik unabdingbar, um die Integration einer Automatikplattform konstruktiv zu ermöglichen und gleichzeitig die für den Prozess wichtigen aseptischen Bedingungen zu gewährleisten.

## Die Sicherheitswerkbank

Sicherheitswerkbanken kommen z. B. in Bereichen zum Einsatz, in denen mit mikrobiologischen Stoffen, krebserzeugenden/erbgutverändernden/fortpflanzungsgefährdenden (CMR) Agenzien und gentechnisch modifizierten Mikroorganismen gearbeitet wird. Auch bei der Fermentation biotechnologischer Arzneimittel oder (wie im vorliegenden

## Key Words

- Mikrobiologische Sicherheitswerkbanken
- Flexibles Pipettiersystem
- Laborprozesse
- Laborautomation
- Robotik

Beispiel) bei der Impfstoffherstellung spielen sie eine Rolle.

## Autor



**Henning Falck**

Der Dipl.-Ing für Physikalische Technik hat Erfahrung im Maschinen- und Anlagenbau für die Lebensmittel- und Pharmaindustrie und verfügt über detaillierte Kenntnisse im Sonderanlagenbau. Seit Okt. 2022 ist Henning Falck in der Geschäftsleitung der Weiss Pharmatechnik GmbH in Oldenburg für den Vertrieb verantwortlich. Das Unternehmen ist ein Hersteller von Containment- und Stabilitätsprüfsystemen in der Pharmaindustrie. Die Weiss Pharmatechnik gehört zum Schunk Konzern mit weltweit mehr als 9 000 Mitarbeitern.



Abbildung 1: Mikrobiologische Sicherheitswerkbank der Baureihe UVF-S in Sonderbauform speziell zur Aufnahme einer Automationsplattform mit integrierter 6-Achs-Robotik (Quelle: Essert GmbH).

Zum Schutz von Menschen, Produkten und Umwelt ist in diesen Arbeitsbereichen der Einsatz von mikrobiologischen Sicherheitswerkbanken verpflichtend (GenTG, GenTSV, ArbSchG, BiostoffV, BetrSichV, TRBA 100, BGI 863 usw.), wenn beim Arbeiten Aerosole entstehen können. Sicherheitswerkbanken (auch Klasse-II-Werkbanken, Reinraumwerkbanken oder Sterilbanken genannt) bieten Personen-, Produkt- und Verschleppungsschutz im Labor bei der aseptischen Herstellung von Zytostatika oder beim Umgang mit mikrobiologischen Arbeitsstoffen der Klassen BSL-1, BSL-2, BSL-3 und BSL-4.

Handelsübliche Werkbanken sind in Bezug auf die Bauform nach DIN EN 12469 in den Leistungskrite-

rien für mikrobiologische Sicherheitswerkbanken festgelegt. Sie sind allerdings meist nur in standardisierter Ausführung erhältlich und daher für die Verheiratung mit einer Automatisationslösung nur bedingt geeignet.

Deshalb wurde eine Mikrobiologische Sicherheitswerkbank Klasse II der Baureihe UVF-S von Weiss Pharmatechnik gewählt. Sie hat sich bereits in langjährigen Dauereinsätzen in der Biotechnologie und der Pharmaproduktion bewährt, lässt sich aber im Gegensatz zu den meisten anderen Sicherheitswerkbanken für Sonderapplikationen individuell mit Sonderabmessungen und Sonderlösungen modifizieren. Die hier verwendete Sicherheitswerkbank wurde speziell zur Auf-

nahme der Essert Automationsplattform konzipiert (in Übereinstimmung mit der DIN EN 12469) sowie in der Arbeitsraumbreite, -tiefe und -höhe exakt an die Aufgabenstellung angepasst (Abb. 1).

## Funktionsprinzip einer Sicherheitswerkbank Klasse II

Eine Sicherheitswerkbank der Klasse II ist eine Einrichtung, bei der im Arbeitsraum eine vertikale, turbulenzarme Verdrängungsströmung von durch Hochleistungsschwebstoff-Filter gereinigter Luft herrscht und bei der die Abluft durch mindestens einen High-Efficiency-Particulate-Air (HEPA)-Filter gereinigt wird. Die durch die Steuerung über Mikroprozessoren geregelten Ventilatoren saugen über den hinteren Rückluftkanal den Gesamtluft-Volumenstrom an und fördern ihn in das unterdruckumspülte Plenum. In diesem Plenum findet eine Aufteilung der Luftvolumenströme in Um- und Abluft in einem Verhältnis von ca. 70 zu 30 statt. Durch den HEPA-Umluftfilter treten rund 70 % des Gesamtluft-Volumenstroms als unidirektionale, turbulenzarme Verdrängungsströmung in den Arbeitsraum. Alle Partikel werden direkt und rückströmungsfrei in Richtung Ansaugöffnungen transportiert.

Die Abluft (ca. 30 % des Gesamtluft-Volumenstroms) strömt durch den HEPA-Abluftfilter über den Luftauslass in das Labor bzw. in die Abluftanlage (Option). Die Lufttrittsströmung bildet eine stabile und sichere Luftbarriere innerhalb der Arbeitsöffnung, die nach oben durch eine geneigte Sichtscheibe aus Mehrscheiben-Sicherheitsglas begrenzt wird. Der Arbeitsraum besteht aus leicht zu reinigendem Edelstahl. Die Seitenwände (MSG) bieten gute Lichtverhältnisse und eine angenehme Arbeitsatmosphäre. Die segmentierten Arbeitsplatten lassen sich leicht zum Reinigen anheben und z. B. im Autoklaven dekontaminieren. Die tiefer gelegenen vorderen

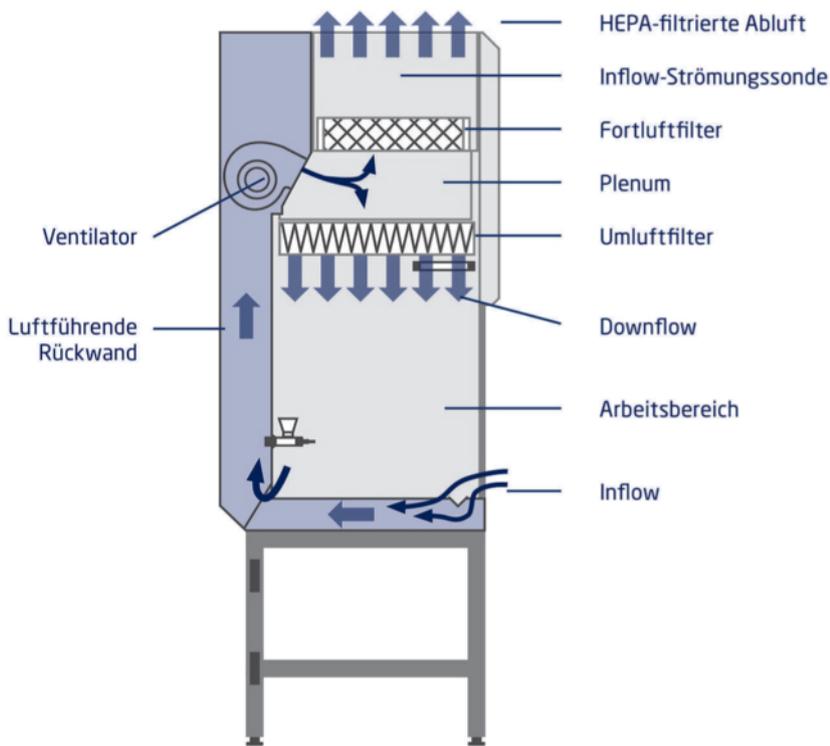


Abbildung 2: Das Luftmanagement sorgt für die Sicherheit von Bedienpersonal und Umgebung (Quelle: Weiss Pharmatechnik).

Ansaugschlitze gewährleisten über die gesamte Arbeitsöffnung eine ausreichende Luftzirkulation.

Die Werkbank arbeitet nach einem speziellen Lüftungsprinzip (Abb. 2) und bietet reine Luft der Klasse ISO 5 gemäß ISO 14644-1 bzw. Reinluftklasse A gemäß EU-GMP Annex 1 (aseptische Bedingungen). Zusätzlich werden die unterhalb der Arbeitsfläche liegenden Kontaminationsbereiche durch einen Inflow von 0,5 m/s in Unterdruck gehalten, sodass keine Partikel aus dem Arbeitsbereich austreten können. Die benötigte Luft wird dem Aufstellraum entnommen und oben am Werkbankdach über einen HEPA-Filter wieder abgegeben. Ein Anschluss an ein Lüftungssystem ist daher nicht erforderlich und der Personen- und Produktschutz gewährleistet.

Die gesamte Lösung wird in Edelstahl ausgeführt und erfüllt alle Anforderungen an einen hygienischen Prozess. Das kompakte Design spart kostbare Laborarbeitsfläche.

Schwingungsarme, elektronisch geregelte Electronically-commutated (EC)-Ventilatoren sichern eine starke, geräuscharme Laufleistung und weisen eine hohe Energieeffizienz auf. Die mikrobiologische Sicherheitswerkbank lässt sich mit Steckdosen, Entnahmearmaturen sowie unterschiedlichen Messsonden ausstatten, z. B. für das bauseitige Partikelmonitoring.

### Die Robotik

Die Automation wurde mit einem SteriClean-Roboter realisiert, weil dieser speziell für den kritischen Einsatz in aseptischen Produktionsbereichen der Klasse A entwickelt wurde und verschiedene Quell- und Zielgefäße einbeziehen kann. Es handelt sich um einen 6-Achs-Roboter, der mit einer elektronischen Pipette ausgestattet ist (Abb. 3) und darüber hinaus weitere Handling-Aufgaben innerhalb der Sicherheitsumgebung übernimmt. Dieser

Industrieroboter wurde gewählt wegen der im Unterschied zu anderen, meist 3-achsigen Automationslösungen für Laboranwendungen höheren Reichweite und Flexibilität.

Der Zugriff auf mehrere sowie unterschiedlich große Quell- und Zielgefäße reicht von wenigen ml bis zu 2 oder 3 l. Je nach Applikation kann das zu pipettierende Material auch auf mehrere Zielgefäße aufgeteilt werden. Über einen elektrischen Greifer lassen sich Gefäße mit tiefgefrorenen Medien aus einem vollintegrierten Ultratiefkühlschrank entnehmen. Nach definierter Auftauzeit werden die Verschlüsse der Quellgefäße automatisch abgedreht, das Medium entnommen und die vorgesehenen Gefäße damit beprobt. Je nach Anwendungsfall sorgt ein automatisierter Decapper für höheren Durchsatz. Die Proben lassen sich zudem auf Wunsch vollautomatisch etikettieren.

Das Betriebssystem des Stericlean-Roboters nutzt erprobte Audit-Trail- und PM-Quality-Funktionen, sodass die GMP-Anforderungen erfüllt werden. Durch exakte Positionierung und mehrfache Prüfungen wird eine hohe Prozessqualität garantiert.

### Neu-Zertifizierung entfällt

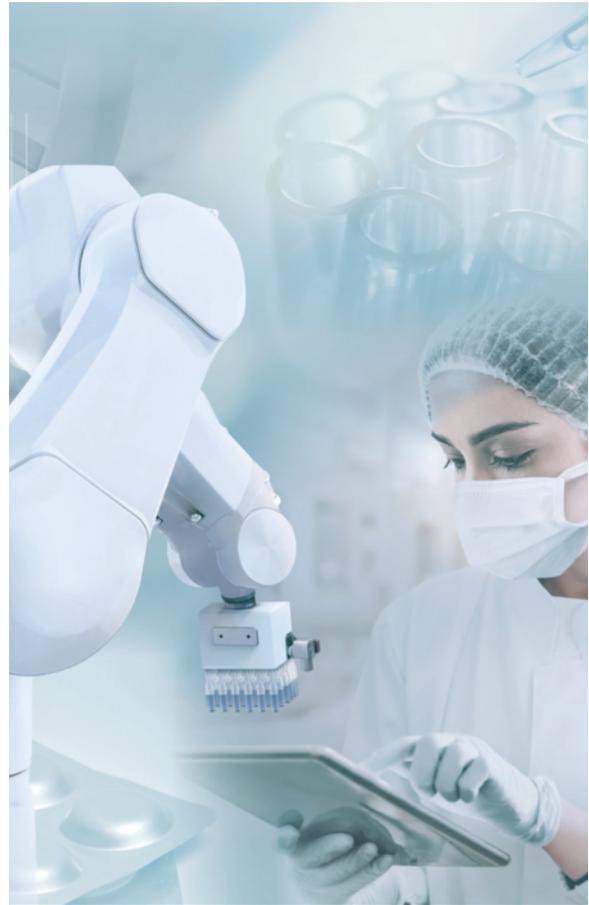
In der Verschmelzung mit der Robotik wird die repetitive Laborarbeit vollautomatisiert ausgeführt. Da der manuelle Prozess beim Kunden bereits in einer Sicherheitsbank durchgeführt wurde, hat sich die Umgebungsvariable nicht verändert, sodass für diesen Prozessbestandteil auch keine erneute Qualifizierung und Validierung erforderlich war. Der regulatorische Aufwand war in diesem Fall einfacher, schneller und nicht mit zusätzlichen Kosten verbunden. Sicherheitswerkbank und Reinraumroboter sind GMP-konform für eine VHP-Biodekontamination mit Wasserstoffperoxid konzipiert.

Neben der hier dargestellten Anwendung lassen sich je nach An-

forderung Lösungen mit vertikaler oder horizontaler, turbulenzarmer Verdrängungsströmung umsetzen. Auch die Integration „klassischer“ Laborautomation wie Liquid-Handling-Systeme, Bioreaktoren oder Geräte für die Proteinaufreinigung können individuell an die Aufgabenstellung angepasst werden. Für den Einsatz in größeren Anlagen stehen u. a. Systeme mit patentiertem Luftschleiersystem oder Isolatoren zur Verfügung. Auch hier ist die Integration von Robotik-Funktionen individuell möglich.

### Fazit

Mit dieser Lösung von Essert Robotics und Weiss Pharmatechnik kann eine Vielzahl laborüblicher Tätigkeiten personenunabhängig und zu jeder beliebigen Zeit durchgeführt werden. Die Anlage ist genau dann in Betrieb, wenn sie gebraucht wird, sodass nachgelagerte Prozesse just-in-time bedient werden können. Manuelle Fehler, ineffektiver Personaleinsatz mit Schichtzulagen, Kontaminationsrisiken für Personen und Medien sowie Ausfallzeiten wegen fehlendem oder unbrauchbarem Ansatz können somit vermieden werden. Das kompakte Design spart zudem kostbare Laborarbeitsfläche.



#### ROBOTICS

## Neue Robotiklösungen für Pharma Applikationen

#### Robotik zum Wohle des Menschen

Ob normale oder sterile Umgebung, ob Standard- oder Highend-Aufgabe – Stäubli Roboter garantieren höchste Performance und setzen Maßstäbe in Sachen Hygiene, Sicherheit, Flexibilität und Produktivität. Lassen Sie sich von unserem Know-how inspirieren und entdecken Sie neue Automatisierungsmöglichkeiten durch intelligente und sichere Robotiktechnologie.



**Pharma Congress 2024**

19. – 20. März

Stäubli – Experts in Man and Machine

[www.staubli.com](http://www.staubli.com)



# Environmental Monitoring In Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMP) Facilities

Mark Hallworth • Particle Measuring Systems, Boulder

Correspondence: Mark Hallworth, Particle Measuring Systems, 5475 Airport Blvd, Boulder, Colorado 80301; e-mail: mhallworth@pmeasuring.com

## Abstract

With the increase of Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMPs), therapy development, and available marketed products, the modern manufacturing process must meet relevant regulatory requirements. ATMPs are pharmaceutical products or drugs; ATMPs require the cellular product to be modified, not simply transplanted. Where more complex cell therapy manufacturing is required or cells are used in the treatment of a different organ, the processes must adhere to different regulatory agency approvals to ensure they are manufactured in facilities that pose low risk (or acceptably low risk) to the patient. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) are responsible for ensuring the safety, efficacy, and compliance with Good Manufacturing Practices for manufacture.

These Good Manufacturing Practice (GMP) requirements include environmental monitoring in critical areas and take into consideration the special requirements that ATMP production requires. The use of standard environmental monitoring technologies can be adapted to suit ATMP production, and where possible, implementing new technologies can reinforce the contamination control strategy for the overall risk management of production environments and workflows.

## Overview of Process

Preparation of typical Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMPs) differs from traditional biopharma product manufacturing as it is produced from cells initially obtained from the recipient patient. The cells are collected, modified per therapy type, and returned to the donor patient. As the process and product are unique to an individual patient, ATMP batch volumes are small-scale and do not use certain

sterilization steps that might damage the finished cellular product. Because of this, the process flow must be aseptic to prevent contaminant risk and, importantly, to prevent cross contamination between batches.

Gene therapy is slightly different in that cells taken from a patient may be modified to suit a wider population of potential patients. Although batch sizes may be larger than individual cell therapy batches, they are still small-scale relative to

## Key Words

- ATMP
- Environmental monitoring
- Annex 1
- Risk assessment
- Automated Continuous Monitoring System

classic pharmaceutical drug manufacturing.

These small batches are predominantly manually manipulated through the stages of the process and the potential for risk to the aseptic environment is more pronounced. A switch to isolator glove boxes reduces the exposure of external contamination but makes some manipulations more difficult. Robotics is being investigated to move the whole process to a "single box" manufacturing format, as scales increase.

Grade	Maximum limits for total particle $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Maximum limits for total particle $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	at rest	in operation	at rest	in operation
A	3 520	3 520	Not specified <sup>(a)</sup>	Not specified <sup>(a)</sup>
B	3 520	352 000	Not specified <sup>(a)</sup>	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Not predetermined <sup>(b)</sup>	29 300	Not predetermined <sup>(b)</sup>

Figure 1: Annex 1 particle limits table (all figures provided by Particle Measuring Systems).

## Environmental Monitoring

The primary importance of environmental monitoring for ATMP facilities is therefore to demonstrate the highest degree of control over

- the aseptic manufacturing environment and
- the potential for cross contamination between batches/manipulations.

The 2 primary processes, mentioned above, are Open Processing and Closed Processing.

Where open system manufacturing is performed, the processes must be maintained under Grade A (ISO 5), with unidirectional airflow, and within a Grade B (ISO 7) room environment. These environments pose the greatest risk of contamination from the ambient environment as operators (the primary source of contamination) are near the processing performed; operators reach into the process to perform routine functions.

Closed Processing isolates the room environment from the processing environment, and access to perform manipulations is executed via glove ports fixed within the isolator. Isolators also offer an opportunity to automate Cleaning-In-Place/Sterilization-In-Place (CIP/SIP) processing.

## Environmental Monitoring to Demonstrate Aseptic Control

Looking to regulatory guidance on how best to perform monitoring in aseptic manufacturing, Annex 1 of the EU Good Manufacturing Practice (GMP) guideline (recently updated and released in Aug 2022) has information for the demonstration of control over the aseptic environment, specifically the Grade A critical areas. The environment needs to be rigorously monitored to ensure that there is full and constant awareness of current conditions, including the detection of periodic events which could be catastrophic if gone unnoticed. Constant monitoring creates a continuous flow of information, resulting in a large quantity of data which can be used to watch for trends.

