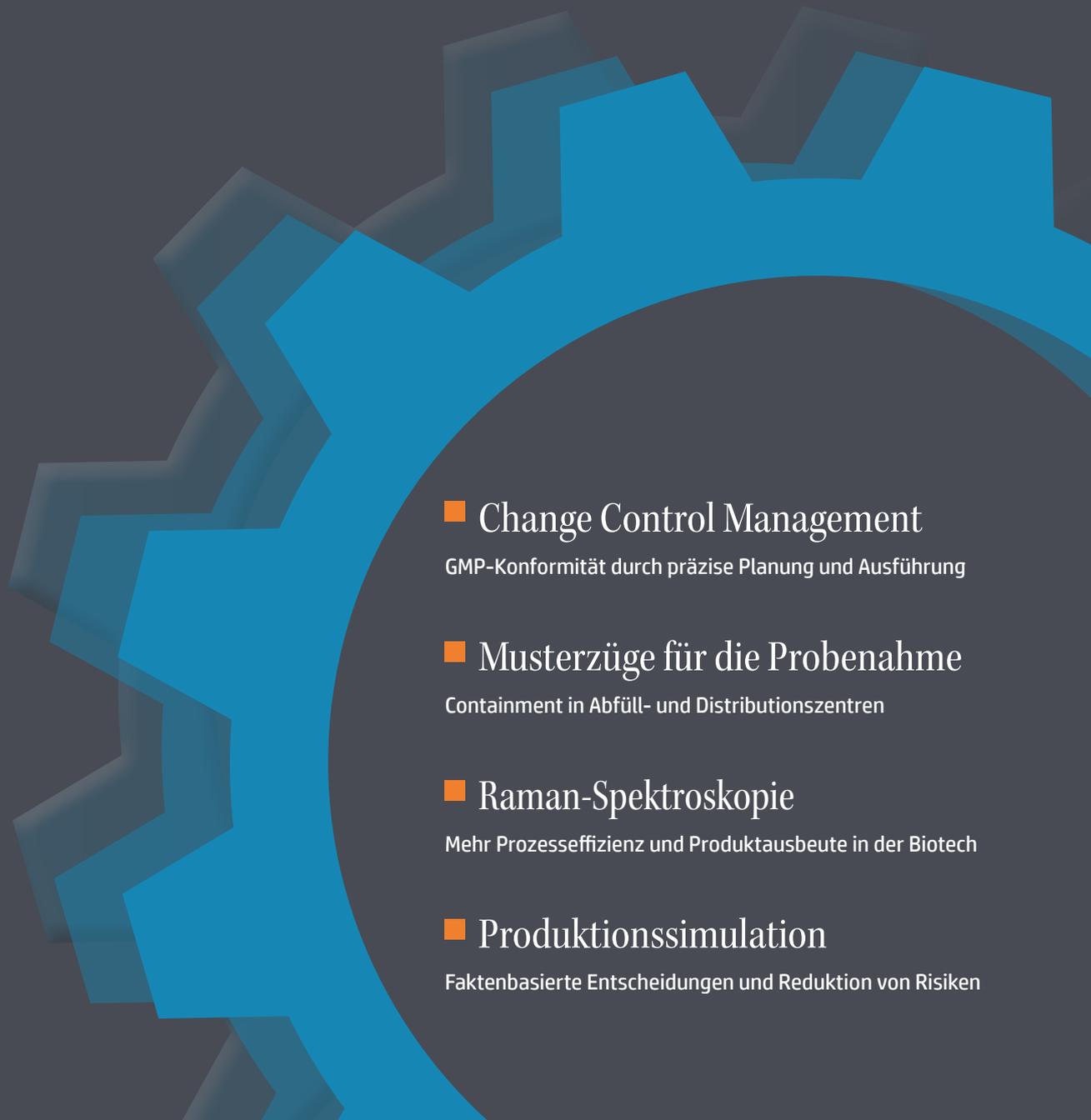


Pharma Congress

2025

27. Konferenz | 8.4.-9.4.2025 | Wiesbaden



- **Change Control Management**

GMP-Konformität durch präzise Planung und Ausführung

- **Musterzüge für die Probenahme**

Containment in Abfüll- und Distributionszentren

- **Raman-Spektroskopie**

Mehr Prozesseffizienz und Produktausbeute in der Biotech

- **Produktionssimulation**

Faktenbasierte Entscheidungen und Reduktion von Risiken



YOUR INTERFACE TO THE FUTURE

THE NEW i SERIES

Dust-tight, flexible, and fully integrable via plug-and-play, our reinvented i Series sets the standard for modern tableting while at the same time offering complete system compatibility with previous generations.

Discover more on our website:

fette-compacting.com



FETTE
COMPACTING

Wolfgang Heimes GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica etablieren sich in Wiesbaden.	2
Alexander Schaller, Hans Eder Produktionssimulation ist Trumpf.	4
Johannes Dörr, Udo Hahn Change Control Management & Operational Readiness.	8
Steffen Wöllner, Uwe Rupp Intelligentes Zapfstellenmanagement.	16
Henning Falck Modern Laboratory Automation.	22
Antonella Colucci Innovationen der Raman-Spektroskopie.	28
Maren Schlichting Musterzüge für die Pharma-Probenahme.	32
Andreas Isler, Dr. Chiara Sinito Human-Inspired Automated Visual Inspection.	38
Hilmar Wagner Tight, clean and contamination-free.	42
Produkte.	47

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

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

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

Gender-Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

KI-Nutzung: Beiträge in dieser Ausgabe können unter Verwendung von KI-gestützten Tools erstellt worden sein. Solche Beiträge sind entsprechend gekennzeichnet.

GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica etablieren sich in Wiesbaden



Abbildung 1: Auf der GMP PharmaTechnica Expo 2025 präsentieren sich knapp 120 Unternehmen (Quelle aller Abbildungen: Concept Heidelberg).

Zum 25. Jubiläum wurden GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica erstmals im RheinMain CongressCenter in Wiesbaden veranstaltet. Bereits im zweiten Jahr verzeichnete das Branchen-Event 2024 ein deutliches Wachstum – mit mehr Congress-Teilnehmenden, Ausstellern und Fachbesuchern/-innen. Für 2025 wurde die Ausstellungsfläche der PharmaTechnica Expo (Abb. 1) weiter ausgebaut und bietet damit fast 120 Ausstellern Platz zur Präsentation ihrer neuesten Technologien, Produkte und Dienstleistungen.

Keynotes greifen grundlegende Veränderungen der Industrie auf

Künstliche Intelligenz ist mit ChatGPT sowie Bard in der breiten Öffentlichkeit angekommen und hält auch in der pharmazeutischen Herstellung Einzug. Moderne Formen der Digitalisierung wie KI, IOT oder Industrie 4.0 spielen in immer mehr Firmen eine wichtige Rolle. Das reicht von der Risikoreduzierung mit Digital Twins über die Implementierung von



Dr. Maite Durrenbach



Dr. Ranjita Shegokar Sahoo



Abbildung 2: Beim GMP PharmaCongress 2025 stehen wieder 8 hochkarätige Konferenzen zur Auswahl.

Robotic Isolators bis hin zur fortlaufenden Prozesskontrolle mit automatisierten Trending- und Berichtsprogrammen. Daneben revolutionieren neue Produktionstechnologien wie der 3D-Druck die pharmazeutische und biopharmazeutische Industrie.

Entsprechend startet der GMP PharmaCongress 2025 (Abb. 2) am 8. Apr. 2025 mit einer Keynote von Dr. Maite Durrenbach, Chief Quality Officer bei Sanofi, zum Thema Künstliche Intelligenz in Produktion und Qualität. In der Keynote am zweiten Tag des GMP PharmaCongress, dem 9. April 2025, greift Dr. Ranjita Shegokar Sahoo, Chief Pharma Innovation Officer (CPO) bei DiHeSys, die 3D-Druck-Technologie auf und gibt einen ausführlichen Einblick in das Entwicklungspotenzial und die Veränderungen, die die neue Technologie für die pharmazeutische und biopharmazeutische Produktion mit sich bringt.

Breite Auswahl an Konferenz-Themen

Traditionsgemäß bieten die Konferenzen des PharmaCongress ein breites Spektrum an aktuellen GMP-Themen, aus denen sich Congress-Teilnehmende die für sie interessanten Vorträge herausuchen, ihr individuelles Congress-Programm zusammenstellen und zwischen allen Konferenzen des jeweiligen Tages frei wechseln können – auch für einzelne Vorträge.

Um auch in den Konferenzen das breite Anwendungsspektrum von Automatisierung, Digitalisierung, KI-Anwendungen und Robotik zu erfassen und zu vertiefen, bietet der GMP

PharmaCongress 2 Tracks, die sich diesem Themenkomplex widmen:

- Digitalisation & Artificial Intelligence
- Trends in Barrier Systems & Robotics

Aber auch in den 6 weiteren Konferenztracks zu den Themen

- European Aseptic Technologies – Annex 1 Conference
- Cleanroom Challenges in Ongoing Operations
- Sustainability/Green GMP
- Single-Use Systems in Sterile & Biomanufacturing
- ATMP – Hurdles & Achievements in Quality and Safety
- Medical Cannabis – Cultivation, Processing, Systems & Technology

werden immer wieder Themen der Digitalisierung und Automatisierung aufgegriffen sowie Erfahrungen und Fallstudien in den einzelnen Bereichen vorgestellt. Zusätzlich verschaffen Aussteller in Live-Demonstrationen als Teil einzelner Konferenzen Einblick in die praktische Anwendung ihrer Technologien. Insgesamt werden wieder knapp 15 dieser Live-Demonstrationen Technologie und Produkte „in Aktion“ präsentieren.