Therefore, the manufacturing facility should have a comprehensive environmental monitoring program, which includes monitoring for non-viable airborne particles, viable airborne particulates, surface viable contamination, and personnel in the aseptic areas. These procedures should address frequencies and locations for the monitoring sample points, warning and alarm limits for each area, and corrective actions which need to be undertaken if any of the areas show a deviation from

expected results. Actions taken when limits are exceeded should include an investigation into the source of the problem, the potential impact on the product, and any measures required to prevent a recurrence (see limits in fig. 1).

A Contamination Control Strategy (CCS) will include the environmental monitoring program and should be implemented across the facility. The CCS should define critical control points as part of a risk assessment and assess the effectiveness of the controls and monitoring measures used to manage risks associated with contamination.

Monitoring should be performed using suitable techniques that meet the needs of the Risk Assessment. The Grade A areas should be monitored continuously (for particles  $\geq 0.5$  and  $\geq 5 \mu\text{m}$ ) and with a suitable sample flow rate (at least 28.3 LPM/1 CFM) so that all interventions, transient events, and system deterioration are captured. The system should frequently correlate each individual sample result with alert levels and action limits.

This should be done at such a frequency that any potential excursion

## Author



**Mark Hallworth**

Mark Hallworth is the Life Sciences Global Manager at Particle Measuring Systems. Over his long career in contamination control, he has managed the design, installation, and validation of over 200 environmental monitoring system projects worldwide. He has designed several products specific for pharmaceutical environmental monitoring, including particle counters for explosive and corrosive areas and 21 CFR part 11-compliant software for batch test and release.

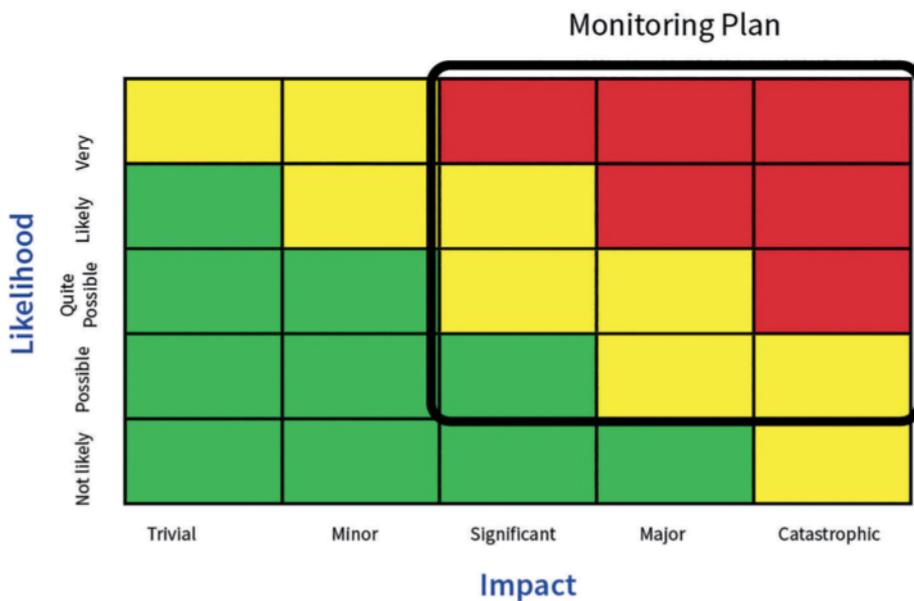


Figure 2: Monitoring plan.

can be identified and responded to in a timely manner. Alarms should be triggered if alert levels are exceeded. Procedures should define the actions to be taken in response to alarms including the consideration of additional microbial monitoring.

The requirement for continuous monitoring within Grade A areas is satisfied by using point-of-use-dedicated sensors. These are connected to a central monitoring software application that can send alarm outputs to operators within the cleanroom or messages to relevant groups. These alert and alarm excursions are also permanently recorded in the audit trail of the system.

### Risk Assessment – Part 1

One aspect of the system is the location of the sample point; these should be determined following a documented Environmental Monitoring Risk Assessment (EMRA) and should include the following information:

- Sampling locations
- Frequency of monitoring
- Monitoring method used

- Incubation conditions (e.g., time, temperature(s), aerobic and/or anaerobic conditions)
- The risk assessment is based on inputs from the different groups within the facility (fig. 2).

### Typical Automated Continuous Monitoring System

Instrumentation used in constructing an integrated solution (e.g., fig. 3) will typically include:

- *Particle Counting* – The need for continuous data requires a dedicated sensor at each location that samples continuously during the set-up and production phases of manufacturing. Sample points will be mounted within the hood or isolator line and connected to the sensor via a short length of sample tubing (no more than 2 m, ideally shorter). The location and orientation of the probe are dependent on the findings of the risk assessment.
- *Microbial Sampling* – Where a risk has identified the need for total particle counting, there is an associated requirement for microbial sampling.

- *Active Air Sampling* – Only the sample head is placed within the environment, ensuring that any sample is not exhausted locally within the critical space. The sampling is quantitative and can run continuously for up to 4 hours. Start and stop controls are performed via the software interface.
- *Static/Passive Air Sampling* – Here, a plate is placed in the local environment for a period of up to 4 hours. This is an additional valuable data point in the overall understanding of the microbial risk. The active nature of impactation sampling can damage certain microbiology, and although this technique does not need to be part of routine monitoring, it should form an aspect of qualification studies and the Environmental Monitoring Performance Qualification (EMPO).
- *Rapid Automated Microbial Monitoring (RMM)* – The use of auto-fluorescence microbial instrumentation, capable of differentiating inert and biological particles in real-time, adds a new determinant in how the environment is demonstrated as being in control.

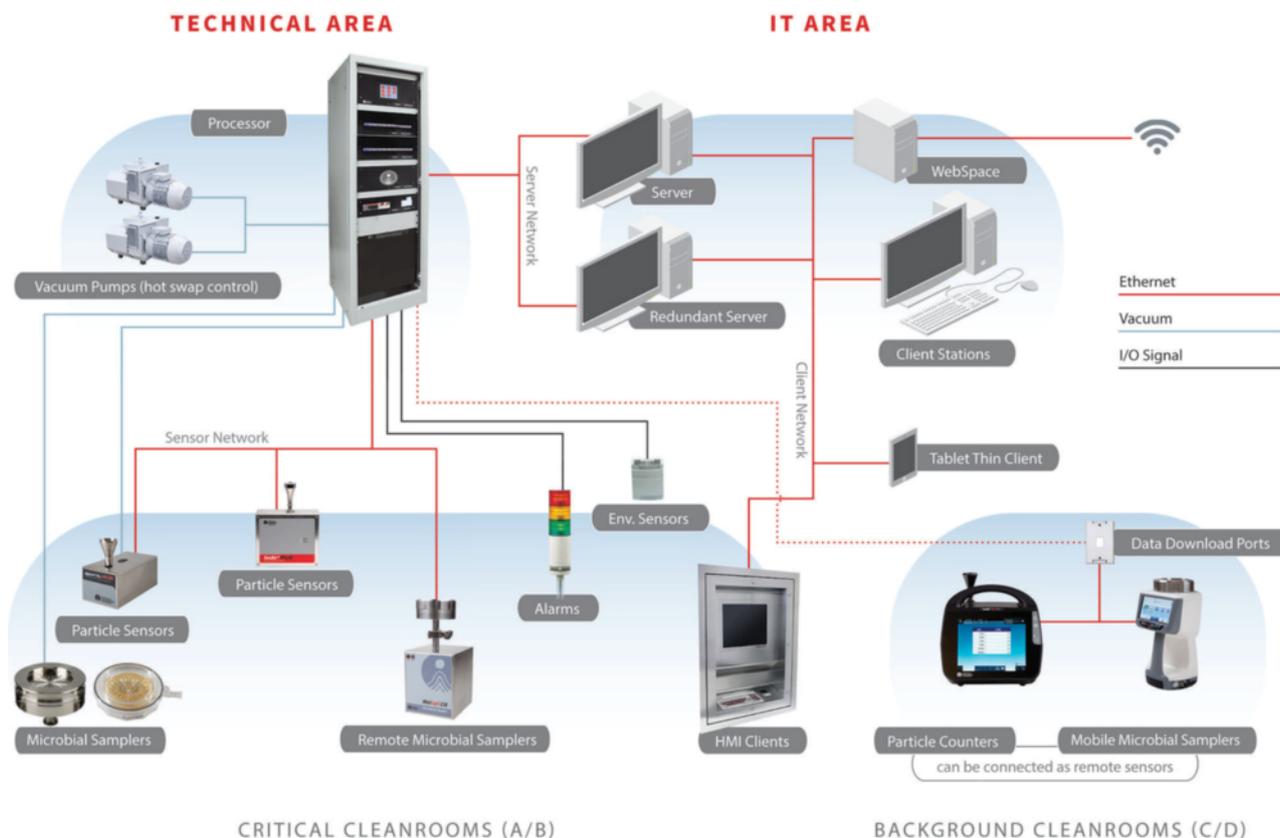


Figure 3: Schematic of theoretical configuration.

In conjunction with total particle and active and passive air sampling, it adds value in making fast decisions relative to lost control of an area.

Demonstration of asepsis and sterility is not guaranteed by a single piece of evidence alone, this is the introduction to the environmental monitoring chapter in EU GMP Annex 1.

#### „9. Environmental & Process Monitoring

9.1 The site's environmental and process monitoring programme forms part of the overall CCS and is used to monitor the controls designed to minimize the risk of microbial and particle contamination. It should be noted that the reliability of each of the elements of the monitoring system (viable, non-viable and APS) when taken in isolation is limited and should not be considered individually to be an indicator of asepsis. When

*considered together, the results help confirm the reliability of the design, validation, and operation of the system that they are monitoring.* [1]

It is an accumulation of data and information that leads to a complete understanding of the effectiveness of the environmental controls put in place. The overlap of particle and microbial data has been the established platform for demonstration of environmental control for over 20 years, where ideally no  $\geq 5 \mu\text{m}$  would exist. This was a function of large particles deemed either being a potential for carrying agents for microbiology or being clusters of microbiological entities capable of sustaining viability in the dry air associated with cleanroom environments. Once traditional microbiology and RMM give evidence that those particles are present in particle counting, the intersect of the 3 areas of data is where the re-

lationship of  $\geq 5 \mu\text{m}$  particles may be potentially harmful, microbiologically and in real-time.

### Environmental Monitoring to Demonstrate Cross Contamination Control

The resilience of a program to demonstrate cross-batch contamination, or intra-batch contamination, also relies on the type of processing performed.

Many facilities use individual rooms per batch; a single cleanroom is dedicated to one product batch for its processing stages and filling. Each room features a central bio-safety hood within a Grade B background. Operators within each space are responsible for maintaining the preparation, gowning, cleaning, and environmental monitoring required. The sample point location(s) may need to reflect the different activities within the hood/

## Summary Dashboard



Figure 4: Data and status information display.

room, and the flexibility in design of the monitoring system is required. Once a process has been completed, the room can be prepared for the next batch of product.

The environmental monitoring performed at the beginning and end of each batch demonstrates separation and the effectiveness of the cleaning and sanitization protocols. A continuous monitoring system will use tags in the data to isolate each batch record without the need to stop monitoring. This allows for easy transitions between phases of the process; separate recipes associated with each phase can assign appropriate alert and action limits prescribed for those activities.

In cleanroom operations where a production line process is established (i.e., where one product manipulation is performed at a single stage and then moved forward along the process for subsequent steps), the location of the environmental sample probe can be better aligned with the process. Each step can be monitored continuously, and during the "at rest" phases between

batches, unique data identifiers can be added via bar codes. A final report showing the progress and rest phases can be generated at the end of processing.

Where processing occurs within different modules of an isolator, it is possible to sanitize between batches, where required. Alternatively, sanitization and surface monitoring can be performed to demonstrate compliance. For Quality by Design (QbD) operations, the process can be validated, and tags in the data can show that specific functions for intra-batches occurred. Therefore, the system is not as reliant on finished product testing as previously may have been established.

There is a third hybrid operation where functions can be grouped into those being performed in lower grade zones and those that must be performed under unidirectional flow. The tracking of data in these applications becomes a key for reporting. Batch identification tags within the data (bar codes, RFID, etc.) allow for easier reporting of

the finished product. Intra-batch isolation becomes focused on critical risk activities, and monitoring is continuous throughout.

### Environmental Data Reporting

- *Data and Status Information Displays* – As the data being collected is now multivariate, a central reporting tool is applied; the data from various environmental components, along with the tagging of product through production, allows for a visualization of the facility layout with dashboards for current data and status information for each batch relative to the room and stage it is currently at.

Data, status, and sampling information can also be viewed for each dedicated area on a single screen as shown in fig. 4.

- *Report Generator* – The software requires a data report generator capable of providing reports for all recorded data as human readable: audit trails (events), data/

statistical summaries, and trend charts. The system should be capable of retrieving data historically (as defined in the site User Requirement Specification) for the associated system. Using filters for data, time, location, and batch, data should be readily accessed and, where required, exported, or printed to support the release of product.

- **Alarms** – The establishment of appropriate alarms based on the product and process steps can be tracked and reported via the dashboard interface. The display provides an alarm acknowledgment function; date, time, area, description, and other information for alarms; and the capability to sort alarms by different criteria.

Alarms based on trends should include a review of the process to determine any increasing excursions from action limits or alert levels.

The identification of consecutive or frequent excursions from alert levels may identify a common cause. For microbial limits, it is important to consider not only the quantity of Colony Forming Units (CFUs) detected but also any change in qualitative information, such as type and the predominance of specific organisms.

### Risk Assessment – Part 2

The information gathered in processing environmental data should feed back into the production activities. Operations should be reviewed when certain functions create an environmental concern: elevation of baseline values increasing towards alert or actionable thresholds. The review should be a gap analysis between the initial risk assessment and either a review of the control point and any associated changes for improvement or

enhanced/additional monitoring to ensure coverage of potential functions that may cause future defects.

### Summary

A continuous monitoring system for environmental parameters (including total particle, traditional microbiology, rapid microbiology, air velocity, temperature, humidity, air exchange rates, etc.) will establish the required demonstration of maintenance of the cleanroom. The association of the data to the batch will also allow for demonstration that intra-batch separation is established and maintained, and records of sanitization can be added to complete the batch record. All the data can be visualized.

### Literature

- [1] EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products

*swan*  
ANALYTICAL INSTRUMENTS



**Kontinuierliche Prozessüberwachung von TOC**

**AMI LineTOC**  
Frühzeitige Trenderkennung ohne Labormessungen. Automatische Verifikation (SST) und Kalibration bei minimiertem Unterhalt. Übersichtliche Anordnung der Komponenten und die menügeführte Bedienung ermöglichen eine einfache Handhabung.

**NEU: AMI LineTOC Compact**  
Diese Kompaktversion ist ideal für die Installation in gängigen Einbauräumen auf Wasseraufbereitungs- oder Verteilerkids, inkl. abnehmbarer Schutzhaube aus Edelstahl.

Swan Analytische Instrumente AG · CH-8340 Hinwil  
[www.swan.ch](http://www.swan.ch) · [swan@swan.ch](mailto:swan@swan.ch)

**SWISS  MADE**

AMI LineTOC Compact

AMI LineTOC



# Aktuelle Anforderungen an die Gefriertrocknung in der pharmazeutischen Industrie unter Berücksichtigung von Sustainability und Annex 1

Stefan Bieler und Udo Hahn • PPT Pharma Process Technology GmbH, Frankfurt am Main

Korrespondenz: Stefan Bieler, PPT Pharma Process Technology GmbH,  
Neue Mainzer Str. 66-68, c/o Mindspace 6. OG, 60311 Frankfurt am Main;  
Info@pp-technology.de

## Zusammenfassung

Die Gefriertrocknung, auch Lyophilisation genannt, spielt in der pharmazeutischen Industrie eine wichtige Rolle. Die Industrie setzt seit vielen Jahren Gefriertrocknungsverfahren ein, um die Haltbarkeit verschiedener Arzneimittel zu verlängern.

Die Herstellung pharmazeutischer Produkte erfolgt in einem streng regulierten Umfeld. Während des gesamten Herstellungsprozesses müssen die Anforderungen gemäß Good Manufacturing Practice (GMP) erfüllt sein. Dies betrifft sowohl die Räumlichkeiten, die Qualifizierung der Anlagen, als auch die Validierung der Prozesse.

Dieser Beitrag beschreibt die verfahrenstechnischen Anforderungen an die Gefriertrocknungsanlage sowie die regulatorischen und pharmazeutischen Bedingungen, die für den Betrieb einer Anlage erfüllt sein müssen.

Die Aspekte der ökologischen Nachhaltigkeit (Sustainability) werden auch in der pharmazeutischen Industrie thematisiert. Dahingehend wird ein aktueller Ausblick auf Trends zur Verbesserung der Nachhaltigkeit dieses Verfahrens gegeben.

## Key Words

- Gefriertrocknung
- Haltbarkeit
- Reinraum
- Qualifizierung
- Prozessvalidierung
- Nachhaltigkeit

## 1. Bedeutung der Gefriertrocknung/ Lyophilisation für die Pharmazie und die wichtigsten Herausforderungen an den Prozess

Die Gefriertrocknung wird seit vielen Jahren eingesetzt, um die Haltbarkeit verschiedener Arzneimittel

zu verlängern. Sie ist damit eine bewährte Methode zur Stabilisierung von Hydrolyse-empfindlichen aktiven Substanzen in der Pharmazie.

Produktionstechnische Bedeutung erlangte die Gefriertrocknung zur Zeit des Zweiten Weltkriegs in den USA durch die Stabilisierung von Blutplasma und die Herstellung von Penicillinen. In Zukunft wird die Ge-

friertrocknung sicher weiter an Bedeutung gewinnen, da immer mehr Arzneistoffe gen- oder biotechnologisch hergestellt werden. Diese Arzneistoffe sind meist besonders stabilitätsempfindlich und wertvoll, sodass Aufwand und Kosten der Gefriertrocknung in einem guten Verhältnis zum wirtschaftlichen Nutzen stehen.

## 1.1 Definition des Trocknungsprozesses

Das Verständnis der physikalisch-chemischen Eigenschaften der verwendeten Materialien ist eine Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Entwicklung eines Gefriertrocknungsprozesses. Nur wenige Formulierungen sind kristallin; die meisten Bestandteile gefriergetrockneter Produkte sind amorph und bilden beim Gefrieren eine glasartige Struktur. Die Auswahl der Hilfsstoffe in der Formulierung hat daher einen erheblichen Einfluss auf die thermischen Eigenschaften des Produkts und seine Fähigkeit, in angemessener Zeit getrocknet zu werden.

Daher muss auf der Grundlage der Rezeptur ein geeigneter Prozess ausgewählt werden. Dieser Prozess umfasst alle Phasen der Gefriertrocknung (Gefrieren, Primär- und Sekundärtrocknung). Für jeden Abschnitt müssen spezifische Temperatur-, Druck- und Zeiteinstellungen definiert werden (Abb. 1).