Insgesamt stellt das Branchen-Event am 8./9. Apr. 2025 rund 100 Fachvorträge in 8 Konferenzen zur Auswahl. Unter dem Motto „users #sharing challenges and solutions in practice“ laden GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica Expo Teilnehmerinnen, Teilnehmer, Fachbesucher/innen und Aussteller wieder ein, am Erfahrungsschatz von Fachreferenten und -referentinnen aus Behörden, Industrie und von Dienstleistern teilzuhaben, von deren Erfahrungen und Erkenntnissen aus der alltäglichen Praxis zu profitieren und sich auf der Expo sowie beim beliebten Social Event am ersten Abend auszutauschen und ihr Networking zu pflegen.

Professor Wallhäüßer Award zeichnet Zukunftstechnologien aus

Concept Heidelberg verleiht den mit 5 000 Euro dotierten Professor Wallhäüßer Award (Abb. 3) für Innovationen im Bereich GMP und pharmazeutische Technologie bereits seit 1987. Mit dem Preis erinnert das Unternehmen an die außergewöhnlichen Leistungen von Prof. Dr. Karl Heinz Wallhäüßer, der die Entwicklung der pharmazeutischen Qualitätssicherung entscheidend mitgeprägt hat. Der 1996 verstorbene Wissenschaftler erlangte mit vielen Publikationen im In- und Ausland ein hohes Ansehen. Sein Buch „Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Konservierung“ wird noch heute unter seinem Namen herausgegeben.

Mit dem 2024 erstmals neu aufgelegten und zukunftsorientierten Professor Wallhäüßer Award sollen Projekte oder technische Lösungen honoriert werden, die sich durch Innovation auszeichnen und praktische Lösungen bieten. Dabei stehen insbesondere folgende Themen im Mittelpunkt:

- Technische Innovationen in Systemen zur Verbesserung von Produktqualität und Effizienz
- Innovationen im Bereich der Nachhaltigkeit/CO₂-Neutralität/Ressourcenschonung
- Integration von Künstlicher Intelligenz z. B. in Maschinensteuerungen, anderen Systemkomponenten, aber auch in Prozessen, Produktionsabläufen und Produktionssteuerung für eine effiziente und GMP-gerechte pharmazeutische Technologie und Produktion



Abbildung 3: Der neu aufgelegte Professor Wallhäüßer Award für Innovationen im Bereich GMP und pharmazeutische Technologie wird bei GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica 2025 wieder zukunftsorientierte Lösungen auszeichnen.

Preisträger können sowohl Einzelpersonen als auch eine Gruppe von Personen sein. Auch ein pharmazeutisches Unternehmen (für die Umsetzung einer innovativen Lösung) oder ein Zulieferer (Dienstleister, Anlagenbau, Engineering usw.) kann ausgezeichnet werden. Die Auswahl der Preisträger trifft eine Jury mit 13 anerkannten Experten aus Industrie, Technik und Wissenschaft.

Professor Wallhäüßer Award 2024 an Universität Bonn, GEA Lyophil und IBL

Für den Professor Wallhäüßer Award 2024 wurden insgesamt 15 Projekte eingereicht, aus denen die Jury 3 Finalisten ausgewählt hat. In Anerkennung des

Projekts „Atmospheric spray freeze drying for an increased sustainability of the lyophilisation process“ ging der mit 5 000 Euro dotierte Professor Wallhäüßer Award 2024 schließlich gemeinschaftlich an die Universität Bonn, GEA Lyophil und IBL.

Platz 2 wurde an Green Elephant Biotech für ihr Projekt „CellScrew® – sustainable and scalable adherent cell expansion system – 3D printed and plant based“ verliehen, der 3. Platz ging an Labor LS für das Projekt „Efficient identification of microorganisms for aseptic production with an innovative software tool: LS-pedia“. Für 2025 wurden 14 Projekte eingereicht.

GMP PharmaCongress & GMP PharmaTechnica

8./9. April 2025

Veranstaltungsort:

RheinMain CongressCenter

Friedrich-Ebert-Allee 1

65189 Wiesbaden

www.pharma-congress.com

Produktionssimulation ist Trumpf

Einsatz bei Engineering, Optimierung oder nachhaltigem Anlagenbetrieb

Autoren: Alexander Schaller und Hans Eder, ZETA

Korrespondenz: Alexander Schaller | ZETA GmbH, Zetaplatz 1, 8501 Lieboch | alexander.schaller@zeta.com

Zusammenfassung

Auf dem Weg zu einem effizienten, robusten und nachhaltigen Produktionsprozess stellen sich Fragen bzgl. erreichbarer Kapazitäten, Auslastungen und Optimierungsmöglichkeiten, die nur durch eine ganzheitliche Betrachtung der Produktion beantwortet werden können. Produktionssimulationen bieten in unterschiedlichen Situationen einen deutlichen Mehrwert: durch ihre Integration in den Engineering-Prozess, bei der Analyse und Optimierung von geplanten sowie bestehenden Produktionsanlagen, der Energieoptimierung von Reinräumen bis hin zur prädiktiven Produktionsunterstützung. Der Einsatz von Produktionssimulations-Software ermöglicht z. B. die Erstellung von Batchplänen, die Identifizierung von Bottlenecks sowie Analysen von Medienverbräuchen und Equipment-Belegungen. Komplexe Systeme können wesentlich besser verstanden und verschiedene Szenarien in einer virtuellen Umgebung untersucht werden. Dies ermöglicht es, faktenbasierte Entscheidungen zu treffen und Risiken zu reduzieren.

Keywords

Produktionssimulation | Optimierung | Kapazitäten | Bottlenecks | Energieeinsparung

Einleitung

Simulationen unterstützen dabei, komplexe Systeme wesentlich besser zu verstehen, und ermöglichen die abstrakte Abbildung einer Problemstellung in einer virtuellen Umgebung. Dabei sind geeignete Annahmen zu treffen, um spezifische Fragestellungen zu erarbeiten – z. B. in Bezug auf Materialflüsse, Massenbilanzen, Ressourcenauslastungen, Kapazitäten und zeitliche Abläufe in einer Produktionsanlage. Eine geeignete Simulationsmethode für die Abbildung von pharmazeutischen Produktionsanlagen, insbesondere der komplexen und logistischen Zusammenhänge innerhalb der beteiligten Teilsysteme, ist die Materialflusssimulation [1]. Teilsysteme sind z. B. die Produktionslinie für den Hauptprozess, das System für Pufferansatz- und -lagerung, Reinigungssysteme oder Systeme zur Versorgung mit Reinstwasser.

Ein entscheidender Vorteil von Simulationen gegenüber traditioneller Herangehensweise ist, dass Funktionen der Teilsysteme und der darin stattfindenden Prozesse, gegebene Anlagenkonfigurationen sowie jegliche Regeln und Schnittstellen zwischen Systemen in einem Modellformalismus erfasst sind. Dadurch kann die Verhaltensweise des Gesamtsystems unter einer Vielzahl von Szenarien betrachtet werden.

Anwendungsbereiche für Produktionssimulationen

Prozessplanung und Anlagenentwicklung

Simulationstechnologien, die im Zuge des Anlagendesigns zum Einsatz kommen, führen zu einer soliden und breiten Datenbasis für die Entscheidungsfindung [2, 3]. Während der Prozessplanung sind Produktionssimulationen ein Werkzeug, um Fragen in Bezug auf Equipment-Belegungen, Rüstzeiten, Schichtpläne und zeitliche Medienverbräuche zu klären sowie theoretische Prozesskapazitäten zu ermitteln (Abb. 1). Im Rahmen der Anlagenentwicklung unterstützt die Simulation bei der Dimensionierung des Prozessequipments und der Rohrleitungen. In der Planung von Anlagen müssen richtungsweisende Entscheidungen oft in sehr frühen Phasen getroffen werden, gestützt auf unsicheren Daten und Annahmen. Da sich solche (für oder gegen mögliche Varianten) getroffene Entscheidungen direkt auf die spätere Betriebsweise der Anlage auswirken, birgt dies enorme Herausforderungen für Planungsunternehmen und die pharmazeutischen Produzenten. Eine breite, durch Simulation erzeugte Datenbasis kann fundierte Entscheidungen maßgeblich beeinflussen [4].

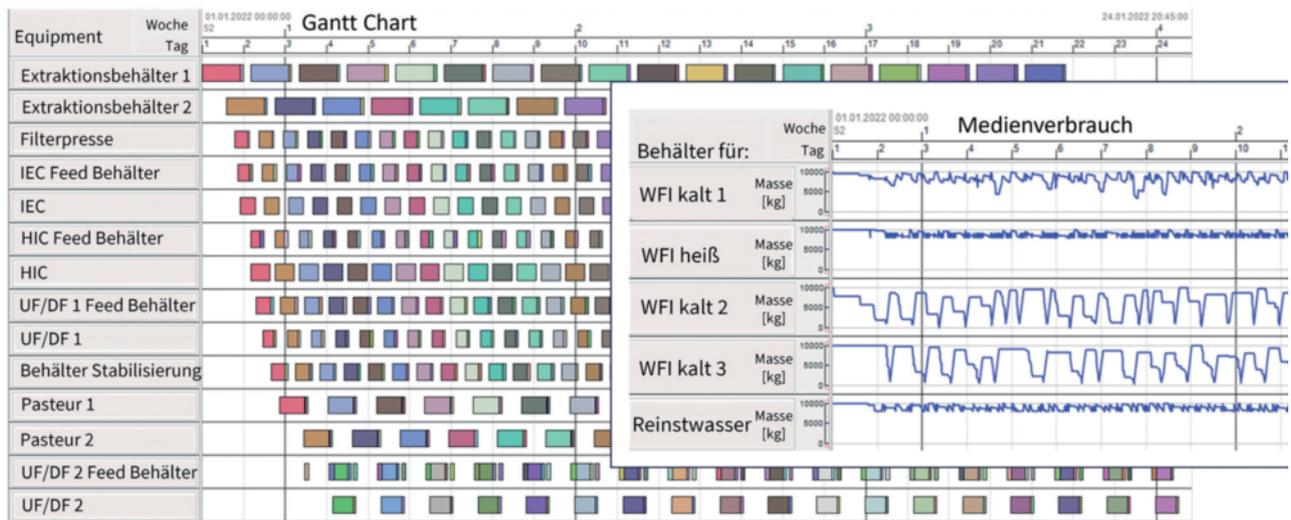


Abbildung 1: Die Simulation verknüpft Prozessrezepte und Equipment und bildet einen Equipment-Belegungsplan (Gantt Chart) und Diagramme zum zeitlichen Verbrauch von Medien ab (Quelle aller Abbildungen: ZETA).

Load-Based Engineering in Reinräumen und Gebäuden

In Design und Betrieb von Lüftungsanlagen, Heiz- und Kühlsystemen verbirgt sich ein beträchtliches Potenzial zur Energieeinsparung. Mittels Simulationen kann der tatsächliche Bedarf für eine Good-Manufacturing-Practice(GMP)-konforme Prozessführung ermittelt und Überdimensionierung vermieden werden. Eine neu entwickelte, auf Simulationen basierende Methodik erlaubt prozessbasierte, energieoptimierte Reinraumplanung [5].

Analyse und Optimierung von Produktionsanlagen

Zudem dienen Produktionssimulationen zur Optimierung des Betriebs bestehender Anlagen. Ziele sind etwa die Stei-

gerung der Produktivität, die Verbesserung der Robustheit und die Erhöhung der Auslastung. Während zunächst der Ist-Stand der Produktion abgebildet wird, bleiben relevante Einflussgrößen parametrisierbar. Mittels Methoden aus der Empirik, Mathematik und Stochastik wird das Verhalten der Produktion dann in verschiedenen Szenarien getestet und bewertet. Dadurch lassen sich optimale Betriebsweisen identifizieren. Übliche Szenarien umfassen z. B.:

- Start-up-Szenarien
- Shut-Down-Szenarien
- Produktänderungen
- Fehlgeschlagene Puffervorbereitungen.



Alexander Schaller

hat ein Bachelor und Master-Studium an der Montanuniversität Leoben im Fach Industrielle Umwelt- und Verfahrenstechnik mit Schwerpunkt Simulation in der Prozessindustrie absolviert. Heute ist er als Simulation Engineer & Project Development bei ZETA GmbH tätig, wo er Projekte mit Simulationsfokus ganzheitlich von der ersten Idee bis zur Übergabe des finalen Modells an Kunden betreut.



Hans Eder

verfügt über umfangreiche Erfahrung mit der Umsetzung und Planung von Projekten mit den Schwerpunkten HVAC und Cleanroom. In den letzten 12 Jahren widmete er seine Aufmerksamkeit der Pharmaindustrie. Derzeit ist er Associate Director der ZETA Business Line Sustainable Energy Solutions, deren Schwerpunkt auf der Entwicklung von kundenspezifischen Dekarbonisierungsstrategien und der Unterstützung von Pharmaunternehmen bei deren Umsetzung liegt.

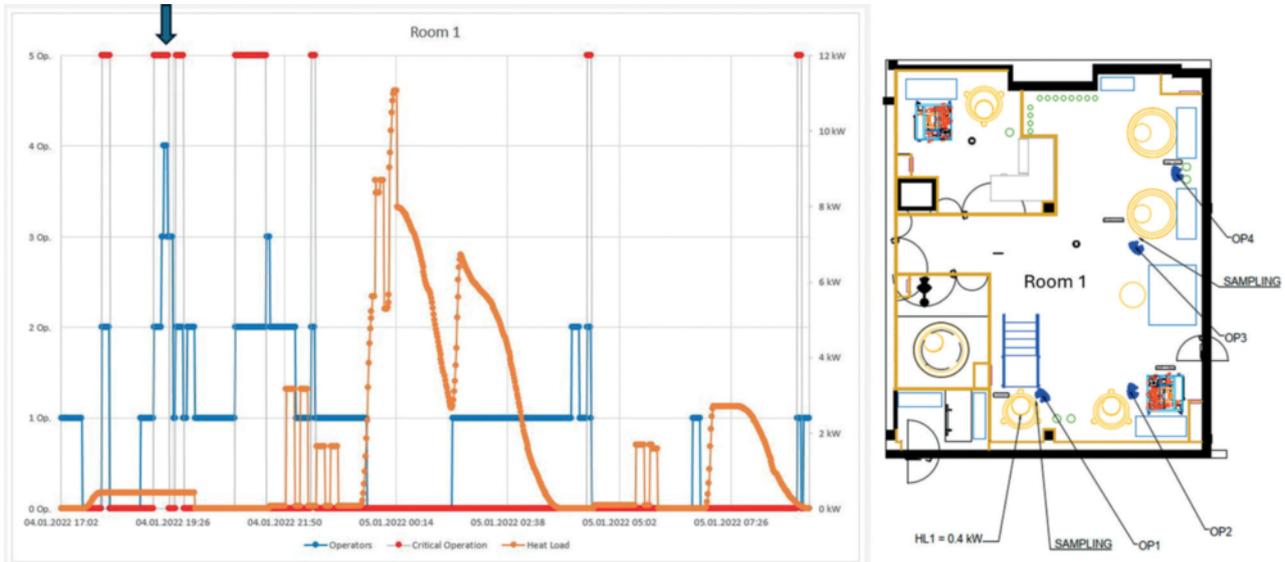


Abbildung 2: Raumbelegung (blau), Wärmelastprofil (orange) und kritische Operationen (rot) im Reinraum „Room 1“ im Verlauf einer Charge. Die Raumskizze bezieht sich auf den mittels blauem Pfeil markierten Zeitpunkt.

Günstige Zeitfenster für Maintenance sind immer von sehr großem Interesse. Hier fließt auch die Personalplanung mit ein, mit der zentralen Frage, wie viel Personal für welche Tätigkeit zur Verfügung steht.

Online Production Monitoring

Ein vielversprechendes Zukunftsthema ist die Produktionsüberwachung in Echtzeit, bei der während des Betriebs einer Anlage durchgehend im Hintergrund Simulationen laufen und (basierend auf prädiktiven Produktionsdaten) Entscheidungen getroffen werden können. Die entsprechende Simulationssoftware greift dabei umfassend auf Daten aus den Systemen der Informationstechnologie (IT) sowie der Betriebstechnologie (OT) zu. Dies sind z. B. Echtzeit-Produktionsdaten, Daten aus den jeweiligen Batchsystemen, aus den Prozessleitsystemen oder aus dem Manufacturing Execution System (MES).

Praxisbeispiele: Simulationen als Werkzeug im Anlagendesign

Folgende Beispiele sollen Einblick in die Einsatzmöglichkeiten einer Simulationsmethode im pharmazeutischen Anlagendesign geben. Es wurde die Software INOSIM Insight verwendet. Dabei handelt es sich um eine rezeptbasierte, ereignisdiskrete Simulationssoftware für die Materialflussanalyse insbesondere in der Batch-Produktion. Die Software bietet grafische Rezepte, Zugriff auf externe Datenquellen sowie ein integriertes Gantt-Chart zur visuellen Darstellung der Simulationsergebnisse. Über die integrierte Scripting Engine können Nutzer ihr Modell detailliert an die realen Anlagen und Prozesse anpassen, unabhängig von deren Komplexität. Die Software wird seit 20 Jahren insbesondere in der pharmazeutischen und chemischen Industrie für vielfältige Fragestellungen eingesetzt.

Überprüfung eines Konzeptdesigns hinsichtlich der Produktionskapazität

Im Zuge der Errichtung einer Multiproduktanlage (Greenfield) zur Impfstoffherstellung war das Ziel, ein bestehendes Konzeptdesign mittels Simulationen zu überprüfen. Bei Bedarf waren Anzahl und Größen von Equipment anzupassen, um die vorgegebene Produktionskapazität zu erreichen. Es wurden Kapazitätsgrenzen ermittelt und die Produktionsroutine optimiert. Die Produktionsanlagen der 25 Produkte des Auftragsfertigers wurden abgebildet und Szenarien für Equipment-Ausfälle betrachtet. Die Herausforderung war hierbei die Variabilität der Produktionsreihenfolge. Die Ergebnisse der Analysen zeigten, dass die geforderte Kapazität mit weniger Equipment als ursprünglich angenommen bei annähernd gleichbleibender Robustheit erreicht werden konnte. Durch eine vereinfachte Produktionsstrategie konnten so 2 Prozessbehälter und ein Cleaning-in-Place(CIP)-Skid eingespart werden, ohne die Hauptprozesse zu verändern. Dies führte zu einer Reduktion des Capital Expenditure (CAPEX) von über 4 Mio. Euro.

Integration einer neuen Produktionslinie

Um eine neue Produktionslinie in einen bestehenden Standort eines Blutplasma-verarbeitenden Unternehmens zu integrieren, wurden während der Konzept-Design-Phase Simulationsstudien durchgeführt. In der Brownfield-Umgebung war der verfügbare Platz für die Anlage knapp, zudem sollten vorhandene Mediensysteme bestmöglich genutzt werden. Insbesondere in Bezug auf einen bestehenden Tank für Wasser für Injektionszwecke (WFI) stellte sich die Frage, ob dessen Kapazitäten ausreichen, um auch die neue Linie versorgen zu können. Initial wurde eine Bottleneck-Analyse durchgeführt und in Folge die Konzepte für die Bereitstellung von Puffern, die WFI-Versorgung sowie die Reinigung

(CIP) entwickelt und optimiert. Durch den integrierten Planungsansatz war es möglich, die neue Produktionslinie trotz räumlicher Limitierungen zu gestalten. Konkret wurden in diesem Projekt ein Pufferansatzbehälter, ein CIP-Skid und ein WFI-Tank eingespart sowie eine Strategie zur vereinfachten Handhabung der Pufferlösungen entwickelt. Der Hauptprozess blieb auch hier unverändert, die Kostenersparnis betrug mehr als 5 Mio. Euro.