Der Prozess ist also generell produktspezifisch und muss für jede Formulierung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung, der Chargengröße und dem verwendeten Verpackungsmaterial entwickelt und validiert werden. Es gibt keinen universellen Herstellprozess, der für jedes Produkt gleichermaßen gut funktioniert.

## 1.2 Gleichmäßiges Einfrieren sicherstellen

Das Gefrieren auf Stellflächen als häufigstes Verfahren der Gefriertrocknung in der Arzneimittelherstellung hat den Vorteil, dass die Abkühlgeschwindigkeit ideal kontrolliert werden kann. Diese bestimmt die Gefriereschwindigkeit des Produkts und damit die Homogenität der Charge und die Größe der gebildeten Eiskristalle.

Wird eine Lösung abgekühlt, so findet zunächst eine Unterkühlung statt. Nach Einsetzen der Keimbildung (Bildung der Eiskristalle) erfolgt der Aufbau der Eiskristalle. Je mehr Zeit für die Kristallbildung zur

Verfügung steht, desto größer sind die entstehenden Eiskristalle. Größere Eiskristalle führen zu einer schnelleren Trocknung durch die Bildung großer, zusammenhängender Poren, die einen schnelleren Abtransport des Wasserdampfs ermöglichen.

## 1.3 Packmittelanforderung

Die gängigsten Packmittel für gefriergetrocknete pharmazeutische Produkte sind Flaschen und Vials.

Für die Arbeit mit Vials stehen Transportschalen zur Verfügung, bei denen der Boden entfernt werden kann. Die Schale wird mit den Vials bestückt und auf der Stellfläche positioniert. Anschließend wird der Boden entfernt. Dadurch liegt der Boden der Vials direkt auf der Stellfläche auf, was den Wärmeübergang in das Produkt erhöht. Für die Verarbeitung toxischer Substanzen sind spezielle Sicherheitssysteme wie Glove-Boxen erforderlich.

Bei der Auswahl des Primärpackmittels muss der Hersteller berücksichtigen, dass Wirkstoffe mit Glas, Kunststoffen oder Gummistopfen interagieren können. So kann es zu einer Adsorption des Wirkstoffs an der

Oberfläche des Fläschchens oder des Stopfens kommen, wodurch sich die Gesamtmenge des für die Entnahme zur Verfügung stehenden Wirkstoffs verringern kann. Dieser Effekt kann bei niedrig konzentrierten Produkten noch ausgeprägter sein.

Problematische Auswirkungen kann das Herauslösen von Bestandteilen wie Weichmachern oder anderen Substanzen haben. Diese können in einzelnen Fällen zu besonderen immunologischen Reaktionen führen.

## 2. Verfahrenstechnik: Neue Technologien und Trends

### 2.1 Aktueller Standard F-Gase

Bei der konventionellen Gefriertrocknung erzeugen Kompressor-Kältemaschinen die erforderliche Kälteleistung. Die benötigten tiefen Temperaturen von bis zu  $-80^{\circ}\text{C}$  werden dabei aktuell noch oft mit Kältemitteln erreicht, die Fluorkohlenwasserstoffe (FKW) beinhalten, z. B. mit R404A oder R452A. FKW werden seit 1995 als Kältemittel eingesetzt und haben die bis dahin

## Autoren



**Stefan Bieler**

Ein technisch orientiertes Studium zum Master of Science bildete die Grundlage für den bisherigen professionellen Werdegang von Stefan Bieler im Bereich der aseptischen Abfüllung und Gefriertrocknung von aktiven und inaktiven Impfstoffen. Die anschließende Auslandstätigkeit in den USA im Bereich Upstream und Downstream Manufacturing erweiterten die Kenntnisse über biotechnologische Produktionsprozesse im Bereich der Impfstoffherstellung. Seit 2021 leitet er als Head of Biotech die Sparte Biotech bei der Firma PPT Pharma Process Technology GmbH.



**Udo Hahn**

Udo Hahn ist staatlich geprüfter Chemotechniker mit langjähriger Erfahrung in der Pharmaindustrie. Als Laborleiter in der galenischen Entwicklung und Leiter der Herstellung für klinische Prüfpräparate zählte der Technologietransfer von Entwicklungsprodukten in die Produktion und die Leitung des GMP-Technikums zu seinem Verantwortungsbereich. Seit 2022 ist er als Senior Consultant PharmTech bei der Firma PPT Pharma Process Technology GmbH tätig. Durch seine GMP-Expertise zählen insbesondere die Qualifizierungsthemen und der Technologietransfer zu seinem Tätigkeitsbereich.

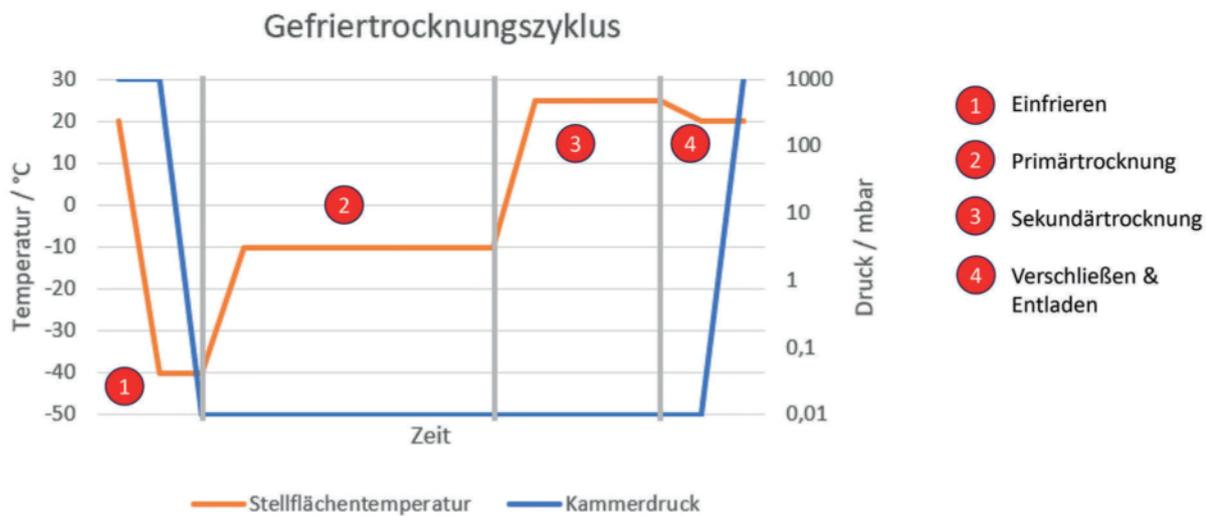


Abbildung 1: Gefriertrocknungszyklus (schematisch). 1: Einfrierphase, 2: Primärtrocknung bei reduziertem Druck, 3: Sekundärtrocknung bei gleichbleibendem Druck und schrittweisem Anheben der Stellflächentemperatur in der Sekundärtrocknung, 4: Verschließen unter Teilvakuum (Quelle: die Autoren).

bevorzugten Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW) bzw. teilhalogenierten Fluorchlorkohlenwasserstoffe (H-FCKW) schon länger abgelöst. FKW sind synthetisch hergestellte Stoffe. Es handelt sich um Kohlenwasserstoffe, deren Wasserstoffatome z. T. oder vollständig durch Fluor ersetzt wurden.

## 2.2 F-Gase-Verordnung

Aufgrund des hohen Fluoranteils haben FKW ein sehr hohes direktes Treibhauspotenzial (Global Warming Potential (GWP): 6 500–11 700) und sollten entsprechend dem Kyoto-Protokoll im Zeitraum 2008–2012 stark reduziert werden. Die Umsetzung erfolgte mit einer Fokussierung auf das Kältemittel R 404A mit einem GWP von ca. 3 300.

Die EU-F-Gase-Verordnung vom 09.06.2014 schreibt nun nachfolgend vor, das Kältemittel R404A bis zum 31.12.2029 in allen gewerblich genutzten Kühl- und Gefriergeräten auszutauschen. Das Ziel ist die Umsetzung der o. g. Verordnung für Bestandsanlagen durch Etablierung eines Kältemittels mit einem GWP  $\leq 2 500$ . Dies wird aber sicherlich nur eine Übergangsregelung sein können. Bei der Anschaffung neuer Gefriertrocknungsanlagen liegt der Fokus für die Kälteanlage bereits auf neuen, alternativen Technologien.

## 2.3 Neue Technologien zum Nachweis der Nachhaltigkeit

Die Kältetechnik mit neu entwickelten Hochleistungskältemitteln leistet neben dem Umweltschutz auch erhebliche Einsparungen mit deutlichem Einfluss auf den Energieverbrauch. Zusammen mit den Einsparungen durch kürzere Prozesszeiten verbrauchen Gefriertrocknungsanlagen heute bis zu einem Viertel weniger Energie.

Der Gefriertrocknungsprozess mit den neuen Technologien ist damit wesentlich energieeffizienter und auch variabler als noch vor wenigen Jahren. Die Anpassung und Weiterentwicklung der Prozesstechnologien in diesem Sinne ist ein wichtiger Beitrag zur Herstellung innovativer und qualitativ hochwertiger Arzneimittel.

### 2.3.1 Alternative Kältemittel

Die Hersteller von Gefriertrocknungsanlagen für die pharmazeutische Industrie arbeiten daran, alternative Kältemittel zu etablieren und ihre Technologien nachhaltiger und umweltfreundlicher zu gestalten. Weitere Entwicklungsziele der Unternehmen ergeben sich aus den Trends in der Pharmabranche, z. B. personalisierte Medizin, mRNA-, Gen- und Zelltechnologien. Sie beeinflussen die Produktionsstätten der Arznei-

mittelhersteller, die weniger Großanlagen benötigen, sondern eher dezentral und mit kleineren Anlagen produzieren. In Analogie zu den Chargengrößen werden bei Projekten für biopharmazeutische Arzneimittel tendenziell kleinere Anlagen installiert und häufig auch mehrere Gefriertrockner in Reihe geschaltet.

Als interessante Alternative hat sich in den letzten Jahren die kryogene Gefriertrocknung mit flüssigem Stickstoff als Kältemittel herausgestellt. Dieses Kältemittel unterliegt technologisch und im Hinblick auf das Treibhauspotenzial keinen Einschränkungen.

### 2.3.2 Stickstoffkühlung

Bei der Gefriertrocknung mit flüssigem Stickstoff werden die Kältemaschinen durch einen kryogenen Wärmetauscher ersetzt, der in einem Sekundärkreislauf je nach behördlich genehmigtem Gefrierverfahren z. B. Silikonöl als Wärmeträger abkühlt. Eine gleichmäßige Temperaturverteilung auf den Stellflächen ist wie bisher gewährleistet. Die erforderlichen Trocknungsschritte können somit weiterhin mit den bekannten Trocknungsparametern durchgeführt werden.

Der sublimierte Wasserdampf gefriert an den direkt mit Stickstoff gekühlten Kondensatorflächen. Auf

diese Weise können Kondensatortemperaturen bis zu  $-100\text{ °C}$  erreicht und die Trocknungszeiten verkürzt werden (da die Kondensatortemperatur unabhängig von der Sublimationsmenge immer gleich niedrig ist). Des Weiteren können auch lösungsmittelhaltige pharmazeutische Produkte kondensiert werden. Der verdampfte Stickstoff kann entweder unbedenklich in die Umgebung zurückgeführt oder einem werksinternen Stickstoffnetz zugeführt werden, sodass im letzteren Fall keine zusätzlichen Betriebsmittelkosten entstehen.

Im Anschluss an die Nachtrocknung wird die Trockenkammer mit gasförmigem Pharmastickstoff gemäß der European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) auf Atmosphärendruck belüftet, um das hygroskopische Trockengut vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 2.3.3 Natürliche Kältemittel

Kohlenwasserstoffe (HCs) wie Isobutan (R600a) und Propan (R290) eignen sich hervorragend als natürliche Kältemittel. Neben der Umweltfreundlichkeit bieten HCs erhebliche Kostenvorteile beim Kühlen und Gefrieren. Als Ersatz für die umweltschädlichen Fluorkohlenwasserstoffe sind HCs mit Ölen und anderen Komponenten kompatibel, die in vielen bestehenden Kühlanlagen verwendet werden.

HCs sind brennbar – daher sind bestimmte Regeln für den sicheren Umgang mit diesen Stoffen erforderlich.

Isobutan (R600a) ist der meistverwendete HC in heimischen Kühl- und -Gefriergeräten. Propan (R290) ist dagegen häufiger in gewerblichen Wärmepumpen, Klimaanlageanlagen sowie Kühl- und Gefriergeräten zu finden.

Die meisten HC-Kältemittel haben ein GWP von 3 – gegenüber z. B. 3 300 beim synthetischen Kältemittel R404A.

### 2.3.4 Luftkühlung

Eine weitere Option ist, die Umgebungsluft zur Kühlung zu verwenden.

Dies bietet gleich mehrere Vorteile. Zum einen ist Luft bei  $\text{GWP} = 0$  überall vorhanden, gefahrlos einzusetzen und klimaneutral. Gesetzliche Regularien in Hinsicht der F-Gase-Verordnung finden somit keine Anwendung. Zum anderen sind Temperaturen von unter  $-80\text{ °C}$  mit Kaltluftmaschinen schon bei einem sehr niedrigen Betriebsdruck problemlos zu erreichen.

Gekühlt wird über einen Ladespeicher, aus dem auch mehrere Verbraucher tiefkaltes Öl zum Kühlen entnehmen können. Durch den thermischen Ölspeicher gelingt es, mit geringer Kälteleistung der Kaltluftmaschinen einen hohen Kältebedarf abzudecken.

Der Ladespeicher versorgt die Verbraucher wie Stellplatten, Eiskondensator oder Schockfroster direkt mit dem Kälte Träger und kann dadurch binnen kürzester Zeit große Leistungen mit homogener Temperaturverteilung generieren.

## 3. Regulatorische und pharmazeutische Anforderungen – Annex 1

Die Herstellung pharmazeutischer Produkte findet in einem streng regulierten Umfeld statt. Während des gesamten Herstellungsprozesses müssen die Anforderungen gemäß Good Manufacturing Practice (GMP) erfüllt werden. Dies betrifft sowohl die Räumlichkeiten und die Qualifizierung der Anlagen als auch die Validierung der Prozesse.

Die verbindlichen Vorgaben für die Gefriertrocknung sind im EU-GMP-Leitfaden Annex 1 für die Herstellung steriler Arzneimittel und in der DIN EN ISO 14644 für Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche beschrieben. Auf die DIN EN ISO 14644 verweist auch der Annex 1 ausdrücklich.

### 3.1 Reinraum

Im Rahmen des aseptischen Herstellungsprozesses müssen die gefüllten Vials während aller Prozessschritte

bis zum vollständigen Verschließen der Verpackung unter Reinraumbedingungen der Klasse A gehalten werden. Kritische Schritte sind dabei das Be- und Entladen des Gefriertrockners und der Transport der gefüllten Vials zum Trockner und zurück. Automatische Be- und Entladesysteme ermöglichen hier einen Prozessablauf, der gänzlich ohne Eingriff des Bedienpersonals auskommt. Sind manuelle Teilschritte nicht zu vermeiden, bieten sich Restricted Access Barrier Systems (RABS) oder Isolator-Systeme an (Abb. 2), um das Produkt vor Kontamination durch das Personal zu schützen. Die Sterilität des Endprodukts wird somit durch das Handling in Reinraumbereichen sichergestellt.

### 3.2 Transport

Der Transport gefüllter, unverschlossener oder z. T. verschlossener Vials vor der Gefriertrocknung wird als einer der kritischsten Prozessschritte definiert. Der Transport muss unter aktiver Belüftung (Laminar Air Flow) oder in geschlossenen Transfereinrichtungen erfolgen, um Reinraumbedingungen der Klasse A zu gewährleisten. Einige Anbieter von automatisierten Be- und Entladesystemen haben sich auf diese Herausforderung spezialisiert.

### 3.3 Verschließen

Nach der Trocknung werden die mit Produkt befüllten Vials in der Gefriertrocknungskammer verschlossen, meist unter Teilvakuum. Durch Zusammenfahren der Stellflächen werden die lose aufgesetzten Stopfen in die Vials gedrückt. Um die Gefäße vollständig zu verschließen, werden diese mit Aluminiumkappen verbördelt. Erst dann ist das Verschlusssystem für aseptisch abgefüllte Behälter komplett versiegelt.

Das Verbördeln der Kappe sollte daher so schnell wie möglich nach dem Einsetzen des Stopfens erfolgen. Dieser letzte Schritt in der Abfüllung kann auf 2 Wegen erfolgen: Beim Verbördeln als aseptischer



Abbildung 2: Isolator zur Abfüllung aseptischer Produkte (Quelle: Optima).

Prozess müssen die Aluminiumkappen vor Verwendung sterilisiert werden und das Verschließen muss unter Bedingungen der Reinraumklasse A erfolgen. Für das Verbördeln außerhalb des aseptischen Kernbereichs können die Vials auch unter Bedingungen der Reinraumklassen C oder D vollständig verschlossen werden. Allerdings müssen die teilverschlossenen Gefäße dann unter Klasse-A-Bedingungen aufbewahrt werden, bis sie den aseptischen Bereich verlassen. Sobald sich die Vials außerhalb des sterilen Bereichs befinden, ist sicherzustellen, dass sie durch eine Klasse-A-Luftversorgung geschützt werden. Dabei ist (im Gegensatz zu sonstigen Vorgaben im Annex 1) lediglich die Qualität der Luftversorgung und nicht die Klasse-A-Qualität der Arbeitsumgebung sicherzustellen.

### 3.4 Sterilität

Sterilität ist laut Definition der Ph. Eur. die Abwesenheit von lebensfähigen Mikroorganismen.

Durch die Prozessierung der Abfüllung und Verbördelung in einem Reinraumklasse-A-Bereich, kontaminationsfreie Prozessführung und letztendlich durch das wasserfreie Lyophilisat selbst erhält man ein ste-

riles Endprodukt. Durch die Sterilität ist eine Haltbarkeit für einen definierten Zeitraum erreicht, der mit Stabilitätsdaten belegt werden muss. Die Prüfung auf Sterilität muss gemäß Ph. Eur. 2.6.1 im Rahmen der Produktfreigabe bzw. auch schon als Inprozesskontrolle überprüft werden.

Ein fehlendes Wachstum von Mikroorganismen in der untersuchten Probe beweist zwar die Keimfreiheit der Probe, aber nicht zwangsläufig auch die Keimfreiheit der gesamten Charge. Daher sind die aufgezeigten GMP-Prozesse und deren Dokumentation essenziell für die Qualität des Produkts.

### 3.5 Dichtigkeitstest

Die Dichtigkeitsprüfung von pharmazeutischen Produkten (Container Closure Integrity Testing – CCIT) ist ein wichtiger Faktor, um die Sterilität und Stabilität des Arzneimittels in den Behältnissen aufrechtzuerhalten und zu dokumentieren. Automatisierte Maschinen bieten eine effektive, zerstörungsfreie Möglichkeit, selbst bei großen Chargen jedes einzelne Behältnis zu testen, um die Qualität des Endprodukts sicherzustellen.