Simulationen als Grundlage für die prozessbasierte Reinraumplanung

Etwa 50–70 % des Gesamtenergiebedarfs pharmazeutischer Anlagen entfallen auf den Betrieb von Reinräumen. Der Energiebedarf steht im direkten Zusammenhang mit dem Luftdurchsatz. 2 Arten von Beschränkungen wurden bzgl. der Optimierung des Luftvolumenstroms identifiziert. Die erste Art bezieht sich auf die Anforderungen im Lastenheft (User Requirement Specifications, URS), die oft zu eng definiert sind und keinen direkten Bezug zu den tatsächlichen Vorgängen im Reinraum haben. Die zweite Art von Einschränkungen hängt mit der Design-Methodik zusammen, die oft auf „Faustregeln“ basiert und von maximalen Verbräuchen und Worst-Case-Szenarien ausgeht. Der vorgeschlagene Ansatz besteht darin, diese Annahmen infrage zu stellen, eine faktenbasierte Definition der Benutzeranforderungen anzustreben und eine wissenschaftliche Design-Methodik anzuwenden.

Die neuentwickelte Methodik zur energieoptimierten Reinraumplanung erfolgt in 2 aufeinanderfolgenden Stufen. Der erste Schritt besteht aus einer gründlichen Analyse des Produktionsprozesses mit der Simulationssoftware INOSIM Insight. Die Produktionssimulation ist ein wertvolles Werkzeug für die Analyse der Prozessschritte an jedem Equipment und ermöglicht die Ermittlung der Wechselwirkungen zwischen Prozess und Reinraum im Laufe der Zeit. Der für den Reinraum relevante Prozess-Output (Abb. 2) umfasst die Wärmebelastung, die Kontaminationen durch Prozessaktivitäten und die im Reinraum arbeitenden Personen. Die Ergebnisse der Analyse ermöglichen es, die tatsächlichen Anforderungen zu definieren, die der Produktionsprozess an den Reinraum stellt (z. B. hinsichtlich Temperatur, relativer Luftfeuchtigkeit, Reinraumklasse) sowie kritische Bedingungen und damit verbundene signifikante Design-Grenzwerte zu identifizieren.

In Stufe 2 erfolgt die eigentliche Reinraum- und Lüftungsplanung. Unterstützt durch Simulationen der Computational Fluid Dynamics (CFD) werden die Auslegung des Belüftungssystems – also die Anzahl und Positionierung der Dralldurchlässe – optimiert und der Luftstrom an die Bedürfnisse des Prozesses angepasst.

Die dabei mögliche Reduzierung des Luftstroms führt zu Energieeinsparungen von bis zu 60 %, einer Verringerung des CO₂-Fußabdrucks um bis zu 65 % sowie erheblichen Einsparungen bei den Investitions- und Betriebskosten.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Pharmabranche befindet sich im Umbruch. Es werden immer stärker innovative Ansätze gefordert, um den Themen rund um Digitalisierung, Nachhaltigkeit und den Umgang mit komplexen Systemen Rechnung zu tragen. Der Einsatz von Simulationen spielt eine bedeutende Rolle, weil komplexe Systeme dadurch besser verstanden und auf die tatsächlichen Prozessanforderungen ausgelegt werden können. Zu betonen ist dabei die ganzheitliche Sichtweise, die Voraussetzung dafür ist, solide Grundlagen zur Entscheidungsfindung zu liefern.

Mittels des Einsatzes von Simulationen kann eine erhöhte Robustheit und Flexibilität von Produktionsanlagen erreicht werden. Ressourcen können effizienter genutzt werden. Die Produktionsplanung kann in einfacher Form sehr exakt auf das aktuelle Angebot-Nachfrage-Verhältnis angepasst werden.

Ingenieurdienstleister und Planungsunternehmen können durch den datengetriebenen Ansatz von erhöhten Auslegungssicherheiten und einem besseren Verständnis komplexer Zusammenhänge profitieren. Durch vermehrten Einsatz von Simulationen in der Planung wird die Anforderung an Simulations-Ingenieure sein, fachspezifisches technisches Wissen mit Kenntnissen der Programmierung, Softwareentwicklung und Datenanalyse zu kombinieren. Dadurch können maßgebliche Entscheidungen faktenbasiert schon in frühen Projektphasen getroffen werden. Hinzu kommt der demographische Wandel, und dass immer mehr junge Menschen, die in die Arbeitswelt einsteigen, digitale Ansätze bevorzugen.

Im Sinne der Nachhaltigkeit sind Simulationen ein besonders wertvolles Instrument. Häufig werden ressourcenschonende Optimierungsmöglichkeiten erst durch sie erkennbar. So können z. B. kostspielige mechanische Änderungen an Anlagen oder Erweiterungen vermieden werden. Mit der beschriebenen, auf Simulationen basierenden Methodik zur Reinraumplanung wird ein energieoptimierter Betrieb von Reinräumen ermöglicht, der sich an den tatsächlichen Anforderungen des GMP-konformen Produktionsprozesses orientiert. Dies führt zu signifikanten Einsparungen im Energieverbrauch und einer deutlichen Reduktion des CO₂-Fußabdrucks.

Literatur

- [1] VDI: Simulation von Logistik-, Materialfluss und Produktionssystemen. Düsseldorf: Beuth Verlag GmbH, 2014.
- [2] Oppelt, M., Hoernicke, M., Urbas, L., Barth, M. Simulation 2025: Simulation im Lebenszyklus industrieller Anlagen. Baden-Baden, Conference: Automation 2016.
- [3] Petrides, D., Koulouris, A., Lagonikos, P. The Role of Process Simulation in Pharmaceutical Process Development and Product Commercialization. The Official Journal of ISPE, 2002, 22(1).
- [4] Schaller, A., Aubel, D. Simulationen als Werkzeug des Anlagendesigns: Faktenbasierte und datengetriebene Entscheidungsfindung. Tech4Pharma 2025;15(1):24–31.
- [5] Eder, H. Heading for the Green Cleanroom: Simulation-Based Approach for Energy Optimization. cleanroom & processes 2024;3(4):190–195.

Change Control Management & Operational Readiness

Anwendung in komplexen pharmazeutischen Projekten

Autoren: Johannes Dörr und Udo Hahn, PPT Pharma Process Technology

Korrespondenz: Johannes Dörr | PPT Pharma Process Technology GmbH, Neue Mainzer Str. 66–68,
c/o Mindspace 6. OG, 60311 Frankfurt am Main | Johannes.Doerr@pp-technology.de

Zusammenfassung

In der streng regulierten Pharmaindustrie erfordert das Management komplexer Projekte weit mehr als die bloße Errichtung von Anlagen und deren Ausrüstung. Eine sorgfältige Planung und präzise Ausführung sind entscheidend, um sicherzustellen, dass nach Projektabschluss der Betrieb sicher, effizient und in Übereinstimmung mit allen regulatorischen Vorgaben aufgenommen werden kann. Dabei ist das Change Control Management (CCM) zum Erreichen der Operational Readiness (OR) ein zentrales Element. Es gewährleistet, dass nach Projektabschluss die Anlage betriebsbereit ist, alle erforderlichen Systeme, Materialien und Prozesse vollständig integriert und funktionsfähig sind, sämtliche internen Arbeitsabläufe einsatzfähig und das Personal umfassend geschult ist. Denn Gegenstand von behördlichen Audits oder Inspektionen ist die Überprüfung, ob alle Änderungen und deren Umsetzung ordnungsgemäß dokumentiert und ggf. letztendlich auch zugelassen sind.

Keywords

Change Control Management | Operational Readiness | Strategie | Koordination | Herausforderungen

1. Einleitung

Das Management komplexer Projekte in der pharmazeutischen Industrie, wie z. B.

- das Upgrade eines Abfüllmoduls aufgrund geänderter Anforderungen aus dem neuen Annex 1,
- der Implementierung eines neuen Manufacturing Execution Systems (MES)
- oder einem Technologietransfer aus einer anderen Produktionsstätte,

stellt Unternehmen oft vor eine Herausforderung. Besonders in bestehenden Produktionsbereichen, in denen aufgrund strikter Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Regularien eine Durchführung während der laufenden Produktion nicht möglich ist, erfordert die Projektumsetzung eine präzise Planung und Ausführung. Pharmaunternehmen setzen i. d. R. auf möglichst kurze Shutdown-Zeiten, um Produktionsausfälle zu minimieren und den Betrieb zügig wieder aufzunehmen. In diesem engen Zeitrahmen werden neben Projekten auch Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten durchgeführt, was die Komplexität der Umsetzung zusätzlich erhöht. Hinzu kommen regulatorische Anforderungen sowie die enge Verzahnung unternehmensinterner Prozesse.

Ein zentraler Meilenstein zur erfolgreichen Durchführung eines Projekts bzw. Shutdowns mit vielen parallelen Tätigkeiten ist die Operational Readiness (OR) – der Zustand, in dem alle Voraussetzungen für eine den Regularien entsprechende Wiederaufnahme des Betriebs erfüllt sind. Sie beinhaltet neben der eigentlichen Umsetzung auch die Verfügbarkeit von Ressourcen, die Schulung des Personals, die technische Funktionsfähigkeit der Systeme sowie die Implementierung und Abstimmung sämtlicher Prozesse innerhalb der bestehenden Unternehmensstruktur. Dies erfordert ein effektives Änderungsmanagement.

Basis für die Planung und Koordination dieser Änderungen ist das Change Control Management (CCM). Change Control (CC) begleitet den gesamten Lebenszyklus von Prozessen, Anlagen, Equipment, Materialien und Dokumenten. Es stellt sicher, dass Änderungen kontrolliert und risikobasiert implementiert werden. Aufgrund der vielen Schnittstellen und den daraus resultierenden Änderungen ist eine enge Koordination aller Maßnahmen notwendig, um eine reibungslose Integration und termingerechte Umsetzung zu gewährleisten. Die Einzelmaßnahmen (Abb. 1), die zur Erreichung der OR essenziell sind, erfordern eine präzise Steuerung und Kommunikation zwischen den verschiedenen Stakeholdern (Projektleitung, CCM und Fachabteilungen).

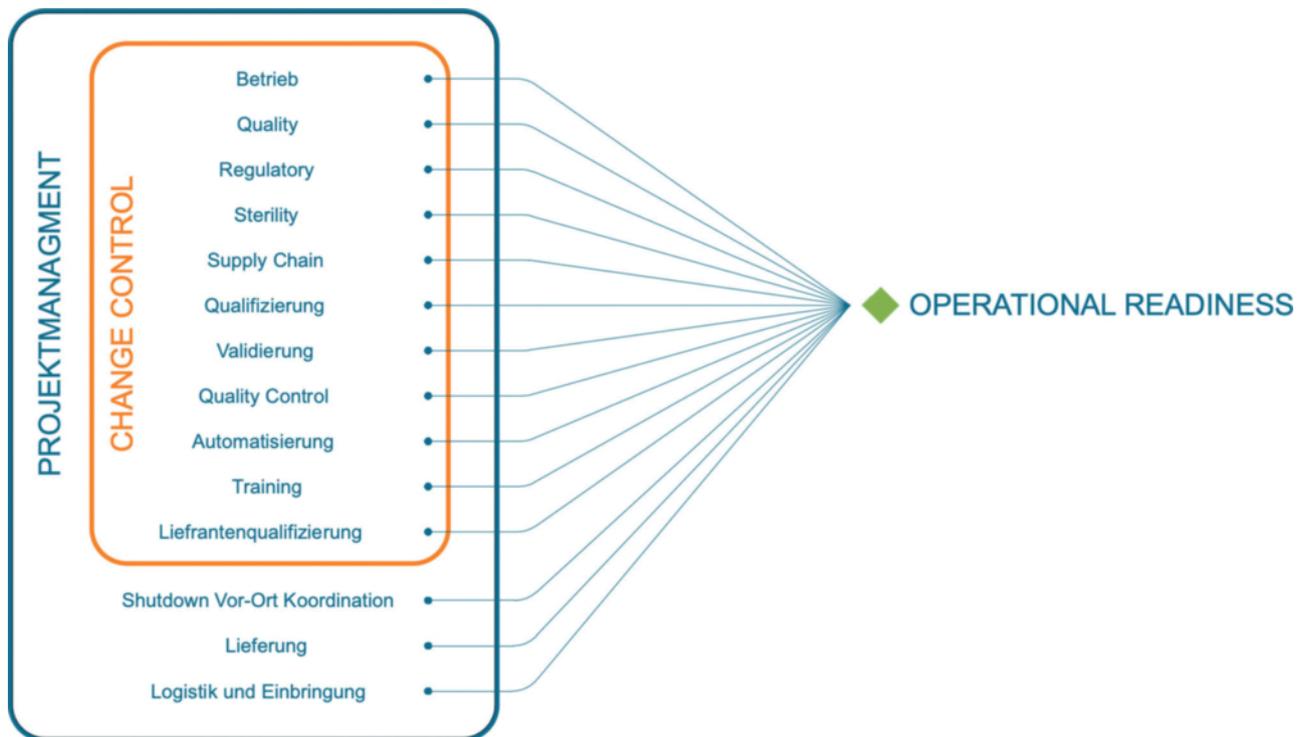


Abbildung 1: Arbeitsabläufe zur Erreichung der OR (Quelle aller Abbildungen: PPT).

2. CCM und seine regulatorischen Anforderungen

Das CCM beschäftigt sich mit geplanten, vorhersehbaren Änderungen und zählt zu den wichtigsten Bestandteilen eines Qualitätsmanagement-Systems. Nicht umsonst fordert der EU GMP Guide Annex 15 (Qualifizierung und Validierung) mit

der „Änderungskontrolle“ ein schriftliches Vorgehen, um die Maßnahmen zur Umsetzung bei beabsichtigten Änderungen an Produkten und Prozessen festzuhalten [1].

Das CCM stellt damit sicher, dass alle dokumentationspflichtigen Änderungen auf eine kontrollierte und nachvollziehbare Weise durchgeführt werden. Dies umfasst mehrere Phasen: die Initiierung, Bewertung, Genehmigung, Implementierung



Johannes Dörr

begann nach seinem Studium der Biotechnologie seine berufliche Laufbahn als Change Koordinator im Bereich Endfertigung bei CSL Behring. Durch eine Weiterbildung im Life Science Management vertiefte er sein Wissen in den Bereichen GMP-Produktion, Projektmanagement und Inspektionen. Seit 2022 ist er bei der PPT als Compliance Manager tätig. Als Implementierungsexperte für Änderungen in den Bereichen Bulk und Filling betreut er vielseitige Projekte. Seit 2023 verantwortet er bei der PPT als Discipline Lead für Change Control die fachliche Leitung des Änderungsmanagements.



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 Tech Transfer von Entwicklungsprodukten in die Produktion und die Leitung des GMP-Technikums zu seinem Verantwortungsbereich. Seit 2022 ist er als Senior Consultant bei PPT im Bereich Product & Process Technology tätig. Durch seine GMP-Expertise zählen insbesondere der Technologietransfer und das Change Control Management zu seinem Tätigkeitsbereich.



Abbildung 2: Allgemeiner CC-Prozess von der Initiierung bis hin zur Freigabe und der eventuellen Überprüfung der Effektivität.

tierung und Nachverfolgung von Änderungen (Abb. 2). Jede Änderung muss sorgfältig geprüft werden, um sicherzustellen, dass sie keine negativen Auswirkungen auf die Produktqualität hat und dass alle regulatorischen Anforderungen eingehalten werden.

In der Pharmaindustrie erfolgt die Änderungskontrolle in Übereinstimmung mit den Anforderungen aus diversen Guidelines wie des genannten EU GMP Annex 15 [1], des PIC/S-Dokuments PI 006-3 [2], der 21 CFR Part 11 [3] oder dem ICH Q12 [4].

Der EU-GMP-Leitfaden definiert die Änderungskontrolle als ein formales System, durch das qualifizierte Vertreter aus den entsprechenden Fachbereichen geplante Änderungen überprüfen, die den validierten Zustand von Einrichtungen, Anlagen, Ausrüstungen oder Prozessen beeinträchtigen könnten. Änderungen, die den Herstellungsprozess oder die Qualität eines Produkts beeinflussen, müssen formal dokumentiert und bewertet werden. Dies gilt insbesondere für Änderungen an Ausgangsstoffen, Produktionsmethoden, Ausrüstungen oder sogar der Prozessumgebung. Dies stellt sicher, dass die Qualität und Wirksamkeit des Produkts erhalten bleibt und dass die Änderungen den festgelegten Qualitätsstandards entsprechen [1].

Auch in den Empfehlungen des PIC/S-Dokuments PI 006-3 [2] und im amerikanischen Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11) [3] wird die Notwendigkeit hervorgehoben, ein schriftliches Verfahren für Änderungen zu erstellen.

Zusätzlich fordert die ICH-Q12-Guideline die Harmonisierung des Managements von qualitätsbezogenen Änderungen über den gesamten Lebenszyklus eines pharmazeutischen Produkts. Alle Änderungen müssen nach der Zulassung eines Produkts den regulatorischen Anforderungen entsprechen und mit der bestehenden Zulassung kompatibel sein. Eine entsprechende Anpassung der Zulassung muss ggf. beantragt werden. In der ICH Q12 wird auch die Bedeutung der Nachverfolgung und Bewertung von Änderungen nach deren Implementierung hervorgehoben. Es wird betont, dass ein CC-System einen Mechanismus zur Überwachung des Erfolgs der Änderungen beinhalten muss, um sicherzustellen, dass keine unbeabsichtigten Folgen auftreten [4].

3. Rahmenbedingungen für ein effizientes CCM

Eine zentrale Voraussetzung für einen CC ist, dass alle relevanten Maßnahmen, Dokumente und deren Abhängigkeiten bei Erstellung bekannt sind. Zudem muss klar sein, welche Abteilungen bei spezifischen Change-Fragestellungen einbezogen werden müssen. Die Anforderungen sowohl regulatorischer als auch unternehmensspezifischer Natur ergeben sich aus der Gesamtheit der Engineering Standards, Qualitätsdokumente und Standard Operating Procedures (SOPs) der Organisation.

Die Bereitstellung geeigneter Arbeitsgrundlagen aus dem Projekt oder Änderungsvorhaben (z. B. in Form von Reports, Exceltabellen und Checklisten) helfen dabei, die benötigten Informationen schnell und präzise abzufragen. Dies vermeidet das Risiko, wichtige Aspekte zu spät oder gar nicht zu berücksichtigen.