Die Headspace-Analyse eignet sich für gefriergetrocknete Produkte und Arzneimittel, die unter Vakuum

abgefüllt oder mit Gas gereinigt wurden. Mithilfe der Laserspektroskopie misst sie die Lichtmenge, die durch den Gasraum dringt, und überprüft Änderungen des Gesamtdrucks oder der Gaszusammensetzung im Kopfraum. Durch Undichtigkeiten kann Gas von außerhalb des Behälters in den Kopfraum gelangen. Wenn ein Behälter ursprünglich mit einer veränderten Atmosphäre im Kopfraum verarbeitet wurde, kann eine Korrelation zwischen einer Erhöhung des Gesamtdrucks oder einer partiellen Erhöhung des Sauerstoffdrucks und einer Leckrate hergestellt werden.

### 3.6 Qualifizierung

In der pharmazeutischen Industrie sind Qualifizierung und Validierung die Voraussetzung für eine GMP-konforme Arzneimittelherstellung. Die Qualifizierung bezieht sich dabei auf die Ausrüstung (Räume, Anlagen und IT-Systeme), die Validierung auf die Prozesse (Herstellung und Verpackung, Reinigung, IT-Prozesse). Durch eine erfolgreiche Qualifizierung und Validierung wird die Eignung der Ausrüstung und Prozesse für den vorgesehenen Zweck nachgewiesen.

#### 3.6.1 Reinraum

Gesetzliche Grundlage für die Reinraumqualifizierung sind die Regelungen der Europäischen Union, insbesondere die EU-Richtlinie 2017/1572, die zusammen mit weiteren europäischen Richtlinien in nationales Recht umgesetzt wurde. Für Deutschland ist dies die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV).

Artikel 8 der EU-Richtlinie definiert für Räumlichkeiten und Ausrüstung (Auszug):

- ...die Räumlichkeiten müssen für den vorgesehenen Zweck geeignet sein ...;
- ...jede Einwirkung, die die Qualität des Produkts beeinträchtigt, ist zu vermeiden ...;
- ...die Eignung muss nachgewiesen werden.

Absatz 3 regelt den Nachweis der Eignung von Räumen und Anlagen der Raumlufttechnik (RLT), die Qualifizierung. Ein dokumentierter Eignungsnachweis ist also durch die GMP-Regularien zwingend vorgeschrieben.

Die Qualifizierung soll sich auf die für die Produkt- und Personensicherheit wesentlichen Aspekte und Parameter aus der Risikobeurteilung beschränken; für alles andere, was für die technisch ordnungsgemäße Funktion der Räume und RLT-Anlagen erforderlich ist, genügt eine technische Abnahme nach der Good Engineering Practice (GEP).

### 3.6.2 Geräte

Für die Qualifizierung von Gefriertrocknungsanlagen gelten die gleichen Grundsätze wie für andere Anlagen, die im GMP-Bereich eingesetzt werden.

Die Installationsqualifizierung (IQ) ist der erste Teil der Gerätequalifi-

zierung. Hier wird überprüft, ob die Ausführung der Konstruktionspezifikation entspricht, ob alle Komponenten gemäß Bestellung vorhanden sind und gemäß den Spezifikationen (Layout-Zeichnungen, Schaltpläne usw.) korrekt funktionieren. Besonderes Augenmerk sollte im Fall der Gefriertrocknungsanlagen auf die korrekte Funktion/Kalibrierung der Temperatur- und Drucksensoren gelegt werden (Oberflächentemperatur am Ein- und Auslass, Kondensatortemperatur, Produkttemperaturfühler, Kammerkapazitätsmanometer und/oder -pirani). Zudem sollten ggf. angeschlossene Versorgungseinrichtungen ebenfalls überprüft werden.

Während der Funktionsqualifizierung (OQ) wird die korrekte Funktion des Gefriertrockners gemäß seiner Spezifikation überprüft. Dazu gehören u. a.:

- Gleichmäßigkeit der Temperaturverteilung auf der Oberfläche

der Stellflächen innerhalb einer Stellfläche sowie zwischen den Stellflächen („Stellflächen-Mapping“)

- Abkühlzeit der Stellflächen auf die Solltemperatur und Kontrolle der Stellflächentemperatur
- Zeit bis zum Erreichen des Vakuumsollwerts
- Minimal erreichbares Vakuum
- Leckrate
- Kontrolle des Kammerdrucks
- Kondensatortemperatur und -kapazität
- Abdeckung des Cleaning-in-Place (CIP)-Systems
- Druck- und Temperaturkontrolle in puncto Sterilization-in-Place (SIP)
- Abkühlzeit nach Reinigung und Sterilisation

Die OQ beinhaltet auch die Schulung des Bedienpersonals sowie die Erstellung von gerätespezifischen Kalibrier- und Reinigungsvorschriften und Wartungsplänen. Die Quali-

Ihr kompletter Lösungsanbieter für Smart Factory von pharmazeutischen Anlagen im Green- und Brownfield



Quelle: iStock | JurgaR

#### Leistungen:

- › Consulting
- › Analyse und Konzeption
- › Spezifikation
- › Automatisierungstechnik
- › Software-Implementierung
- › Qualifizierung und Validierung
- › Annex 1 Lösungen
- › OT-Cyber-Security

## HEITEC

HEITEC AG  
Brunnenstraße 36  
74564 Crailsheim  
Tel: 07951 / 93 66-0  
www.heitec.de

Bereit für Annex 1?  
Wir sind es!



Neu: Epsilon 2-10D LyoLift

Pharmazeutischer Gefriertrockner mit halbautomatischem Beladesystem für sicheres Vial-Handling im Isolator.



Besuchen Sie uns: Stand A 19

www.martinchrist.de

tät der bereitgestellten Medien Reinstampf und Stickstoff wird ebenfalls überprüft. Vor der Einleitung in den Gefriertrockner wird der Dampf über einen Sterilfilter geleitet, um die Keimfreiheit des Produkts zu gewährleisten. Der Gefriertrockner wird abschließend mit trockenem Stickstoff oder trockener Luft belüftet. Die Filter müssen vor und nach dem Einsatz auf ihre Integrität geprüft werden, um ein mögliches Versagen zu dokumentieren und qualitätsrelevante Maßnahmen zu ergreifen.

Bei der Leistungsqualifizierung (PQ) als Abschluss der Anlagenqualifizierung wird die Anlage unter Beladung getestet. Dies geschieht entweder mit dem tatsächlichen Produkt oder mit einer Ersatzformulierung, deren Eigenschaften mit dem tatsächlichen Produkt vergleichbar sind. Die Testbedingungen sollten den gesamten Bereich der späteren Prozessbedingungen abdecken. Testläufe unter voller Beladung bei unterschiedlichen Stellflächentemperaturen und Kammerdrücken (entsprechend unterschiedlichen Sublimationsraten) können wichtige Informationen über die Leistungsgrenzen der Anlage liefern.

Es ist zu dokumentieren, dass vor Beginn der PQ alle erforderlichen Methoden entwickelt, die Standard Operating Procedures (SOPs) fertiggestellt und die Schulung des Personals abgeschlossen sind.

### 3.7 Prozessvalidierung

Die Validierung ist der dokumentierte Nachweis, dass ein Prozess oder ein System vorher festgelegte Anforderungen (Akzeptanzkriterien) im praktischen Einsatz reproduzierbar erfüllt.

In den behördlichen GxP-Richtlinien (Good Laboratory Practice, Good Clinical Practice, GMP) wird gefordert, dass pharmazeutische Unternehmen Prozesse, die Einfluss auf die Produktqualität haben, validieren müssen, sofern keine 100%-Kontrolle im Prozess gegeben ist.

Vor der Durchführung der Prozessvalidierung müssen folgende Nachweise erbracht werden:

- Geräte- und Anlagenqualifizierung
- Methodvalidierung
- Validierung der Reinigung
- Validierung des Computersystems (CSV)
- Risikoanalyse des Prozesses

## 4. Nachhaltigkeit

Nachhaltiges Handeln ist heute lebensnotwendig und bedeutet für die Menschheit, beim Verbrauch von Rohstoffen und anderen Schätzen der Erde Rücksicht auf nachfolgende Generationen zu nehmen. Die passende Devise ist klar definiert: Nicht mehr verbrauchen als nachwachsen kann.

Die Gefriertrocknung ist ein energieintensiver Prozess. Man könnte meinen, dass diese Art der Trocknung nicht so recht in die Zeit des Energiesparens und des Klimawandels passe. Bei genauerem Hinsehen stellt man jedoch fest, dass es sich um die schonendste Art handelt, Produkte zu trocknen, und somit eine lange Haltbarkeit gewährleistet. Durch Gefriertrocknung kommt man z.T. für die Lagerung ganz ohne Kühlenergie und Stabilisatoren aus, wie sie für Frischprodukte notwendig wären.

Gleichzeitig ist es aber auch wichtig, bei der Gefriertrocknung den Energieverbrauch zu reduzieren, sparsam mit Ressourcen umzugehen und erneuerbare Energien zu nutzen. Deshalb muss die Industrie hier gezielt ein Energiemanagementsystem einführen und ihre Prozesse, Tätigkeiten und Anlagen danach ausrichten und optimieren. Nachhaltigkeit ist bereits in der Strategie vieler Pharmakonzerne und den jeweiligen Business-Sektoren fest verankert. Es wurden Fachbereiche etabliert, die sich auf verschiedensten Ebenen mit der Thematik beschäftigen. Jedoch bestehen z.T. Zielkonflikte (etwa Nachhaltigkeit vs. Kostenneutralität bei Investitionen). Das definierte Kernziel ist die CO<sub>2</sub>-Neutralität.

Um die CO<sub>2</sub>-Reduktion transparent zu machen, empfiehlt sich eine geeignete Berechnung des CO<sub>2</sub>-Fußabdrucks. Modelle dazu kann man aus der Lebensmittelindustrie herleiten.

Konstruktive Aspekte und Ansatzpunkte für eine nachhaltige Prozessführung könnten z. B. sein:

- Einsatz intelligenter Technik und Antriebe mit geringem Stromverbrauch
- Alternative Kühlung mit Fluss-/Brunnenwasser oder aufbereitetem Nutzwasser
- Reduzierter Wasserverbrauch
- Regenerative Energien, wie Geothermie, Photovoltaik, Fernwärme
- Nachhaltige Materialien bzw. Wiederverwertung bei der Auswahl der geeigneten Packmittel
- Luftwechsel im Betrieb reduzieren, bei Einhaltung der Vorgaben und Grenzwerte
- Betriebsfreie Zeiten einplanen, durch Kampagnenfertigung oder Schichtarbeit

Aber wie könnte man die anspruchsvollen Anforderungen in den GMP-Bereichen umsetzen? Diese sind für die Herstellung von pharmazeutischen Produkten zwingend erforderlich.

Eine Möglichkeit ist, die Luftgeschwindigkeit in Reinraumbereichen mit RABS- und Isolatoren-Technologie abzusenken. Warum sind hier eigentlich 0,45 m/s als Standard gefordert?

Zu Beginn der 1960-er Jahre hat Willis Whitfield den modernen Reinraum erfunden und die Luftgeschwindigkeit damals mit  $\approx 1$  mph (= 0,45 m/s) festgelegt [1].

Ein Lösungsansatz könnte also sein, die Luftgeschwindigkeit zu drosseln (z. B. auf 0,2–0,3 m/s) und per Strömungsvisualisierung die Laminarität nachzuweisen. Dies wäre im Rahmen einer Reinraumqualifizierung zu bestätigen – eine Investition, die sich lohnen könnte.

Ein weiterer und berechtigter Ansatzpunkt ist das Meiden von Chlor- und Fluorverbindungen für die Kühlsysteme. Neue Entwicklungen und

Systeme wie oben beschrieben bieten erfolgsversprechende Lösungen. Der alternativ zu herkömmlichen Kältemitteln eingesetzte flüssige Stickstoff belastet beim Einsatz nicht die Umwelt.

Das Stickstoff-Gas kann darüber hinaus nach der Gefriertrocknung noch zu weiteren Zwecken (z. B. als Schutzgas) genutzt werden. Allerdings ist die Verflüssigung des Stickstoffs ein sehr energieintensiver Prozess – dies gilt es zu bedenken. Luftkühlung und natürliche Kältemittel mit nahezu vernachlässigbarem GWP sind bereits etablierte Alternativen, die weiter optimiert werden.

Die Entwicklung flüssiger Produkte, die eine hohe chemische Stabilität besitzen und eine längere Haltbarkeit garantieren, könnte die Gefriertrocknung für die Zukunft obsolet machen. Dadurch könnte die erforderliche große Energiemenge, wie sie für den Gefriertrocknungsprozess benötigt wird, eingespart werden.

## 5. Fazit

Die Gefriertrocknung ist für die Haltbarkeit von Arzneimitteln in der pharmazeutischen Industrie zurzeit unentbehrlich. Trotz aktuell noch schlechter Performance bei Energieausbeute und Treibhauspotenzial wurden die Entwicklungen hier enorm forciert. Neue Technologien mit Potenzial für eine bessere Nachhaltigkeit stehen zur Verfügung. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen wurden angepasst: Neue Anschaffungen von Gefriertrocknungsanlagen können nur noch mit alternativen Kühlmitteln (z. B. Luft oder Stickstoff) getätigt werden. Damit lässt sich die Lyophilisation als Prozess in die Zukunft transferieren.

## Literatur

- [1] HPCi Media Limited. A revolutionary invention. Cleanroom Technology [Internet]. 2012 Nov 28. Available from: [https://www.cleanroomtechnology.com/news/article\\_page/A\\_revolutionary\\_invention/82304](https://www.cleanroomtechnology.com/news/article_page/A_revolutionary_invention/82304).

Der Link wurde zuletzt abgerufen am 22.01.2024.

## Weiterführende Literatur

- EU-GMP-Leitfaden Annex 1 „Herstellung steriler Arzneimittel“
- U.S. Food and Drug Administration Guidance for Industry „Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice“
- DIN EN ISO 14644 für Reinräume
- EU-Richtlinie 2017/1572
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
- ICH-Q7-Leitlinie – Good Manufacturing Practice
- GMP-Berater, GMP-Verlag Peither AG



[www.atecgroup.de](http://www.atecgroup.de)

Visit us on  
Linked 

# Von der Kür zur Pflicht: Nachhaltige Verpackungen als konkrete Herausforderung für die Pharmaindustrie

Maren Kobusch • Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG, Laupheim

Korrespondenz: Maren Kobusch, Uhlmann Pac-Systeme GmbH & Co. KG, Uhlmannstr. 14-18, 88471 Laupheim; kobusch.m@uhlmann.de

## Zusammenfassung

Verpackungen sind ein wichtiger Faktor bei der Reduzierung klimaschädlicher Emissionen. Von der anstehenden Anpassung der EU-Verpackungsverordnung an strenge Klimaziele ist auch die Pharmaindustrie betroffen: Der Auf- und Ausbau bzw. der Zugang zu Netzwerken mit entsprechender umfassender Verpackungskompetenz wird zu einem wichtigen strategischen Erfolgsfaktor für Pharmaunternehmen und deren Dienstleister. Bereits jetzt müssen die Voraussetzungen für einen höheren Digitalisierungsgrad und flexible Prozesse geschaffen werden.

## Einleitung

Lange Zeit galt Nachhaltigkeit noch als Wohlfühl- und Imagethema, mit dem man bei Veranstaltungen für die breite Öffentlichkeit punkten konnte und das sich auf der Website gut macht. Das hat sich in jüngster Zeit deutlich geändert: Politik und Gesetzgeber geben Industrie und Wirtschaft klare, verbindliche Ziele in Richtung Carbon Net Zero vor. Sie gelten auch für die pharmazeutische Industrie. Hier treffen die Forderungen nach nachhaltigen, CO<sub>2</sub>-reduzierten Produktions- und Verpackungsprozessen auf ein regulatorisches Umfeld, in dem sich Zulassungen und Zertifizierungen z. T. bis auf die Art der Verpackungsmaterialien erstrecken. Hinzu kommt der weltweite Trend zu Parenteralia mit ihren spezifischen Verarbei-

tungs- und Verpackungsanforderungen sowie differenzierten Produktlebenszyklen. Dieser Beitrag skizziert, wie die Pharmaverpackungsindustrie auf diese komplexe Situation reagiert.

Auch wenn die Verhandlungen für ein weltweites Abkommen zur Reduzierung von Plastikmüll nicht so recht vorankommen – mit der bereits geltenden EU-Verpackungsverordnung setzt sich einer der bedeutendsten Wirtschaftsräume der Welt ambitionierte Ziele bei der Vermeidung und dem Recycling von Verpackungen. Mit der anstehenden Überarbeitung der EU-Rechtsvorschriften zu Verpackungen und Verpackungsabfällen – Packaging and Packaging Waste Directive (PPWD – Directive 94/62/EC) – werden diese Ziele noch weiter verschärft und deutlich konkreter formuliert [1].

## Key Words

- Nachhaltigkeit
- Pharmaverpackungen
- Verpackungsverordnung
- PPWD
- Materialflexibilität

2021 fielen in der EU insgesamt 84,3 Mio. t Verpackungsabfälle an. Das sind 4,8 Mio. t mehr als im Vorjahr. Dieser Anstieg ist durchaus typisch: Trotz der bereits geltenden Verpackungs- und Recyclingvorschriften haben die EU-Bürger seit 2012 jedes Jahr rund 3,4 kg mehr Verpackungsmüll pro Kopf produziert. Im europäischen Durchschnitt fallen aktuell fast 180 kg Verpackungsmüll pro Kopf und Jahr an. Deutschland gehört wenig überraschend zu den größten Produzenten: Wer hier lebt, produziert im Schnitt 236 kg Verpackungsmüll. EU-Spitzenreiter ist übrigens Irland: Dort sind es 246 kg [2].

Papier und Pappe machen mit 40,3 % den größten Anteil am Verpackungsabfall aus. Kunststoff liegt bei 19 %, gefolgt von Glas mit 18,5 %. Holz macht 17,1 % aus,



Abbildung 1: PET Mono-Blister sind bereits größtenteils Plug-and-Play-fähig und weisen eine hohe Recyclingfähigkeit auf. Durch eine Mikroritzung, die bei PET Mono-Blister in der Deckfolie möglich ist, wird Durchdrückbarkeit erleichtert (Quelle aller Abbildungen: Uhlmann Pac-Systeme).

Metall 4,9 %. Etwa 40 % der Kunststoffe und 50 % des Papiers, die in der EU überhaupt als Primärrohstoffe verarbeitet werden, werden für Verpackungsmaterialien verwendet [2].

Die in der überarbeiteten EU-Direktive für Verpackungen und Verpackungsabfälle formulierten Maßnahmen und Regularien haben ein Ziel: Bis 2040 sollen die Verpackungsabfälle EU-weit um 15 % gegenüber dem Aufkommen im Jahr 2018 reduziert werden. Werden die von der Kommission vorgeschlagenen Maßnahmen umgesetzt, rechnet diese damit, dass die Treibhausgasemissionen aus dem Verpackungssektor bis 2030 auf 43 Mio. t CO<sub>2</sub> sinken – ein wesentlicher Beitrag zu den Klimazielen der EU. Der Vorschlag der EU-Kommission konzentriert sich auf die 3 Handlungsfelder im folgenden Absatz [2].