In der Praxis hat es sich als nützlich erwiesen, Änderungen insbesondere in Produktionsbereichen nach ihren Eigenschaften zu klassifizieren:

- Prozessänderungen
- Änderungen an technischem Equipment (einschließlich Versorgungs- und Steuerungssysteme)
- Änderungen von Rohstoffen und Materialien

Für jede dieser Kategorien ergeben sich unterschiedliche themenrelevante Fragestellungen, welche Abhängigkeiten bestehen und welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt abgeschlossen sein müssen, um die Änderung produktiv nutzen zu können. Die Separierung nach Themen ermöglicht auch eine getrennte, weitestgehend unabhängige Bearbeitung des CCs.

In der Pharmaindustrie werden Änderungsanträge meist dezentral von den Fachabteilung selbst gestellt und koordiniert. Manche Abteilungen bearbeiten nur selten CCs, während andere deutlich häufiger involviert sind. Dies resultiert in unterschiedlichen Qualitäten der Änderungsprozesse, da sich die Anforderungen stetig weiterentwickeln.

Eine eigenständige CC-Abteilung oder ein spezialisierter Dienstleister gewährleistet hier eine vergleichbare Qualität und ermöglicht die kontinuierliche Verbesserung der Prozesse zur Erstellung und Koordination von CCs.

In den besonders arbeitsintensiven Shutdown-Phasen einer pharmazeutischen Produktionsanlage generieren die meist parallel stattfindenden Maßnahmen viele zusätzliche Aufgaben, die abgearbeitet werden müssen. Eine Auslagerung der CC-Prozesse schafft hier Entlastung für die ausführenden Fachbereiche.

Um die Qualität und Effizienz der Änderungsanträge auf lange Sicht sicherzustellen, sollte jede Organisation nach einem Projekt wertvolle Erkenntnisse aus einem Lessons-Learned-Ansatz ziehen und ihre Prozesse kontinuierlich verbessern.

4. CC-Strategie als Planungstool

Der richtige Zeitpunkt zum Start eines CCM ist je nach Projekt sehr individuell. Die Erstellung der CCs ist i. d. R. erst ab dem Zeitpunkt sinnvoll, wenn die Projekt-Planungsphase abgeschlossen ist und feststeht, wie der neue pharmazeutische Prozess aussehen soll (Abb. 3).

Ein Projekt lässt sich vereinfacht in verschiedene Phasen zerlegen. In der Konzept- und Basic-Phase werden alle Anforderungen und Aspekte für Prozessequipments definiert, die am Ende erfüllt sein müssen. In der Detail-Design-Phase wird der Designfreeze durchgeführt und damit

festgelegt, wie die Prozessequipments letztendlich vom qualifizierten Lieferanten gefertigt werden sollen. Hier wird das final vereinbarte Produktdesign des Equipments „eingefroren“ und der beauftragte Lieferant beginnt mit der Fertigung der bestellten Anlagen. Alle Designelemente können ab diesem Zeitpunkt nicht mehr oder nur noch geringfügig verändert werden. Dieser Zeitpunkt eignet sich aus Erfahrung am besten, um mit der Erstellung der CC-Strategie zu starten.

Die CC-Strategie ermittelt alle notwendigen CCs, setzt die Umsetzungszeitpunkte der einzelnen Änderungsanträge fest und geht auf die wichtigsten Schlüsselmaßnahmen ein (z. B. aseptische Prozesssimulation, geändertes Monitoring, Validierungen, Zulassung, Quarantäne).

Um die für die Erstellung der CCs notwendigen Bedingungen erfassen zu können, sollten dem CC-Manager alle relevanten Projektdokumente zur Verfügung stehen, z. B.:

- Project Execution Plan (PEP)
- Validierungsmasterplan (VMP)
- Organigramm
- Lasten- und/oder Pflichtenhefte
- Liste mit Lieferanten und dem jeweiligen Status der Lieferantenqualifizierung
- Phasenplan/Terminplan des Projekts

SGS

WHEN YOU NEED TO BE SURE!

IHR PARTNER FÜR UMFELDMONITORING:

HYGIENEABSTRICHE

Überwachung der Hygiene in Produktionsanlagen und Reinräumen

ABKLATSCHPROBEN

Identifizierung von Kontaminationen auf Oberflächen

LUFTKEIMZAHLBESTIMMUNG

Bestimmung der mikrobiellen Belastung der Raumluft

LUFTPARTIKELBESTIMMUNG

Bestimmung der Partikelzahl in sensiblen Bereichen

PROBENAHME

PRÄZISE ANALYSEN. GMP-KONFORM. EXPERTENWISSEN.



KONTAKT

SGS INSTITUT FRESENIUS GmbH
Im Maisel 14, 65232 Taunusstein
Tel.: +49 (0) 6128 744 245
Mail: de.pharmaqc@sgs.com
www.sgs.com
www.sgs-institut-fresenius.de

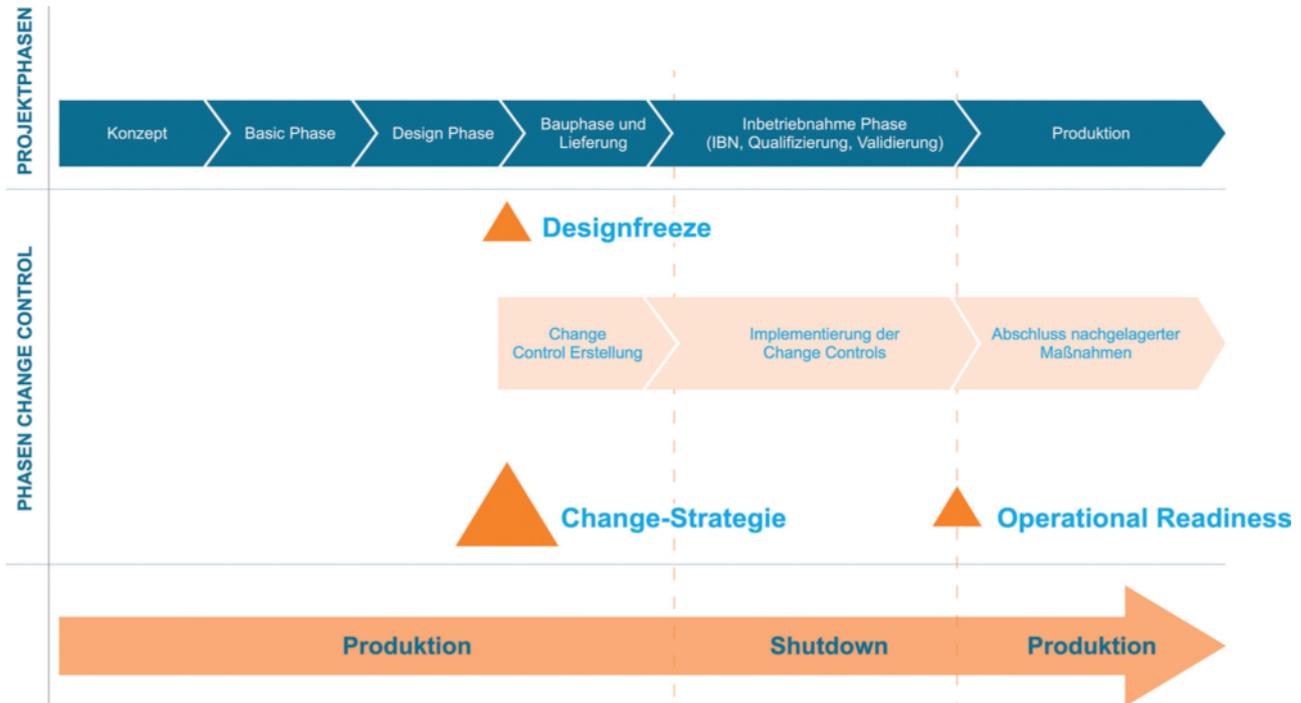


Abbildung 3: Flowchart Positionierung des CCM im Projektablaufplan.

Durch Abstimmung mit den Projektverantwortlichen (Subject Matter Experts, SMEs) können die Details zur Identifizierung der technischen Maßnahmen und dem dokumentarischen Änderungsaufwand zusammengetragen werden.

Aus diesen Basisinformationen werden der Umfang oder die Anzahl der Änderungsanträge abgeleitet und in einer Change-Strategie festgehalten. Diese steuert, welche Änderungsanträge umgesetzt werden müssen, welche Maßnahmen wo umgesetzt werden sollen, und welche Abhängigkeiten bestehen. Die auf das jeweilige Projekt bezogene Change-Strategie mit dem definierten Vorgehen sollte durch den Projektleiter (PL) und das Kernteam genehmigt werden.

Durch die abgestimmte CC-Strategie haben alle am CC-Prozess Beteiligten die Möglichkeit, sich einen Überblick über die Gesamtheit der Änderungen zu verschaffen. Das erhöht die Akzeptanz und fokussiert die Umsetzung auf die zentralen Punkte des Projekts. Fehler in der Planung können so schneller erkannt werden, da jede Fachabteilung zu diesem Zeitpunkt schon involviert ist.

In einer Shutdown-Phase ergeben sich für einen Pharmabetrieb meist mehrere parallel zu bearbeitende Projekte; dazu kommen noch eine Anzahl an Änderungsanträgen aus Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten. Da kann die Koordination trotz abgestimmter Change-Strategie für die Projekte unübersichtlich werden. Die CCs können sich gegenseitig blockieren und somit Dokumente nicht rechtzeitig gültig werden oder die geplanten Umsetzungszeitpunkte nicht aufeinander abgestimmt sein.