### Vermeidung – Recycling – Sekundärrohstoffmarkt

Der beste Verpackungsabfall ist der, der erst gar nicht entsteht. Deshalb sieht der Entwurf der EU-Kommission die Abschaffung vieler Verpackungsformen vor, die heute v. a. im Bereich Lebensmittel und Getränke sowie in der Gastronomie noch völlig selbstverständlich und extrem weit verbreitet sind. Dazu gehören v. a. Einwegverpackungen

für Lebensmittel und Getränke, die in Restaurants und Cafés konsumiert werden, aber auch der Lebensmitteleinzelhandel mit Einwegverpackungen für Obst und Gemüse ist betroffen. Auf der Verbotsliste stehen auch Miniverpackungen für Hygiene- und Kosmetikprodukte, wie sie besonders in der Hotellerie verwendet werden. Wiederverwendbare und nachfüllbare Verpackungslösungen sollen dagegen gefördert werden (reuse and refill).

Zweitens will die EU die Grundlagen dafür schaffen, dass geschlossene, qualitativ hochwertige Recyclingkreisläufe (closed-loop recycling) entstehen bzw. rasch deutlich ausgebaut und ausgeweitet werden. Der Kommissionsvorschlag sieht daher vor, dass bis 2030 alle Verpackungen auf dem EU-Markt so gestaltet sein müssen, dass sie wirtschaftlich recycelt werden können. Drittens soll durch die Festlegung verbindlicher Ziele für den Anteil recycelter Kunststoffe an den verwendeten Verpackungsmaterialien der Bedarf an Primärrohstoffen verringert und ein funktionierender Markt für Sekundärrohstoffe geschaffen werden [1–3].

### Regulatorik vs. Nachhaltigkeit?

Pharmaverpackungen sind von den Verschärfungen der PPWD massiv betroffen: Refill- und Reuse-Lösungen werden in diesem Bereich nur sehr selektiv möglich sein. Aber auch die vollständige Recyclingfähigkeit der Verpackungen in einem Zeitraum von gut 10 Jahren zu erreichen ist eine extreme Herausforderung: Die heute eingesetzten Primär- und die überwiegende Zahl der Sekundärverpackungen sind das Ergebnis jahrelanger Forschung und Entwicklung sowie aufwendiger Zulassungs- und Zertifizierungsverfahren, die bis hin zu Materialvorgaben reichen. Sie erfüllen die sensiblen und hohen Anforderungen an Hygiene, Sterilität, Stabilität und physikalische Schutzfunktionen, die

im Pharmabereich an Verpackungen gestellt werden.

Hersteller, Vertragshersteller und -entwickler (Contract Development and Manufacturing Organizations, CDMOs) und Verpackungsunternehmen können Blister und Trays nicht ohne Weiteres auf gut recyclebare Monostofflösungen (Abb. 1) umstellen oder biologisch abbaubare Materialien einsetzen. Selbst der Einsatz von Kunststoffen, die aus recyceltem Kunststoff produziert wurden, hat (wo es bereits eigentlich technisch möglich ist) aktuell oft regulatorische Grenzen.

Die politisch Verantwortlichen auf Bundes- und EU-Ebene haben diese Probleme zumindest z. T. erkannt: Die Reduktionsziele für die Pharmabranche werden voraussichtlich weniger streng ausfallen als für andere Branchen. Als Frist wird das Jahr 2035 vorgeschlagen. Bis dahin sollen 70 % der Verpackungen recyclingfähig sein. Doch gerade die Verpackungsdienstleister sollten sich vom Umstellungszeitraum von etwas mehr als 10 Jahren nicht in Ruhe wiegen lassen: Zwar gibt es schon heute eine Vielzahl

### Autor



**Maren Kobusch**

Maren Kobusch ist als Strategic Product Manager Smart Services and Tools seit Aug. 2021 bei Uhlmann Pac-Systeme tätig. Sie verantwortet ein interdisziplinäres Team aus den Bereichen Digitalisierung, Automation und Verpackungskompetenz. Ihr Fokus liegt auf der Entwicklung innovativer und nachhaltiger Lösungen für die komplexen Anforderungen dynamisch wachsender Pharmamärkte weltweit. Kobusch ist Master of Engineering (MEng) der Hochschule Osnabrück, wo sie seit 2021 auch einen Lehrauftrag im Bereich Technologie Engineering/Service Engineering innehat.



Abbildung 2: Blisterlinien, die ursprünglich darauf spezialisiert sind, Spritzen, Fläschchen und Ampullen in einem Kombiblistern gemeinsam mit verschiedenen Informationsformaten in einer Faltschachtel zu verpacken, können z. T. bereits heute für die Verarbeitung von PP-Monoblistern umgerüstet werden. Ein gut vernetztes System aus Blistermaschine und Kartonierer ermöglicht dies.

Materialien (Abb. 2) auf dem Markt, mit denen sich die Anforderungen an nachhaltiges Verpacken gerade im Bereich der Sekundärverpackungen gut realisieren lassen. Doch Zulassungs- und Zertifizierungsverfahren für veränderte Verpackungen und Verpackungsprozesse sind relativ zeit- und ressourcenaufwendig. Verpackungsdienstleister sind im Zweifelsfall oft die Letzten in der Kette – das kann zu einem zeitlich sehr eng gesteckten Umsetzungsrahmen führen.

### Nachhaltigkeitsstrategie als notwendige Bedingung

Daher ist es für Verpackungsdienstleister ausgesprochen sinnvoll, sich frühzeitig mit dem Thema nachhaltige Pharmaverpackungen zu beschäftigen, zumal viele Pharmaunternehmen bereits an der Umsetzung eigener Klimaziele arbeiten. Diese orientieren sich zwar an den Zielvorgaben der EU und internationaler Klimaabkommen, setzen aber oft auch ambitioniertere Zeithorizonte. Daraus ergeben sich bereits jetzt Konsequenzen für die Unter-

nehmen in der Wertschöpfungskette. So fragen v. a. internationale Pharmakonzerne bei ihren Zulieferern und Dienstleistern immer häufiger eine Form von Nachhaltigkeits- oder Klimareporting ab und machen ihr Fehlen zu einem Ausschlusskriterium.

Auch wenn Pharmaunternehmen heute noch keine konkreten Anforderungen an eine Verpackungslösung formuliert haben, die strengen Nachhaltigkeitskriterien entspricht – es lässt sich bereits deutlich erkennen, dass die Verpackungsmaterialien und deren Verarbeitung ein wichtiger Bereich werden, um die CO<sub>2</sub>-Budgets der herstellenden Unternehmen zu entlasten. Dies gilt umso mehr, da sie hier auch durch allgemeine regulatorische Vorgaben wie die EU-Verpackungsabfallrichtlinie unterstützt werden. Unter den Top-25-Pharmaunternehmen haben sich 75 % Nachhaltigkeitsziele gesetzt, die Verpackungslösungen zumindest mittelbar betreffen. Aber nur 15 % haben bereits spezifische Ziele formuliert. [4] In welche Richtung sich die Anforderungen an Sekundärverpackungen entwickeln werden, lässt sich aus der

Sustainable Packaging Strategy abschätzen, die von der Merck Group im Rahmen ihres Corporate Social Responsibility Reports veröffentlicht wurde. Die Steigerung der Recyclingquote der Verpackungen und die Reduzierung des Kunststoffanteils sind hier explizit formuliert [5].

### Erfolgsfaktor Verpackungskompetenz

Die Transformation der Produktion über die gesamte Wertschöpfungs- und Lieferkette hinweg bis zu Herstellungsprozessen, die auf weitgehend geschlossenen Stoffkreisläufen und CO<sub>2</sub>-neutralen Produktionsverfahren beruhen, stellt für die Pharmabranche eine besondere Herausforderung dar. Ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor: Es fehlt noch an einer konkret formulierten Regulatorik zum Einsatz von nachhaltigen Verpackungsmaterialien.

Aber diese offene Situation birgt auch die Chance für Unternehmen mit hoher technologischer Verpackungskompetenz, sich durch den Auf- und Ausbau von Ressourcen für das Entwickeln, Testen und Optimieren konkreter nachhaltiger Verpackungslösungen als der Ansprechpartner im Markt für zukunftsfähige Verpackungsprozesse zu etablieren. In einem Markt und ordnungspolitischen Umfeld, in denen strenge Nachhaltigkeitsanforderungen zum entscheidenden Faktor werden, wird integrale Verpackungskompetenz zu einer Schlüsselfähigkeit. Verpackungsfragen nehmen zumindest in einigen Bereichen der Industrie (z. B. im dynamischen Wachstumsmarkt der Parenteralia) eine Komplexität an, die für viele Hersteller intern zu aufwendig zu steuern sein wird. Bereits heute lässt sich beobachten, dass Kunden aus den Pharma- und Biotech-Branchen verstärkt Anbieter aus der Verpackungsindustrie suchen, die hier umfassende Beratungs- und Umsetzungsleistungen anbieten und quasi schlüsselfertige Gesamtlösungen planen sowie zu-



Abbildung 3: Verpackungsmaschinenhersteller sowie Folien- und Papierhersteller arbeiten intensiv an Lösungen (z. B. Papierblistern), die sensible Produkte sicher vor äußeren Einflüssen wie Wasserdampf schützen und prozesssicher verarbeitet werden können. Einige Modelle sind bereits für den Markt verfügbar, weitere Alternativen werden sicherlich in den nächsten Jahren hinzukommen.

verlässig umsetzen und in Betrieb nehmen können.

### Komplexe Abwägungsprozesse für das richtige Material: Papier oder Kunststoff

Wie komplex das Feld ist, in dem Entscheidungen für die Umstellung auf eine nachhaltigere Verpackungslösung getroffen werden, die den klimapolitischen Vorgaben der EU oder anderer staatlicher Regulatoren entspricht, lässt sich gut an der Abwägung zwischen Papier bzw. Pappe und Kunststoff aufzeigen. Papier und Pappe haben nicht nur bei Endverbrauchern das Image, ein besonders nachhaltiges und umweltfreundliches Verpackungsmaterial zu sein. Verbund- oder kunststoffbasierte Verpackungselemente durch rein papierbasierte zu ersetzen ist meistens die erste Idee, die Verpackungsdesigner und Sustainability-Verantwortliche haben, um den CO<sub>2</sub>-Fußabdruck der eigenen Produkte zu verkleinern. Rückendeckung bekommen sie dabei von den EU-Vorgaben: Der Wechsel auf papierbasierte Produkte ist ein explizit

formuliertes Ziel der revidierten Verpackungsverordnung. Eine einfache Umstellung auf Papier ist aber im konkreten Fall nicht immer so einfach und meist aufgrund der sehr unterschiedlichen Materialeigenschaften von Papier und Kunststoff überhaupt nicht sinnvoll oder möglich. Und selbst da, wo es technisch machbar ist, ist Papier nicht grundsätzlich auch das nachhaltigere Material. Der tatsächliche CO<sub>2</sub>-Fußabdruck papierbasierter Verpackungsmaterialien wird fast immer unterschätzt (Abb. 3).

Als Verpackungsmaterial für Medikamente und pharmazeutische Produkte haben Papier und Pappe aktuell noch grundsätzlich ihre Grenzen: Sie können gegenwärtig nur als Sekundärverpackungen wie als Faltschachtel oder für Trays eingesetzt werden. Müssen sensible Produkte sicher vor äußeren Einflüssen wie Wasserdampf geschützt werden, sind reine papierbasierte Verpackungen gegenüber den klassischen Blistern aus Kunststoffen noch keine Alternative. Verpackungsmaschinenbauer und Papierhersteller arbeiten hier aber gemeinsam intensiv an Lösungen wie

z. B. an Blistern komplett aus Papier bzw. Zellulose. Einige sind bereits marktreif, die großflächige Anwendung steht aber noch aus (Abb. 4).

Auch wenn Lösungen, die komplett aus Papier oder Karton bestehen, einen hohen Recyclingfaktor aufweisen, schneiden sie bei anderen klimawandel-relevanten Nachhaltigkeitsaspekten nicht immer besser ab als Kunststoffe: So sind der Wasserverbrauch sowie der Einsatz von Bleichmitteln und anderen Chemikalien bei der Erzeugung von Papier und Kartonagen ausschlaggebende Faktoren bei deren Nachhaltigkeitsbewertung. Dazu kommen ökologische und soziale Aspekte wie die Auswirkungen von Holzplantagen auf die Biodiversität einer Region sowie auf die ökonomische Situation ihrer Bewohner. Mittels Zertifizierungssystemen wie dem „Programme for the Endorsement of Forest Certification Schemes“ (PEFC) und dem „Forest Stewardship Council“ (FSC) versuchen v. a. europäische Papierhersteller ökologische Mindeststandards zu setzen.

Bereits heute sehen aber nicht nur Umweltorganisationen das Konzept kritisch, Plastikverpackungen einfach durch papierbasierte Materialien zu ersetzen. Obwohl die Vorschläge für die neue EU-Verpackungsrichtlinie einen Wechsel zu Papier oder Pappe positiv bewerten, wird in der Gesamtzieldefinition vorgegeben, dass das Volumen an Papier in Verpackungen auf den heutigen Stand zu begrenzen und mittelfristig sogar abzusenken sei.

### Die Einsatzmöglichkeiten von Kunststoff vergrößern

Das Nachhaltigkeitspotenzial von Kunststoffen wird häufig unterschätzt. Kunststoffe bieten mittlerweile einige Möglichkeiten, sehr gute Barriereigenschaften und Prozesssicherheit v. a. bei der Verpackung sensibler Produkte wie Parenteralia mit hohem Nachhaltigkeitswert zu verbinden. Durch den Ein-

satz von Einstoff-Verpackungslösungen ist eine hohe Recyclingfähigkeit gegeben. So ist z. B. im Bereich Blister der Umstieg auf Mono-PP-Material schon heute machbar. Mittlerweile sind sowohl die Prozessparameter wie Schrumpfungsverhalten und Verarbeitungstemperatur geklärt als auch ausfallsichere Lieferketten etabliert. Auch für andere Kunststoffe sind bereits Einstoff-Lösungen in der Entwicklung oder in der Erprobung, darunter Mono-HDPE-Verpackungen. Ähnlich fortgeschritten sind die Erprobung und der Aufbau verlässlicher Prozesse für bio-basierte Kunststoffe und Kunststoffe aus Recyclat.

### Verpackungskompetenz ist mehr als Materialwissen

Auch wenn sich die Diskussion in der Branche aktuell auf die Materialfrage fokussiert: Zur Verpackungskompetenz gehört v. a. umfassendes Prozesswissen. Denn eine nachhaltige Verpackungslösung ist nicht einfach eine Frage des Materials.

Oder andersherum betrachtet: Auch bei Medikamenten wie z. B. Parenteralia, bei denen sich aufgrund der notwendigen technischen Bedingungen (noch) keine recyclingfähigen oder CO<sub>2</sub>-neutralen Materialien einsetzen lassen, lässt sich der CO<sub>2</sub>- bzw. ökologische Fußabdruck des Verpackungsprozesses senken. Denn bei der Fokussierung auf das Verpackungsmaterial bzw. die Verpackung wird schnell übersehen, dass andere Elemente im Produktions- und Verpackungsprozess eines Medikaments oder eines pharmazeutischen Produktes z. T.

deutlich stärkere Auswirkungen auf die CO<sub>2</sub>- und Umweltbilanz haben. Dazu gehören z. B. Energieverbrauch der einzelnen Maschinen und Prozessschritte, Ausschussquote und Fehlerhäufigkeit. Häufige Maschinenstopps und Wiederanlaufzeiten verbrauchen zusätzliche Energie, was durch höhere Prozesssicherheit oder auch einen höheren Automatisierungsgrad verhindert werden könnte. Hier kann v. a. auch die stärkere Digitalisierung der Prozesse einen wichtigen Beitrag zu deren Verbesserung leisten. Aber auch die tatsächliche Energieeffizienz einer Maschine oder Verpackungslinie lässt sich über eine intelligente Digitalisierung konkret erheben, monitoren und besser aussteuern.

### Verpackungskompetenz sichert Zukunftsfähigkeit

Dieser Überblick zeigt: Das Feld der nachhaltigen Pharmaverpackungslösungen ist äußerst dynamisch. Es ist noch vieles in Bewegung, gerade auch im Bereich der Regulatorik, aber auch im Bereich Materialentwicklung und in der pharmazeutischen Technologie (Galenik). Verpackende Unternehmen tun deswegen gut daran, sich material- und technologieoffen aufzustellen.

Das hat v. a. auf die Verpackungslinien Auswirkungen. Hier sind die Investitionen besonders hoch, man legt sich u. U. für Jahre auf bestimmte Verpackungsprozesse fest. Um Kunden mehr strategische Flexibilität zu ermöglichen, bietet der Verpackungsmaschinenbau zunehmend stark modularisierte und relativ einfach umrüstbare Lösungen an.

Parallel zu Flexibilisierung und Modularisierung schreitet auch die

Digitalisierung deutlich voran: Lösungen, mit denen sich einzelne Module, Maschinen und komplette Verpackungslinien nahtlos vernetzen lassen, werden immer wichtiger für die Gesamtanlageneffektivität – und sie sind wesentlich, um die für das Nachhaltigkeits-Reporting zentralen Daten überhaupt zu ermitteln und monitoren zu können.

Viele Unternehmen aus diesem Bereich verstehen sich bereits heute als integraler Lösungsanbieter und verfügen über entsprechende Netzwerke, um die z. T. sehr speziellen Kompetenzen zu bündeln, die im Bereich nachhaltiges Verpacken gefragt sind.

### Literatur

- [1] Ragonnaud, G. Revision of the Packaging and Packaging Waste Directive (The EU Legislation in Process Briefings), 2nd edition, 2023. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2023/745707/EPRS\\_BRI\(2023\)745707\\_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2023/745707/EPRS_BRI(2023)745707_EN.pdf)
- [2] Europäisches Parlament. Wie lässt sich der Verpackungsmüll in der EU reduzieren? (REF: 20231109STO09917), 15.11.2023. Available from: <https://www.europarl.europa.eu/news/de/headlines/economy/20231109STO09917/wie-lasst-sich-der-verpackungsmull-in-der-eu-reduzieren-infografik>
- [3] Europäisches Parlament. Der europäische Grüne Deal: Abfallintensive Verpackungen verbieten, Wiederverwendung und Recycling fördern. Brüssel, 30.11.2022. Available from: [https://ec.europa.eu/commision/presscorner/detail/de/ip\\_22\\_7155](https://ec.europa.eu/commision/presscorner/detail/de/ip_22_7155)
- [4] Earl, M. SUSTAINABILITY – Is the Pharmaceutical Industry Preparing Effectively for a Greener Future? Drug Development & Delivery, March 2023. Available from: <https://drug-dev.com/sustainability-is-the-pharmaceutical-industry-preparing-effectively-for-a-greener-future>
- [5] Merck Group. Packaging and recycling, 2023. Available from: <https://www.merckgroup.com/en/cr-report/2019/products/sustainable-products/packaging-and-recycling.html>

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 10.01.2024.