In diesen Fällen kann eine übergeordnete CC-Strategie für den ganzen betrieblichen Shutdown beschlossen werden, die

alle Änderungen in ihrer Gesamtheit betrachtet. Dadurch lassen sich z. B. auch Produkt-Quarantänen sinnvoll bündeln und erforderliche Zwischenfreigaben reduzieren. Zudem kann eine klare, transparente Media-Fill-Strategie mit Aufstellung des Monitoring-Plans zu Beginn der Produktion verankert werden. Ziel ist es, die Gesamtheit der Workstreams aus allen Änderungsanträgen, die zur Operational Readiness der Pharmaproduktion notwendig sind, systematisch aufeinander abzustimmen.

5. Ablaufplan der CC-Besprechungen

In komplexen pharmazeutischen Projekten ist eine große Anzahl an einzelnen CCs keine Seltenheit und die Zeit zwischen Designfreeze und Start der Umsetzung ist oft denkbar knapp. Da zur Besprechung der einzelnen Änderungsanträge i. d. R. mindestens eine Vorbesprechung und eine Panelbesprechung erforderlich sind, ist eine straffe Planung der entsprechenden Meetings von großer Bedeutung.

Wenn die CC-Strategie abgestimmt ist und die Terminplanung beginnt, liegen erfahrungsgemäß noch nicht alle Informationen zu jeder Einzeländerung vor, um den jeweiligen CC erstellen und besprechen zu können. Daher ist es sinnvoll, auf der Grundlage der bereits vorliegenden Informationen und der abgestimmten Change-Strategie eine Priorisierung vorzunehmen und zuerst mit den CCs zu beginnen, bei denen schon alle Informationen vorliegen.

Feiertage, Urlaubszeiten und eine Vertretungsregelung sind für einen organisierten Ablauf der Besprechungstermine schon frühzeitig zu berücksichtigen.

In der Praxis hat sich gezeigt, dass in den Terminen noch Änderungen hinzukommen, die ursprünglich nicht erfasst oder abgestimmt worden sind. Dies kann verschiedene Gründe haben, z. B. Abweichungen aufgrund von nicht bestandener Qualifizierung, deren Intermediate Action oder Corrective And Preventive Action (CAPA) einen neuen Änderungsantrag notwendig machen, oder sogar ursprünglich nicht berücksichtigte Schnittstellen. Oft ergibt sich auch in den Besprechungen oder in der Assessmentphase, dass zur Implementierung der CC um zusätzliche Details in der Beschreibung, neue Aktionen und ein Quarantäneprozedere erweitert werden muss.

Ein angemessener Puffer für diese unplanmäßigen Events ist daher zu berücksichtigen, da die Anzahl der CCs und deren Umfang je nach Verlauf variieren kann.

6. Die CC-Erstellung und ihre Herausforderungen

Vorbereitend auf die Besprechungstermine werden die CCs gemäß der Priorisierung anhand eines als SOP-Anlage genehmigten Formblatts schriftlich erstellt. Grundlage dafür sind die o. g. bereitgestellten Informationen aus dem Projektteam. Dieses Vorgehen beschleunigt die Vorbesprechung bzw. die

eigentliche Panel-Besprechung und vermeidet zusätzliche zeitraubende Abstimmungstermine oder Extrarunden für das Panel. Jeder weitere Termin bedeutet eine Bindung von Ressourcen.

Idealerweise schon in der Vorbesprechung, aber spätestens im Panel werden die Änderungsanträge finalisiert. Hierzu sollten der Quality-Assurance(QA)-Verantwortliche und alle SMEs der Fachabteilungen, die Schnittstellen zur jeweiligen Änderung haben, teilnehmen. Das Änderungsvorhaben kann so aktiv diskutiert werden:

- Sind alle Qualifizierungs- und Validierungsmaßnahmen für Prozesse und Equipment berücksichtigt?
- Sind alle relevanten Dokumente, die geändert oder erstellt werden müssen, erfasst (z. B. SOPs, Bedienungsanleitungen, Stücklisten, Kalibrierlisten und eine detaillierte Prozessbeschreibung)?
- Ist die Änderung zulassungsrelevant? Wenn ja – als Minor oder Major Change?
- Wird eine neue Risikobewertung oder sogar eine Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) für den CC benötigt?
- Müssen der Monitoring-Plan und der Raumlaysoutplan angepasst werden?
- Ist die Durchführung eines Media Fills und einer neuen Prozessvalidierung erforderlich?

Die Tablette

Expertenwissen in der 4., überarbeiteten und erweiterten Auflage.



Zielgruppen:

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

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

Zukunftssichere Pharma-Produktion – Intelligente Lösungen für neue und bestehende Anlagen



Quelle: iStock | JurgaR

Leistungen:

- › Exzellente Beratung für die Pharmaindustrie
- › Smarte Authentifizierung via Nymi
- › Nymi – Kompatibel mit WinCC Unified, InTouch und zenon
- › Stäubli – sterile, smarte Robotik für den Reinraum
- › AGVs für pharmazeutische Logistik und Prozesse
- › Retrofit – alte Maschine, neue Effizienz!
- › HMI/SCADA-Optimierung für höchste Produktionsstandards
- › GMP-konforme Qualifizierung/Validierung

HEITEC

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

- Ergibt sich eine Quarantänephase für die Routineproduktion, da nicht alle Maßnahmen zum Zeitpunkt des Produktionsbeginns abgeschlossen sind?
- Kann ein temporäres Monitoring zur Absicherung der angrenzenden Routineproduktion geboten sein?

Dies bestätigt bzw. identifiziert alle für die Implementierung notwendigen Maßnahmen. Ein nicht zu vernachlässigender Teil an Input zu den Änderungsmaßnahmen kommt trotz guter Vorbereitung dann doch erst in der Vorbesprechung und dem Panel zur Sprache. In diesen Detailpräsentationen der Änderung kann auch erst auffallen, dass Inhalte oder Verantwortlichkeiten neu diskutiert werden müssen, oder dass zusätzliche Herausforderungen aufkommen, die einen zeitlichen Einfluss auf die Umsetzung haben. Oder, dass für die Umsetzung der Maßnahmen Ressourcen fehlen und Überschneidungen mit Maßnahmen aus anderen Projekten bestehen, die im gleichen Zeitraum und im gleichen Produktionsumfeld durchgeführt werden sollen.

Eine enge Kommunikation zum PL ist hier wichtig, um den Überblick über den aktuellen Stand des Projekts nicht zu verlieren und über den Stand der CC-Erstellung und der bereits durchgeführten Besprechungen zu unterrichten. Ein Informationsaustausch zum Projektfortschritt ermöglicht eine laufende Aktualisierung der Change-Strategie, Anpassungen von bereits bestehenden Änderungsanträgen oder stellt klar, ob sich ein zusätzlicher Änderungsantrag aufdrängt. In diesen Terminen mit der PL können Ressourcenfragen, wichtige Entscheidungen oder die Erstellung von notwendigen Dokumenten eskaliert werden.

7. CC-Koordination und die termingerechte Umsetzung

Nachdem die Änderungsanträge final erstellt und besprochen sind, startet die Assessmentrunde. Die CC-Koordination für den freigegebenen Change beginnt mit der Eröffnung der Assessmentphase und endet mit dem Abschluss aller Maßnahmen aus den Änderungsanträgen.

Der CC-Manager ist dafür verantwortlich, dass die CCs bis zum Fälligkeitsdatum erfolgreich umgesetzt werden. Außerdem muss er die rechtzeitige Bearbeitung der Maßnahmen nachverfolgen.

Um das Fälligkeitsdatum für die Umsetzung des Changes nicht zu gefährden, wird ein definierter Zeitraum vorgegeben, innerhalb dessen der Assessor seine Bewertung abzuschließen hat. Nur so kann der gesamte Prozess vom Start der Assessments bis hin zur Freigabe für die Umsetzung der Änderung in einem verbindlichen und planbaren Rahmen durchgeführt werden. Die Freigabe des CCs erfolgt durch den zuständigen QA-Manager. Sie muss immer vor der physischen Umsetzung der Maßnahmen erfolgen, um sicherzustellen, dass eventuelle Kommentare der Assessorinnen ausreichend Berücksichtigung gefunden haben.

Dieser Ablauf ist eigentlich nur durch eine entsprechende softwarebasierte Anwendung nachvollziehbar zu dokumentieren, um damit den Anforderungen aus einem Audit oder einer Behördeninspektion standzuhalten.

Bei der Nachverfolgung der einzelnen Maßnahmen müssen die Abhängigkeiten zu anderen CCs innerhalb des Projekts und ggf. zu anderen Projekten berücksichtigt werden, um die Timelines nicht zu gefährden. Ein proaktives Tracken der Maßnahmen ist hier ein sicheres Tool, wie eine termingerechte Umsetzung realisierbar sein kann.

Falls eine Maßnahme trotz allem nicht termingerecht umgesetzt werden kann, muss der PL in seiner Funktion eine Lösung herbeiführen bzw. eine akzeptable Terminanpassung festlegen.

Die Einhaltung von Projektmeilensteinen ist für den Erfolg eines Projekts entscheidend. Daher müssen alle Maßnahmen des Changes oder sogar die ganze Change-Familie fristgerecht abgeschlossen werden. Sollte es zu ungeplanten Verzögerungen kommen – insbesondere vor wichtigen Events wie Quality Stage Gates oder Prozessvalidierungen – muss die beschriebene Informationskette funktionieren und so sicherstellen, dass der Projektzeitplan nicht gefährdet wird.

8. Softwarebasierte Lösung für ein CCM

Üblicherweise wird (wie bereits erwähnt) das Änderungsmanagement über eine entsprechende Softwarelösung abgewickelt, um die ordnungsgemäße Umsetzung von Änderungen zu dokumentieren. Behörden wie die U.S. Food and Drug Administration (FDA) oder die European Medicines Agency (EMA) stellen strenge Anforderungen an die Dokumentation, Nachverfolgbarkeit und Überprüfung von Änderungen, insbesondere in Bereichen wie Qualitätssicherung und Compliance. Ein manuelles, papierbasierendes System ist hier nicht nur fehleranfällig und zeitaufwendig, sondern auch schwierig zu koordinieren und letztendlich umständlich der Behörde zu präsentieren.