# Die Tablette

Expertenwissen in der 4., überarbeiteten und erweiterten Auflage.



ecv

## Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Sachkundige Personen / Qualified Persons
- Leiter und Mitarbeiter in Qualitätsmanagement, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- Leiter und Mitarbeiter von Forschung und Entwicklung, Zulassung, Labor und Fertigung, Herstellung
- Universitäten, Fachhochschulen, pharmazeutische Institute
- Zulieferindustrie und Dienstleister
- (Zulassungs-) Behörden, Überwachungsämter
- Lebensmittelindustrie

## Wie produziert man Tabletten?

Für eine erfolgreiche Tablettenfertigung ist dieses umfassend illustrierte Standard- und Referenzwerk unentbehrlich. Neben den Grundlagen werden verschiedene Vorgehensweisen mit ihren Vor- und Nachteilen sowie zahlreiche auf dem Markt befindliche Maschinen erläutert.

## Aus dem Inhalt:

- Tabletten: Eigenschaften und Standards
- Hilfsstoffe: eine Übersicht mit Anwendungsbeispielen
- Granulieren: Wie wird's gemacht? Welche Alternativen gibt es? Was sind die Vor- und Nachteile?
- Der Vorgang des Komprimierens: zum Verständnis der resultierenden Tabletteneigenschaften
- Tablettenpressen: Exzenter, Rundläufer und Spezialpressen, Gemeinsamkeiten und Unterschiede
- Tipps, Tricks & Kniffe: Bei Komplikationen lernen Sie hier die Ursachen und die Behebung von Problemen kennen
- Tablettenprüfungen
- Bedrucken, Konfektionieren, Abfüllen, Verpacken und Lagern der fertigen Tabletten in der Tablettenfabrik

## ISBN 978-3-87193-487-2

- 4., vollständig überarbeitete Auflage 2022
- Umfang: ca. 800 Seiten, 17 x 24 cm, Hardcover
- Autoren: Bauer-Brandl A., Ritschel W. A. (†)
- Preis: 198,00 €

## Bestellung:

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

ECV • Editio Cantor Verlag • [ecv.de/buecher](http://ecv.de/buecher)



[www.domino-deutschland.de](http://www.domino-deutschland.de)



Wenn es auf die **Codierung** ankommt  
– **vertrauen Sie Domino!**

Zukunftssichere, gesetzeskonforme und nachhaltige **Codier-, Markier- und Etikettierlösungen** – abgestimmt auf Ihre Anforderungen!



PharmaCongress  
RheinMain CongressCenter  
19. & 20.03.2024 • Stand B18

ACHEMA 2024  
10. – 14. 06. 2024 • FfM  
Halle 3.0 • Stand A26

Domino. Do more.

# Pre-fillable syringe inspection beyond the visible

Sebastian Mayer and Hilmar Wagner • Heuft Systemtechnik GmbH, Burgbrohl

Correspondence: Sebastian Mayer, Heuft Systemtechnik GmbH, Am Wind 1, 56659 Burgbrohl; pharma@heuft.com

## Abstract

Making critical defects such as bent needles or punctured protective caps visible: This task is solved for the first time by a special detection unit for the in-line inspection of pre-fillable syringes. Pulsed X-rays are already used for this purpose in the manufacturing process of the booming disposable injection instruments.

## Introduction

They are made of glass, polymer or copolymer and are composed of several components: pre-fillable syringes are among the more complex pharmaceutical primary packaging materials [1]. As needle-based ready-to-use injection instruments, they simplify the parenteral administration of drugs, vaccines, anticoagulants, and biologics such as insulin. At the same time, they also make it safer: the use of such single-use syringes effectively helps to minimize the risk of administering the wrong drug or causing an overdose. In many cases, the patients can administer the injection themselves without having to call in medical professionals.

Due to these and other advantages, pre-filled syringes are becoming increasingly important on the global pharmaceutical market. The coronavirus pandemic has further driven and accelerated this development, with analysts expecting the market to almost double in size by 2028, from 7.87 bn US dollars in global sales in 2023 to 13.33 bn US dollars only 5 years later – with an annual growth rate of 11.11 % [2].

## End-to-end IPC during production and assembly

Accordingly, comprehensive verification of their quality, functionality, safety, and integrity is becoming increasingly important. EU GMP Annex 1 "Manufacture of Sterile Medicinal Products" [3], which came into force on Aug. 25, 2023, thus now requires a 100 % visual inspection for container closure integrity test-

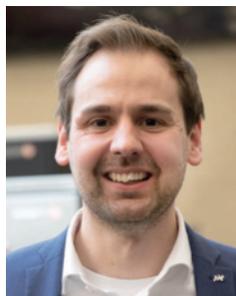
## Key Words

- pre-fillable syringes
- in-line inspection
- needle pierce detection
- cannula angle detection
- pulsed X-rays

ing during the finishing process of pre-filled syringes: Immediately after filling and closing, each of them must therefore be checked using visual methods.

However, there is a different situation during the assembly and packaging process at pre-fillable syringe manufacturers, where this is not yet required. Nevertheless, they are already doing everything technically possible to establish a pow-

## Authors



**Sebastian Mayer**

After his vocational training as an electronics technician for industrial engineering, Sebastian Mayer initially joined Heuft Systemtechnik GmbH as a production employee 12 years ago. Parallel to his work there, he absolved additional studies to become a state-certified electrical engineer, which he successfully completed in 2015. In the same year, Mayer was promoted to project engineer for the pharmaceutical industry. Since 2020, he has been the product manager responsible for this target group, which is becoming increasingly important for Heuft.



**Hilmar Wagner**

During and after his training at the Cologne School of Journalism for Politics and Economics and his studies in political science, German philology and philosophy at the University of Cologne, Hilmar Wagner has already worked as reporter and author for various daily newspapers, magazines, and press offices. He has been a PR editor at Heuft for 15 years, where his responsibilities include press and public relations work.

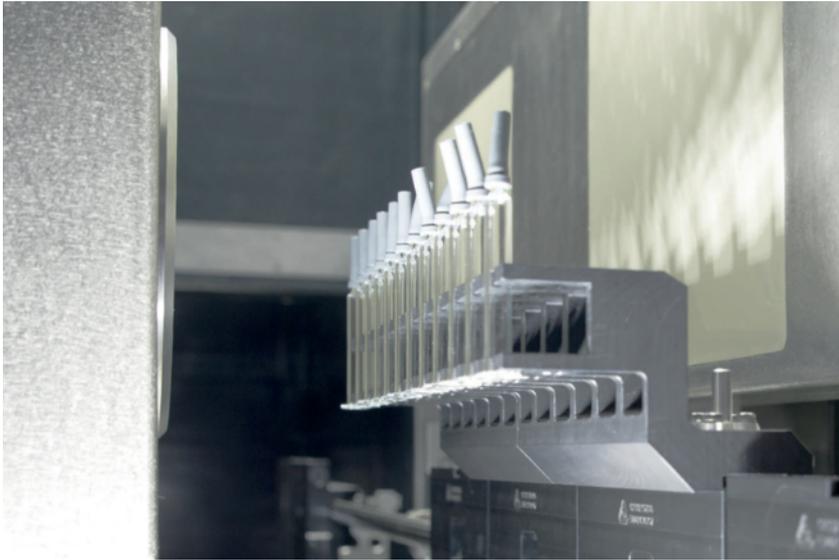


Figure 1: The integrity and functionality of the syringes are examined radiometrically immediately after the needle shields have been attached (all figures provided by Heuft).



Figure 2: The pulsed X-ray technology makes visible what is difficult or impossible to see visually: pre-fillable syringes with punctured needle shields, bent or missing needles.

erful in-process control (IPC) [4] that goes beyond a mere random check of packaging integrity. They are thus increasingly relying on recognition modules for the continuous inspection of all units produced [5]. These are able to conduct a radiometric inspection instead of a visual inspection in order to make critical faults visible after the final

assembly step before the syringes enter the nest; defects that occur when the needle shield is fitted (fig. 1).

### New inspection approach for previously unexamined quality aspects

Bent, deformed, and off-axis cannulas in the needle shield as well as

punctured soft or rigid needle shields (SNS/RNS) threaten the sterility of the packaging and the microbial purity of its future contents (fig. 2). For the syringe manufacturer, the timely identification of these critical defects guarantees higher production quality. For pharmaceutical manufacturers, it offers effective protection against the costly waste of packaging and medicines: Defective single-use syringes are removed from circulation long before they are filled with their expensive preparation.

Cannula angle and needle shield puncture detection (fig. 3) is made possible by using pulsed X-ray technology, which was first implemented to make foreign objects such as glass splinters and critical defects visible in filled food and beverage containers. Continuously developed further, the special radiometric process has also been used in the pharmaceutical sector since 2015. Designed as a compact detection module for integration in linear production, it has already enriched the IPC of production lines for the production and assembly of pre-fillable syringes worldwide with a new in-line inspection approach for previously unexamined quality and safety aspects.

### Pulsed X-rays, intelligent X-ray image processing

Using 2 X-ray images of each syringe taken at 90 degrees to each other, the location and orientation of internal features can be calculated stereoscopically. This is done without contact and can be conducted in both continuous and intermittent motion. Even in high-speed lines, where a substantial number of units are assembled and mounted in a brief time, the X-ray inspection keeps pace. With full-field image converters it generates 2 high-resolution pictures. They are denoised and specifically analysed by hardware and software for real-time image processing based on artificial

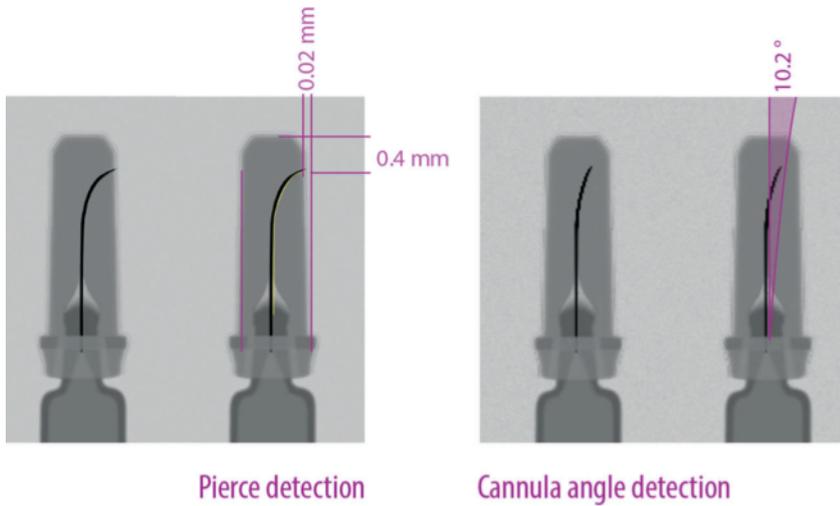


Figure 3: Pulsed X-ray detection ensures maximum precision for puncture and needle angle detection.



Figure 4: The compact X-ray module can be easily integrated into new and existing lines for the mounting and assembly of pre-fillable syringes.

intelligence (AI) in order to identify different features of the pre-fillable syringes, their cannulas and protective caps as clearly as possible. The body of each syringe itself acts as a reference so that the relative position of the injection needle in relation to the central axis of the syringe body as well as to the outer edges of the needle guard can be precisely determined for an accurate needle angle detection.

Pulsing the X-ray source ensures that the images are free of motion blurs. Unlike conventional X-ray scanners, radiation is not emitted continuously during in-line inspection. Only 1 X-ray flash is required for each inspection. The voltage, length, and intensity of each pulse are individually adjustable and last for a maximum of 1 millisecond. X-ray detection is only activated electrically at the brief moment

when an injection instrument to be examined passes the inspection station. This means that up to 99% of the operating time there is no emission at all. The intensity of an average X-ray measurement with this pulsed technology is just 0.000015 Gray, almost 7 000 times below the limit value for mandatory marking of irradiated products in the pharmaceutical sector. Instead of the 10 000 kilo-electron volts permitted for this sector, the radiation energy of such an X-ray pulse is only 70 kilo-electron volts [6]. At 10 microsieverts each, its radiation dose is 30 times lower than the amount of natural radioactivity that each human person absorbs every day through food alone [7].

### Easy integration, reliable detection

The low radiation emission afforded by the pulse technology negates the need for complex radiation protection measures and devices. The few necessary shielding tasks can be achieved with the use of simple constructive means. This facilitates direct integration of the compact X-ray module in the tightest of spaces, making it easy to retrofit into existing machines and lines (fig. 4). In applications where, for example, a clear view of the inspection area is one of the requirements, the use of standard leaded glass components is completely sufficient. The technology was approved by the German Federal Institute of Physics and Technology, which has been published by the German Federal Office for Radiation Protection [8]. Therefore, no particular approval procedures are required in Germany to install the detection unit. At the same time, numerous regulations to be observed in daily operation are no longer required. Only a qualified radiation protection officer needs to be appointed. The safely enclosed X-ray module is also suitable for use in hygienically sensitive laminar flow areas.

# Reinigung und Desinfektion im pharmazeutischen Betrieb



ecv

## Vor, während und nach der Produktion – Reinigung und Desinfektion auf höchstem Niveau.

Klare, gesicherte Aussagen, wertvolle Hinweise für Problemlösungen und Praxistipps, die Sie bei Ihrer täglichen Arbeit im Unternehmen effektiv und effizient einsetzen können.

Auftrags- und Kostendruck sowie zu wenig Zeit für gezielte Fortbildung sorgen häufig für schwindende Anwendungskennnisse. Berufseinsteiger und Weiterbildungsinteressierte, die praktische Kenntnisse vor Ort benötigen, finden hier Gelegenheit und den richtigen Einstieg in das Thema. Profitieren Sie von den langjährigen Erfahrungen unserer Autoren.

## Kein Wischiwaschi, sondern verständliches und lösungsorientiertes Expertenwissen zum Nachlesen!

Von Hygienic Design und GMP über Hygiene in Prozess, Anlage und Umgebung hin zu Reinigungstechnologien, -verfahren, Desinfektion, Dekontamination, mikrobiologisches Monitoring, Reinigungsvalidierung einschließlich ihrer Aufrechterhaltung.

Mit bewährter Anleitung für erfolgreiche, nachhaltige Mitarbeiter-Schulungen.

### Zielgruppen:

- Pharmazeutische Industrie
- Zulieferindustrie
- Lohnhersteller (Herstell- und Verarbeitungsbetriebe)
- Kosmetikindustrie
- Leiter und Mitarbeiter in Qualitätsmanagement, Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- Sachkundige Personen / Qualified Persons
- Hygiene-Beauftragte / Reinraum-Mitarbeiter

### ISBN 978-3-87193-486-5

- 72,76 €
- 1. Auflage 2021
- 304 Seiten, 15,3 x 23 cm, Softcover
- Krebsbach T

### Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 • Fax +49(0)711-6672-1974 • eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

ecv • Editio Cantor Verlag • [ecv.de/buecher](http://ecv.de/buecher)

# GET Lyo Solutions

## A One-Stop-Shop for Freeze Drying



### Trusted Expertise

Perfect solutions for easy formulation, production and lyophilization.

### Just Right

Small enough for flexibility, big enough for bold challenges.

### All-In-One Service

From measurements to full development, we've got it covered.

[www.get-lyo-solutions.com](http://www.get-lyo-solutions.com)

Meet Us at GMP PharmaTechnica,  
Wiesbaden, Germany: Booth A21

Don't Miss GMP PharmaCongress:

Dr. Andrea Weiland presents 'Process Validation of Lyophilized Products and Ongoing Lifecycle Verification.' (March 19, 11:15 AM)

GILYOS

EXPLICAT  
PHARMA

TEMPRIS



Figure 5: The detection technology is not only available as a component module for deep integration, but alternatively also as a stand-alone unit.

Bent needles, incorrectly fitted or damaged Luer lock screw adapters and tamper-evident closures and, above all, punctured SNS and RNS are made visible during the production process of pre-fillable syringes. This even applies to needle shields that are only tapped but not completely pierced which can cause so-called micro-hooks on the needle. These are tiny deformations of the cannula tip that can make an injection impossible or unnecessarily painful.

### Enhanced detection reliability

However, X-ray detection occasionally reaches its limits when the contours of certain types of needle shields are not always sufficiently pronounced in the X-ray image to be used as a reference for the exact measurement of the respective cannula angle, leaving only the syringe body. However, developers are al-

ready working on a new solution to further increase the reliability of detection and precision of cannula angle determination in such rare cases. Conversely, the slim module is capable of completely replacing optical detection units, for example for a simple presence check of the needle shield: As a missing needle shield is easily detected by the pulsed X-ray technology, manufacturers are increasingly dispensing with redundant optical checking equipment.

Conventional and completely new categories of critical faults and defects are detected with one module alone, which is available in 4 different housing variants for safety integration in different applications and environmental conditions. As an alternative to direct integration into pre-fillable syringe processing machines, it is also available as a stand-alone unit (fig. 5). In detail, it consists of a housing in which the X-ray generators as well as the associated electronics and

pneumatics are accommodated, a control cabinet with the above-mentioned full-field image converters and a network-compatible control unit with a human-machine interface and audiovisual user guidance.

### Conclusion: GMP-compliant pre-fillable syringe inspection

With tamper-proof, personalized access rights, a complete audit trail log and batch balancing including counter statistics, the latter meets the requirements of the U.S. Food and Drug Administration of 21 CFR Part 11. Software ensures the seamless recording, network-based transmission and long-term archiving of operating and batch data, test logs and detection images. Basic documentation and validation obligations in accordance with GMP [9] and GAMP5 [10] are thus reliably fulfilled. Integration projects are always qualified and implemented using the V-model in accordance with GAMP5. GMP-compliant validation then takes place during the overall acceptance of the pre-fillable syringe assembly line.

As a fundamental component of quality management, the X-ray module not only enriches the IPC with completely new inspection approaches and detection options, but also Good Manufacturing Practices for the production of pre-fillable syringes as a whole: instead of random checks of a few, a 100% X-ray inspection of every single unit is performed, making the previously invisible visible and thus contributing to the required patient safety and at the same time preventing unnecessary waste of packaging and medicines.

### Literature

- [1] Makwana S, Basu B, Makasana Y, Dharamsi A. (2012): *Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465144/#ref1>

- [2] Mordor Intelligence: *Marktgröße & Anteilsanalyse für Fertigspritzen. Wachstumstrends & Prognosen(2023–2028)*. Available from: <https://www.mordorintelligence.com/de/industry-reports/prefilled-syringes-market>
- [3] European Commission: *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products*. Available from: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825\\_gmp-an1\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf)
- [4] Ahuja S, Scypinski S. (2010): *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis (English Edition)*. 2<sup>nd</sup> edition, London, Oxford, Boston, New York, and San Diego.
- [5] Lauwers P, Matteo F. (2017): *Pre-Filled Syringes: Innovative Manufacturing Technologies*. Available from: <https://www.nipro-group.com/sites/default/files/2020-01/2017-02%20-%20PFS%20Laser%20based%20cutting%20and%20X-ray%20technology.pdf>
- [6] Bundesministerium der Justiz (2023): *Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV)*. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/amradv/BJNR005020987.html>
- [7] Ministerium für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg: *Natürliche Radioaktivität*. Available from: <https://um.baden-wuerttemberg.de/de/umwelt-natur/kernenergie/strahlenschutz/ueberwachung-der-radioaktivitaet/natuerliche-radioaktivitaet>
- [8] Bundesamt für Strahlenschutz (2018): *Bekanntmachung gemäß § 11 der Röntgenverordnung (RöV)*. Bauartzulassung mit dem Bauartzeichen BfS 09/18 R RöV Vom 2. August 2018. Available from: [https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/unterlagen/baz-roev/BfS-09-18-R-RoeV.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/unterlagen/baz-roev/BfS-09-18-R-RoeV.pdf?__blob=publicationFile&v=1)
- [9] European Medicines Agency (2023): *Good manufacturing practice*. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/compliance-research-and-development/good-manufacturing-practice-gmp-navigator>
- [10] GMP Navigator (2022): *GAMP® 5 2nd Edition veröffentlicht!* Available from: <https://www.gmp-navigator.com/gmp-news/gamp-5-2nd-edition-veroeffentlicht>

All links last accessed on 11/12/2023.



**... aber versetzen trotzdem Berge für Sie.  
Passion on point mit Pitzek GMP Consulting.**

Wir garantieren einen 100%igen Einsatz für die zielsichere Realisierung Ihrer GMP-Pläne in der Pharma-, Bio- oder Lebensmitteltechnologie. Stellen Sie uns auf die Probe! **Each project, one step ahead. – pitzek-consulting.de**

**PITZEK**  
GMP CONSULTING

# Solutions shaping the future of launching ATMPs

Manufacturing challenges and promising trends to get therapies to market faster and cheaper

Tabea Martins • CRB Germany, Boeblingen

Correspondence: Tabea Martins, CRB Germany GmbH, Konrad-Zuse-Platz 1, 71034 Boeblingen; Tabea.Martins@crbgroup.com

## Abstract

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) have contributed significant treatments for a range of difficult-to-treat diseases. Unfortunately, patient access to these innovative medicinal products – cell therapies, gene editing technologies, and mRNA therapeutics among them – comes with manufacturing challenges, notably high costs and concerns about regulations. Solving these challenges is paramount for the continued success of ATMPs.

This article discusses these challenges and describes the future of ATMP manufacturing, which includes various approaches to decentralised manufacturing. It also highlights current trends in ATMP production that will help meet manufacturing challenges, such as new modalities and technologies, operational improvement, continuous and closed processing, and Industry 4.0 tools.

## The status quo – challenges in manufacturing ATMPs

The nature of personalised medicine – from sample collection at the bedside, to manufacturing and managing specific personal disease process materials, back to reintroduction to the patient – brings unique challenges to the production of Advanced therapy medicinal products (ATMPs). Multiple (and often unique) steps to manufacture ATMPs, combined with a complex logistical process of handling, shipment, and delivery, increase the risk and cost of these therapies. They are also difficult to scale – the transition from lab-based to large-scale commercial

manufacturing requires significant investment in flexible Good Manufacturing Practice (GMP) equipment and facilities to ensure the quality, safety, and efficacy required by regulators to receive market authorisation.

### Regulatory complexity

Regulatory agencies are working hard to provide companies with the guidance they need for the development of ATMPs, such as the European Commission's updates to Annex 1 – Manufacture of Sterile Medicinal Products that came into effect in Aug 2023. Companies are striving to adhere to these updated regulations, with 69% of European experts surveyed saying their company was

## Key Words

- ATMP and mRNA Manufacturing
- Decentralised Manufacturing
- Operational Improvement
- Closed Processing
- Automation

## Author



Tabea Martins

Tabea Martins is a distinguished thought leader in the field of front-end design studies. With 15 years of experience in the life sciences industry, she currently holds the positions of Project and Process Technology Manager Single Use EQP & ATMP. Throughout her career, she has been instrumental in providing clients in the life sciences industry with value-added business consulting and process engineering services, particularly during facility design and execution phases. She actively participates in diverse professional communities and frequently takes the stage as a requested speaker at conferences.

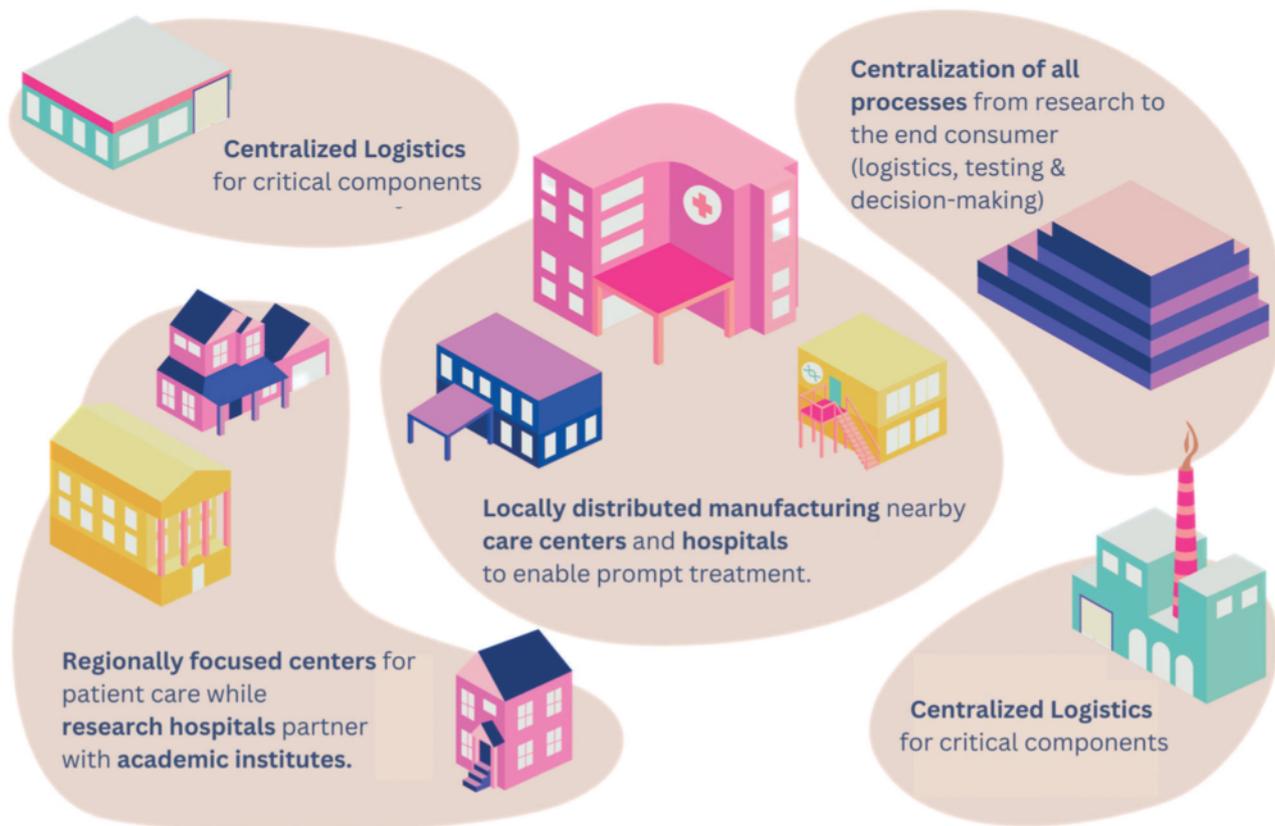


Figure 1: A basic model of decentralised manufacturing (all figures provided by CRB).

either currently compliant or anticipated being compliant within 2 years [1].

### What is in store for ATMP manufacturing?

Commercial success of ATMPs requires high market prices for drug products due to the costs to maintain complex supply chains, manufacture, and distribute ATMPs.

- The need for multiple, specialised facilities is especially true for autologous cell therapies because of their complex bedside-to-bench-to-bedside process.
- Supply chains are complex, encompassing bedside sample collection, manufacturing, and distribution to treatment facilities. This challenge increases as the distance between patients, manufacturers, and point-of-care facilities increases.

### Decentralised production of cell and gene therapies

Most commercial manufacturers of mRNA products (71 %) expect decentralisation to arrive within the next 3 years [1]. This is in line with the investments in decentralised manufacturing projects the author's company sees in its work with European clients. Decentralised manufacturing is a relatively novel approach to address the challenges of ATMP manufacturing, namely cost and regulatory complexity. Additionally, when ATMP manufacturers move current Good Manufacturing Practice (cGMP) production near or in a point-of-care facility (e.g., a hospital), they shrink the distance between manufacturing and patients, delivering ATMPs more quickly. This is especially pertinent for autologous cell therapies, which have a limited shelf life.

The basic model includes (fig. 1):

- A centralised cGMP manufacturing facility which is responsible for all drug product batches produced at local sites. This site creates standard operating procedures and the quality management system that are followed by local facilities.
- Smaller, local versions of the central facility are distributed close to point-of-care centres and hospitals.

Regardless of which approach a manufacturer takes, there are several challenges to be addressed to implement decentralisation of ATMP production and delivery. Survey respondents said better regulatory alignment was needed to allow decentralised manufacturing (fig. 2) and identified the need for more automation in manufacturing processes and the development of manufacturing equipment platforms as key for decentralised manufacturing to be successful [1].

### Most Important Changes needed to allow for decentralized manufacturing for cell therapy - Europe

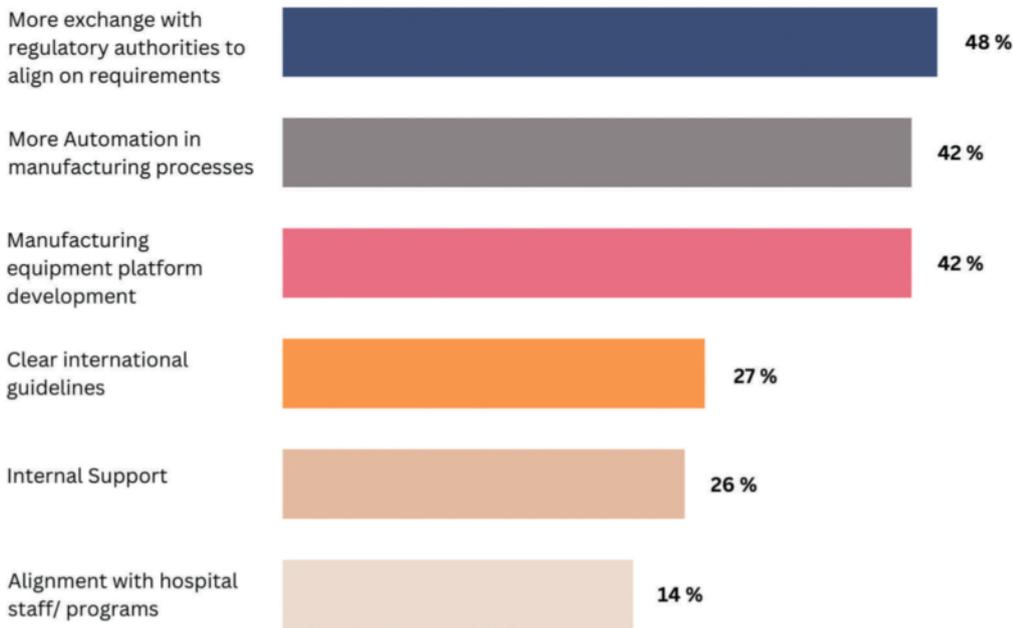


Figure 2: Changes needed to allow decentralised cell therapy manufacturing.

### New Technologies in mRNA-Commercial Manufacturing - Europe

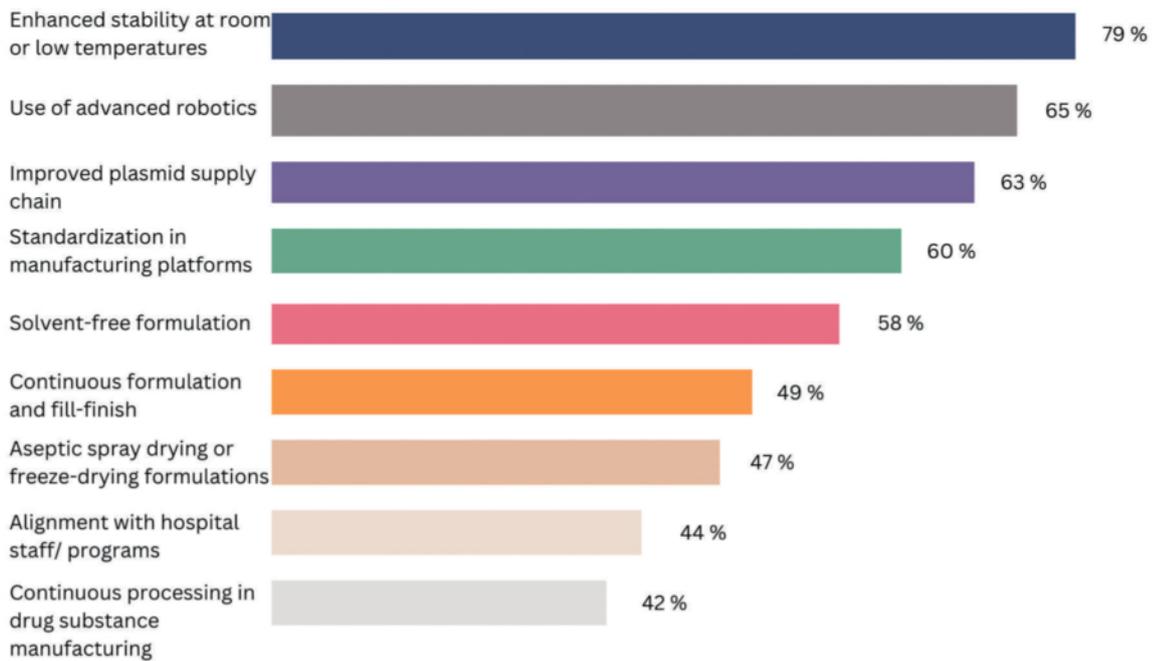


Figure 3: New technologies in mRNA commercial manufacturing.

## VARIO-FLOW ARBEITSPLATZ

Laminar-Air-Flow-Arbeitsplätze schützen vor gefährlichen Emissionen in der Pharmazie beim Verwiegen oder der Probennahme von pulverförmigen Stoffen.

- Ausführung als Tisch oder Kabine
- Ab- oder Umluftbetrieb mit hocheffizienten Filtern
- Luftqualität nach ISO 14644-1 bis zur Klasse 5



BESUCHEN  
SIE UNS

**Pharma Congress**  
19.-20.03.24 | Wiesbaden

**Lounges**  
23.-25.04.24 | Karlsruhe

**Achema**  
10.-14.06.24 | Frankfurt



Decentralised manufacturing can take advantage of closed processing and robotics to improve efficiency, support scalability, and reduce the risk of contamination. These technologies include all-in-one closed processing platforms, fully integrated media exchange solutions, and modular single-use systems. Robotics can be used for tasks such as cell culture expansion inside an isolator, media fill and aliquoting, and quality control combined with automation and robotics.

### Getting new modalities to market faster with emerging technologies

Several cell and gene therapies have received regulatory approval in recent years and greatly impacted patient care. Alongside these successes, new modalities are being developed. In fact, nearly three-quarters of industry experts polled say their company already manufactures multiple modalities in distinct clean-rooms within a facility, including vaccines, monoclonal antibodies, and gene therapies [1]. Emerging technologies can speed up development and approval to get these life-saving modalities to market more quickly.

#### Modalities

##### Gene transfer methods

The current focus on viral vectors as a gene transfer method appears ready to expand within the next 3 years to include gene editing technologies, such as CRISPR/Cas9 (CRISPR = Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) and transient mRNA transfection, and hybrid viral-transposon vectors.

##### In vivo gene therapy technologies

While viral vectors (adenovirus, adeno-associated virus, and lentivirus) continue to be the main delivery vehicles for gene modifying therapeutics, there are plans to develop delivery methods using lipids, pepti-

des, or polymers within the next few years.

##### The growth of stable producer cell lines

There is great interest in pursuing stable producer cell lines for cGMP viral vector manufacturing. Conventional cell lines must be grown to production volume prior to transfection. In contrast, stable producer cell lines do not require transfection, reducing raw material costs, lowering unit operations, and increasing yields. This is a more streamlined approach with the potential to improve scalability and efficiency of production, and thus lower manufacturing costs and the cost of drug products for patients.

Development of these cell lines requires considerable resources and time. Among the biggest challenges to embracing stable producer cell lines are the need to meet regulatory requirements, and, particularly in Europe, the costs of materials and labour. Many European manufacturers of all sizes outsource development of these cell lines [1].

##### Technologies

Among the many trends in the commercial manufacture of mRNA therapeutics are the expansion of both small-scale flexible manufacturing networks and large-scale manufacturing networks of the kind needed to respond to a future pandemic; decentralised manufacturing; plasmid manufacturing in-house; and digitalisation. For these trends to be widely embraced, industry experts expect to implement a range of anticipated technologies (fig. 3).

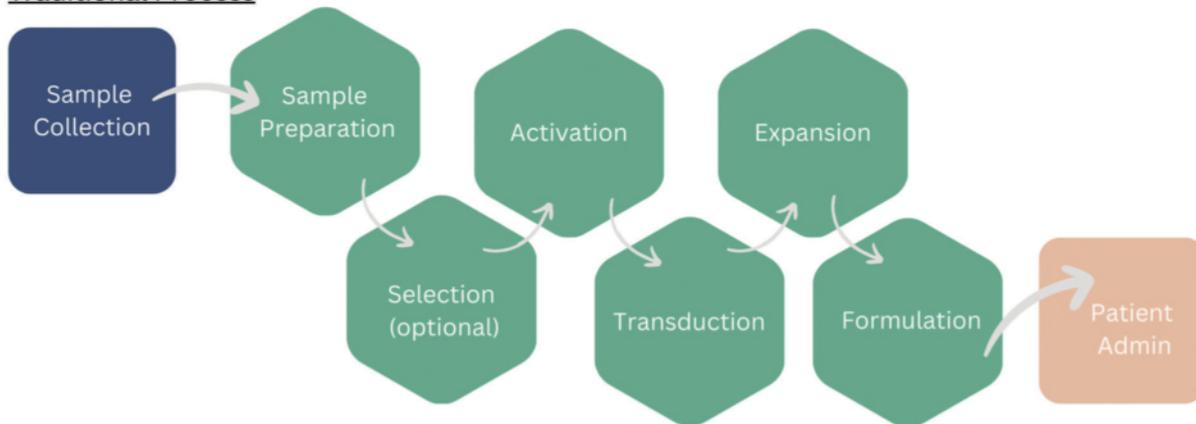
These are exciting trends, but what needs to be done to support them?

### Operational improvement and facility design contribute to successful launches

Scaling ATMP production to commercial volumes requires strategic

## Closed Processing

### Traditional Process



### Future Process



Figure 4: The opportunity of closed processing.

planning about the manufacturing activities in a facility. This includes analysing all processes, from the warehouse, through the manufacturing suites, and on to the quality control labs. Operational improvement can result in a facility with harmonised and streamlined workflows that lower costs and speed up production.

### The tools of process optimisation

Operational improvement depends on digital tools to simulate the ideal ATMP facility, which is particularly useful for ATMP manufacturing facilities that produce viral vectors or autologous therapies. These digital tools include:

- *Digital twin*: a virtual duplication or computational model to simulate the facility and processes
- *Modelling and simulation*: This uses software to test-run scenarios even before construction begins, or equipment is pur-

chased. It allows optimisation of the facility, including its workforce, warehousing, and all manufacturing processes.

- *Discrete event simulation (DES)*: Simulation modelling allows "what-if" analysis to visualise and analyse operations unique to specific aspects of manufacturing. It is useful to produce personalised medicines because of the unique nature of each batch.

### The impact of operational improvement

These tools help prepare for planned and unplanned interruptions and respond to deviations in production results – possibly before an unplanned event occurs, thus avoiding loss of valuable products. Dynamic modelling also can:

- *Simplify facility layout*: This improves efficiency and reduces manual interventions.
- *Discover and remove bottlenecks*: Simulations can rationalise the

layout, increasing efficiency, and (possibly) reducing headcount.

- *Optimize equipment and personnel needs*: Reducing equipment needs and headcount can have a significant impact on cost.

### Technological innovations affecting facility design

Technological innovations in ATMP production over the past 2 decades have led to advances in the ways facilities are designed. The approach of the majority of ATMP manufacturers appears to support building facilities capable of supporting multiple modalities – monoclonal antibodies, vaccines, and gene therapies – in separate cleanrooms within one facility. This ensures the kind of flexibility needed to react to an ever-evolving market and, thus, better return on investment. But it requires strategic planning to help estimate space requirements for current and ongoing capacity, as well as account for the ways things

like modularity, closed processing, and equipment choice will impact design.

### Closed processing is coming

Process closure will change how facilities are designed since it may enable production of multiple modalities in a shared cleanroom. There is an opportunity to collapse the numerous unit operations of traditional batch processing into an efficient, all-in-one manufacturing platform (fig. 4).

The necessary technologies may still be in development. But, as they are adopted over the coming years, manufacturers are transitioning from managing contamination risks using environmental controls to the adoption of closed and automated processes. The good news is that closed processes will benefit facility design as they lower room classifications, as well as the need for airlocks and gowning areas, reducing some costs.

### Equipment choice will impact facility design

The advanced equipment needed for aseptic processing will influence facility design. This includes the supporting infrastructure and potential need for additional mechanical spaces. Modular facilities producing smaller batches of multiple autologous therapies will need multiple suites in lieu of larger production suites. Flexibility, and the capability for rapid expansion of production, is possible by relying on modular and mobile equipment. There are also opportunities to use modular box-in-a-box or even modular building solutions. Fortunately, the regulatory landscape is evolving to meet the onrush of these innovative products.

### Annex 1 includes guidance on facility design

Revisions to Annex 1 replace ongoing monitoring with a risk-based approach to quality risk management (QRM), the contamination

Automation Pyramid

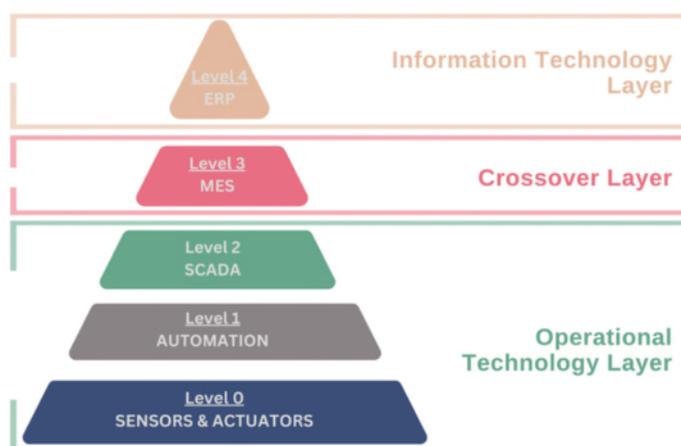


Figure 5: An automation pyramid [4].

control strategy (CCS), and the pharmaceutical quality system (PQS), all of which affect the design of a facility and its equipment, including:

- *Cleanroom classification:* Annex 1 enshrines a risk-based approach to classifying and qualifying cleanrooms. Re-qualification needs to occur every 6 months for grade A and B spaces.
- *Airlocks and pass-throughs:* Contamination prevention relies on equipment disinfection and, ideally, sterilisation. Airlocks should be methodically designed and their use carefully proceduralised in order to transition materials and personnel into the cleaner areas of the facility where manufacturing takes place.
- *Isolators:* Annex 1 allows isolators or Restricted Access Barrier Systems (RABS) when they can be cleaned-in-place and sterilised-in-place.

### Continuous manufacturing and process closure

There is optimism that some ATMP production can transition from traditional batch manufacturing

to continuous manufacturing, in which all or some unit operations occur in continuous mode. This is a focus of regulatory guidance from both the European Medicines Agency [2] and the FDA [3].

There is expectation among manufacturers that continuous processing, for both drug substance manufacturing and formulation and fill-finish, will be implemented within the next 5 years (fig. 3). Likewise, nearly half of those surveyed expect process closure to be in use in that period.

The need for aseptic production means process closure has become an important risk reduction strategy for ATMPs. It protects the process and drug substance from contamination from the production environment, as well as from manual interventions. And, by lowering room classifications, it can reduce expenses – as mentioned above.

Together, continuous manufacturing and process closure could:

- Lower manufacturing costs
- Reduce production time
- Lower risks for human error
- Improve quality and more efficient monitoring
- Increase flexibility to respond to evolving market needs.

## Industry 4.0 improves efficiency

Operational improvement, facility design, and continuous and closed processing all depend on Industry 4.0 technology to succeed. The good news is that the pharma industry is on the way to transitioning from manual operations to automated techniques. In-line sensors, real-time monitoring, advanced robotics, and other automated tools are allowing manufacturers to collect accurate process data, scale quickly, and improve the quality of the medicines they make. This is especially relevant for the scale-out needs of single-patient autologous cell therapies.

### Process automation benefits

An automation pyramid is a way to visualise the levels of information technology and operational technology needed to unlock the scalability and flexibility potential of Industry 4.0 (fig. 5).

When coupled with facility digitalisation [5], automation has significant benefits for ATMP manufacturers, which include:

- **Regulatory compliance:** This is of particular interest to European manufacturers, who have indicated that the need for better regulatory guidance was preventing their embrace of decentralised manufacturing.
- **Continuous improvement:** Data collection, analysis, and application enhance all levels of a business.

### The benefits of implementing Industry 4.0

There are many ways ATMP manufacturers can use Industry 4.0 tools

to reduce both capital and operating costs. They can leverage information technology to solve operational technology issues, embrace the Cloud, optimise equipment use by measuring performance, and create a company-wide strategy to collect, analyse, and apply data [6]. Here are examples of how to leverage data to reduce manufacturing:

#### Faster tech transfers

Scaling up production from lab-scale to commercial production is more accurately modelled with digital technologies, streamlining tech transfers.

#### Transition to digital record-keeping

Yes, it is expensive to adopt new technologies, but it can occur in manageable steps. Reaching for the lowest-hanging fruit – digitising paper records – provides immediate savings. It speeds up production, reduces the risk of human error inherent in paper record-keeping, and improves quality. Over time, it can lead to even larger benefits by having digital electronic batch records.

#### Predictive maintenance

Using sensors to measure equipment performance (e.g., a motor's unusual vibration, a heat exchanger's inability to hold temperature) can help predict maintenance needs, as opposed to merely guessing when repairs may be needed.

### Delivering advanced medicines to patients in need

Solving the unique challenges of ATMP manufacturing – notably

high cost and regulatory uncertainty – is necessary if expansion of the promise of these innovative medicines is the goal. Fortunately, strategies and technologies are on the horizon – from process closure, changes in the way facilities are designed, and operational improvement, to automation, robotics, and digitalisation that will help deliver ATMPs to patients in need.

## Literature

- [1] CRB. Horizons: Life Sciences 2023 [Internet]. CRB; 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://go.crbgroup.com/2023-horizons-life-sciences-report>
- [2] European Medicines Agency. ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products [Internet]. European Medicines Agency; 2023 Mar 3 [cited 2023 Nov 13]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-drug-products-step-5_en.pdf)
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Q13 continuous manufacturing of drug substances and drug products guidance for industry [Internet]. FDA; 2023 Mar [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.fda.gov/media/165775/download>
- [4] Castellani-Kleinschroth M, Estapé D, Thompson R. How the automation pyramid enables commercial-scale ATMP manufacturing [Internet]. CRB; 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.crbgroup.com/insights/automation-pyramid-atmp-manufacturing>
- [5] Duckworth, Y. Intro to Pharma 4.0 and facility digitalization. CRB; 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from <https://www.crbgroup.com/insights/consulting/pharma-40-facility-digitalization>
- [6] Thompson R. 4 ways to reduce costs with Industry 4.0. CRB; 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from <https://www.crbgroup.com/insights/consulting/reduce-costs-industry-40>

All links last accessed on 05/12/2023.

## Sprühtrockner

GEA\* hat sein MOBILE-MINOR®-Sprühtrockner-Portfolio um den MOBILE MINOR® MM-100 erweitert. Der Sprühtrockner ist mit dem mechanischen Pulverabscheider Cyclone CEE (Cyclone Extra Efficiency) ausgestattet. Diese Zyklonlösung hilft den Kunden, Herausforderungen bei der Sprühtrocknung zu meistern, wie z. B. das

Verschmieren des Pulvers aufgrund von Ablagerungen im Zyklon sowie den Abrieb und die daraus resultierenden kostspieligen Produktionsausfälle.

Der Sprühtrockner kann mit einem Prozessgasdurchsatz von bis zu 100 kg/h bei einer Eintrittstemperatur von 200 °C arbeiten. Das bedeutet für viele Produkte eine Steigerung der Pulverproduktion um 30 % gegenüber Vorgängermodellen.

Der Deckel der Trocknerkammer des MM-100 verfügt über einen O-Ring, der in verschiedenen Werkstoffen erhältlich ist. Die optionale sani-



Eine exakte Strömungsführung der heißen Trocknergase ist der Schlüssel zur Minimierung von Pulverablagerungen.

täre Zweistoffdüse erleichtert und reduziert den Reinigungsaufwand und gewährleistet eine exakte Wiedermontage.

\* GEA Group Aktiengesellschaft  
Peter-Müller-Str. 12  
40468 Düsseldorf  
[www.gea.com](http://www.gea.com)

## Autoclaves

The revised Annex 1 of the GMP Guidelines for Medicinal Products describes in chapter 8 (Aseptic Preparation and Processing) new requirements for regularly recurring air removal assurance during moist heat sterilisation and the corresponding need for documentation of the results.

Lautenschläger\* autoclaves equipped with an inline steam analyser

(DMA) fulfil these requirements. The proven steam analyser detects steam penetration failures caused by leaks, insufficient air removal and non-condensable gases entering the autoclave chamber together with the steam. The results are documented in cycle reports compliant with 21 CFR part 11. The system can also be used to perform an electronic Bowie & Dick test according to EN ISO 11140-4 on a daily basis. Thus, process reliability increases, and documentation efforts are reduced.



Lautenschläger autoclaves meet Annex 1 requirements for moist heat sterilisation.

\* F. & M. Lautenschläger GmbH & Co.KG  
Zum Engelshof 1  
50996 Köln  
[www.lautenschlaeger.net](http://www.lautenschlaeger.net)

## Vial-Inspektionsgeräte

Der HEUFT *InLine* "IS" von HEUFT\* untersucht alle Vials schon vor dem Befüllen lückenlos. Injektionsfläschchen, die z. B. durch Glasbruch im Heißsterilisationstunnel mit kleinsten Glasplittern verunreinigt sind, werden erkannt und sicher ausgeleitet, bevor das Produkt hineinkommt.

Zusätzlich zur lückenlosen optischen Bodeninspektion mit Hochleistungs-

kameras und adaptiver, homogener Ausleuchtung, die sogar transparente und reflektierende Fremdstoffe und Defekte sichtbar macht, untersucht der Leerbehälterinspektor der neuen Generation auch die Seitenwände und den Mündungsbereich vollabdeckend und ohne blinde Flecken. Mittels Servotechnologie werden die einzelnen Vials dazu gezielt gedreht und an jeder einzelnen Erkennungsstation genau richtig ausgerichtet.

Mit benutzerbezogenen Zugriffsrechten und einem detaillierten Audit-Trail-Protokoll sämtlicher Betriebs-



Die smarte HEUFT reflexx A.I.-Bildverarbeitung kombiniert und analysiert die Erkennungsbilder in Echtzeit.

und Prozessinformationen erfüllt das kompakte System die 21-CFR-Teil-11-Vorgaben der FDA.

\* HEUFT SYSTEMTECHNIK GMBH  
Am Wind 1  
56659 Burgbrohl  
[www.heuft.com](http://www.heuft.com)

### Tablettentester

Der Checkmaster CM-X von Fette Compacting\* testet im Zusammenspiel mit den Tablettenpressen F10i, F20i und F30i der neuen i-Serie Tabletten stichprobenartig und unter Containment-Bedingungen der Stufe OEB4.

Zur Standardausstattung gehören die Features SmartFeed, CleanFeed und VibraFix: Hinter dem Begriff SmartFeed steckt ein neues Vereinzelnungs-System mit progressiv kontrollierter Rinne und automatischer

Neigungsverstellung. So ist gewährleistet, dass immer nur eine Tablette in die Testvorrichtung fällt. Die Funktion CleanFeed reduziert den Tablettenstaub im Checkmaster erheblich. Die Abschirmung vom Unterdruck der Tablettenpresse während der Probenahme und Messung erfolgt dabei automatisch. VibraFix unterstützt die Längenausrichtung der Testtabletten, indem diese während der Prüfung auf ihre Bruchfestigkeit/Härte im Gerät präzise positioniert und stabilisiert werden.

Zusätzlich können Kunden die Auto-Alignment-Funktion bestellen, mit der sich das Gerät selbstständig an den Untergrund anpasst.



Das Equipment hat Fette Compacting gemeinsam mit seinem langjährigen Partner Kraemer Elektronik entwickelt und angelehnt an Produktionsszenarien getestet (Quelle: Kraemer Elektronik).

\* Fette Compacting GmbH  
Grabauer Str. 24  
21493 Schwarzenbek  
[www.fette-compacting.com](http://www.fette-compacting.com)

### Production cells

Maximum product yield and fast batch changeovers are particularly important for very small batches. The fully automated Versynta microBatch production cell from Syntegon\*, developed in collaboration with Vetter, fills between 120 and 500 syringes, cartridges, and vials made of glass or plastic per hour with virtually no

product loss. The 100 % in-process control provides for high quality, while the 5 integrated inline control units ensure maximum safety.

The requirements of the new Annex 1 were also taken into account during development: for example, the gloveless isolator with integrated air treatment significantly reduces the risk of contamination. Optional network cameras ensure continuous monitoring of production in the isolator via remote access.



The fully automated Versynta microBatch production cell from Syntegon fills between 120 and 500 containers per hour with virtually no product loss.

\* Syntegon Technology GmbH  
Blaufelder Str. 45  
74564 Crailsheim  
[www.syntegon.com](http://www.syntegon.com)

### PAT Monitoring Tools

Developed by Telstar\*, Sublime is a new PAT tool capable of accurately monitoring the advance of the sublimation front in real time in GMP freeze-drying processes.

The new probe offers 5 measuring points integrated in each probe which, placed within the vial, allows to monitor the temperature of each level of the product in real time.

Sublime probes are coated with an FDA approved material and are available to fit in most common vial sizes. Without cables or batteries, the probes work with a patented wireless power transmission technology and are designed as a single-use devices. After using them in a freeze-drying batch they are disposed. There is no need to post-recover washing and sterilizing them to be reused in the next batch, which simplifies the operations and eliminates any cross-contamination risk.

Sublime probes work thanks to a proprietary gateway managing the power transmission as well as the temperature readings.



A single-use probe, containing 5 independent temperature sensors including wireless communication which is placed within the vial.

\* Azbil Telstar UK  
Hawthorne House  
Dark Lane, Birstall  
Leeds, West Yorkshire  
WF17 9LW, UK  
[www.telstar.com](http://www.telstar.com)

# Praxisbericht und Nachschlagewerk spezieller Themen aus der pharmazeutischen Technologie

ecv

Das pharma technology Journal ist zugleich Praxisbericht und Nachschlagewerk, es ermöglicht so eine effiziente Umsetzung von GMP-Anforderungen im betrieblichen Alltag. Die wissenschaftliche Schriftenreihe behandelt in Form von Einzelbänden jeweils spezielle Themen aus der pharmazeutischen Technologie. Die Ausgaben werden von einem wissenschaftlichen Beirat ausgewählt und von Concept Heidelberg herausgegeben.



## GMP-/FDA-gerechte Validierung

ISBN 978-3-87193-488-9

72,76 €

4., überarbeitete u. erweiterte Auflage 2022

17 x 24 cm, Softcover, 304 Seiten

## GMP-/FDA-gerechte Validierung

ISBN 978-3-87193-490-2

61,85 €

4., überarbeitete u. erweiterte Auflage 2022

304 Seiten



## GMP-Inspektionen und Audits

ISBN 978-3-87193-472-8

72,76 €

3. Auflage 2020

17 x 24 cm, Softcover, 232 Seiten

## Datenintegrität in der pharmazeutischen Industrie

ISBN 978-3-87193-466-7

72,76 €

3. Auflage 2020

17 x 24 cm, Softcover, 264 Seiten

## Good Engineering Practice und Containment-Systeme

ISBN 978-3-87193-471-1

72,76 €

2. Auflage 2019

17 x 24 cm, Softcover, 176 Seiten

## Gute Hygiene Praxis

ISBN 978-3-87193-465-0

72,76 €

3. Auflage 2018

17 x 24 cm, Softcover, 280 Seiten

## Die Qualified Person

ISBN 978-3-87193-460-5

72,76 €

2. Auflage 2018

17 x 24 cm, Softcover, 160 Seiten

## GMP-/FDA-Anforderungen an die Qualitätssicherung

ISBN 978-3-87193-429-2

72,76 €

2. Auflage 2016

17 x 24 cm, Softcover, 216 Seiten

## GMP-/FDA-Compliance in der Biotechnologie

ISBN 978-3-87193-301-1

72,76 €

2. Auflage 2015

17 x 24 cm, Softcover, 134 Seiten

## Analytische Qualitätskontrolle und pharmazeutische Mikrobiologie

ISBN 978-3-87193-424-7

72,76 €

1. Auflage 2015

17 x 24 cm, Softcover, 198 Seiten

## IT-Trends im GxP-Umfeld

ISBN 978-3-87193-302-8

72,76 €

1. Auflage 2015

17 x 24 cm, Softcover, 176 Seiten

## Risikomanagement in der Pharmaindustrie

ISBN 978-3-87193-332-5

72,00 €

2. Auflage 2014

17 x 24 cm, Softcover, 218 Seiten

## Zielgruppen

- Pharmaunternehmen
- Zulieferindustrie
- Behörden / Überwachungsämter

- Hochschulen / Universitäten
- Planungs- / Beratungsunternehmen

Herausgegeben von



## Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1658 · Fax +49(0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de

Auslieferung und Rechnungsstellung unserer Produkte erfolgt durch unseren Vertragspartner Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH.

EXCELLENCE  
IN MEDIA  
FOCUS ON  
PHARMA



[www.ecv.de](http://www.ecv.de)