Die Automatisierung der Dokumentation spart Zeit und reduziert den manuellen Aufwand. Darüber hinaus ermöglichen Softwarelösungen eine standortübergreifende Zusammenarbeit, da alle Beteiligten in Echtzeit auf eine zentrale Plattform zugreifen können. Die Arbeitsprozesse werden damit standardisiert.

Einige Softwarelösungen bieten Dashboards, die eine übersichtliche Darstellung aller für die Change-Koordination wichtigen Informationen ermöglichen. Sollte eine solche Funktion in der verwendeten Software fehlen oder nicht den gewünschten Grad an Anpassung bieten, ist es ratsam, sich geeignete Tracking-Tools zu erstellen. Die Herausforderung ist, bei einer großen Zahl an Assessments und Maßnahmen den Überblick zu behalten und rechtzeitig auf potenzielle Verzögerungen oder Probleme reagieren zu können.

9. Fazit

Mit jahrelanger Erfahrung im pharmazeutischen CCM lässt sich bestätigen, dass eine offene Kommunikation, eine klare

Rollenverteilung und ein nachvollziehbar strukturierter CC-Prozess die Grundlage für eine erfolgreiche Projektumsetzung bilden. Nur durch einen kontinuierlichen Informationsfluss und eine enge Zusammenarbeit zwischen allen Stakeholdern können Änderungsprojekte letztendlich fristgerecht und erfolgreich abgeschlossen werden. Dies umfasst sowohl die spezifischen Änderungen innerhalb des Projekts als auch die Koordination der Gesamtmaßnahmen zur Erreichung der OR für den gesamten Produktionsbereich.

Flexibilität und Spezialisierung eines CC-Managers ermöglichen es, zeitnah auf unvorhergesehene Änderungen oder Herausforderungen zu reagieren. Ein kontinuierliches Monitoring über den Status des CCs und ein regelmäßiges Reporting in das Projektteam stellen einen stets aktuellen Informationslevel sicher.

Besonders in komplexen Pharma-Projekten oder im Shutdown, wenn die Koordination vieler paralleler Projekte und Aktivitäten erforderlich ist, können eine eigenständige CC-Abteilung oder ein spezialisierter Dienstleister von großem Nutzen sein. Dies erhöht den Fokus auf die Gesamtstrategie des Unternehmens und kann die notwendige Struktur und Transparenz in den Shutdown-Prozess bringen. Denn Probleme in der Priorisierung und im Gesamtkonzept wiederholen sich oft beim nächsten Shut-

down. Ein spezialisierter Dienstleister kann auch dabei helfen, einen externen, unabhängigen Blick auf das betriebsinterne CCM zu werfen sowie bei der Erarbeitung strukturierter Lösungen unterstützen und damit die Qualität des CCM-Prozesses zu steigern.

Eine kontinuierliche Optimierung der grundlegenden CC-Prozesse kann so sicherstellen, dass Änderungsanträge schnell, effizient und in allgemein akzeptierter Qualität erstellt werden, um ein reibungsloses Änderungsmanagement zu gewährleisten.

Literatur

- [1] EU GMP Guide Annex 15 (Qualifizierung und Validierung). Online verfügbar unter https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2015-10_annex15.pdf
- [2] PIC/S-Documents PI 006-3 (Validation Master Plan). Online verfügbar unter <https://picscheme.org/docview/3447>
- [3] Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11). Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>
- [4] EMA – European Medicines Agency: ICH guideline Q12. Online verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q12-technical-and-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle-management-step-5_en.pdf

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 08. Jan. 2025.

Dieser Beitrag wurde mit Unterstützung einer KI erstellt.



WE HAVE
GREAT
CHEMISTRY

Folgt Ihre Reinigung
dem Lifecycle Approach?
Nutzen Sie unsere
intelligenten
Reinigungskonzepte.

Möchten Sie mehr darüber
erfahren?
www.borer.swiss/life-sciences



Visit us at **GMP-
PharmaTechnica**
8/9 April 2025
in Wiesbaden,
Germany

Intelligentes Zapfstellenmanagement

Planung und Betrieb von Reinstmedien-Lager- und Verteilsystemen mithilfe eines Digitalen Zwillings

Autoren: Steffen Wöllner, gat Gesellschaft für Automatisierungstechnik | Uwe Rupp, boTec

Korrespondenz: Steffen Wöllner | gat Gesellschaft für Automatisierungstechnik mbH, Berliner Str. 35 a, 65824 Schwalbach a. Ts. | Steffen.Woellner@gatgmbh.de

Zusammenfassung

In der pharmazeutischen Produktion sichern moderne Digitale Zwillinge die Versorgung mit Reinstmedien wie Water for Injection (WFI) und optimieren die Effizienz. Durch frühzeitige Simulationen und Echtzeitdaten lassen sich Engpässe vermeiden und Energieverbrauch sowie CO₂-Emissionen reduzieren. Intelligentes Zapfstellenmanagement ermöglicht präzise Steuerung von Verteil- und Erzeugeranlagen und ist flexibel in bestehende Systeme integrierbar, was langfristig Betriebssicherheit, Effizienzsteigerung und Nachhaltigkeit fördert.

Keywords

Intelligentes Zapfstellenmanagement | Digitaler Zwilling | Sichere Auslegung & Betrieb | Predictive/Preventive Maintenance | Simulation

Einleitung, Herausforderungen, Chancen

In der pharmazeutischen Produktion stellen die Versorgungssicherheit und Effizienz der Lager- und Verteilnetze für Reinstmedien eine zentrale Herausforderung dar. Die Anforderungen an die zuverlässige und effiziente Bereitstellung von Reinstmedien wie Water for Injection (WFI) steigen stetig. Produktionsausfälle, die durch Systemfehler oder Kontaminationen verursacht werden, sind nicht nur extrem kostspielig, sondern gefährden auch die Qualität und Sicherheit der Endprodukte. Gleichzeitig rücken energie- und ressourceneffiziente Systeme zunehmend in den Fokus, da steigende Energiekosten und strenge regulatorische Anforderungen weitere Herausforderungen innerhalb der Pharmaindustrie darstellen.

In Lager- und Verteilsystemen für Reinstmedien muss ein kontinuierlicher zirkulärer Wasserfluss gewährleistet sein, um Verunreinigungen zu vermeiden. Wenn die Ringleitung trockenfällt oder zu wenig Wasser zirkuliert, entsteht ein betriebskritischer Zustand, der die Gefahr von Kontaminationen erhöht. Dies kann zu einem kompletten Stillstand der Produktion führen, was aufwendige und kostspielige Reinigungsprozesse nach sich zieht. Gleichzeitig muss sichergestellt werden, dass genügend Wasser erzeugt wird, um den Produktionsbetrieb aufrechtzuerhal-

ten, ohne jedoch Ressourcen zu verschwenden oder unnötige Kosten zu verursachen.

Ein Problem hierbei sind über- bzw. unterdimensionierte Erzeugeranlagen, die entweder unnötig viele Ressourcen verbrauchen oder bei Lastspitzen nicht genügend Wasser bereitstellen, was zu Produktionsausfällen führen kann. Besonders in Greenfield-Projekten stellt das Planen einer passgenauen Dimensionierung eine Herausforderung dar. Hinzu kommt der hohe Energieverbrauch von Reinstwassersystemen, insbesondere bei der Umkehrosmose. Dies erfordert ständige Optimierung, um Kosten und Wasserverluste zu minimieren.

Ein häufiger Start-Stopp-Betrieb von Reinstwassersystemen ist unbedingt zu vermeiden, da dieser einen negativen Einfluss auf die Erzeugeranlage hat und zu einem erhöhtem Energieverbrauch sowie verstärktem Anlagenverschleiß führt. Erzeugeranlagen werden am besten in einem kontinuierlichen Produktionsprozess betrieben und ausgelegt, weshalb eine gleichmäßige Nutzung essenziell ist, um Ineffizienzen zu vermeiden.

Auch der reaktive Umgang mit Alarmsituationen ist ein Problem. Viele Anlagen sind oft nicht an eine zentrale Überwachung angeschlossen. Und auch wenn sie es sind, reagieren Betreiber oft erst bei kritischen Zuständen, was den Produktionsbetrieb gefährden kann.

Proaktive, auf Automatisierung und Simulation basierende Systeme erkennen frühzeitig kritische Zustände und er-

möglichen präventive Maßnahmen. Ein intelligentes Zapfstellenmanagement bietet vielseitige Lösungen, um Reinstmedienanlagen sicher und effizient zu betreiben, indem es kontinuierlich proaktiv auf Veränderungen reagiert und optimiert.

Intelligentes Zapfstellenmanagement

Das intelligente Zapfstellenmanagement wurde durch die Kooperation der Gesellschaft für Automatisierungstechnik mbH (gat) und dem Software-Unternehmen boTec GmbH entwickelt. Diese Partnerschaft der beiden Unternehmen vereint die langjährige Expertise der gat in der automatisierten Überwachung und Steuerung von Anlagen und Systemen mit der langjährigen Expertise von boTec, Betriebsmittel zu modellieren und Geschäftsprozesse durch Berechnung und Simulation zu optimieren.

Die Modellierung von Anlagen als Digitaler Zwilling, der durch das Zusammenspiel von Automation und Simulation im laufenden Anlagenbetrieb kontinuierlich mit Betriebsdaten aktualisiert wird, ermöglicht ein neuartiges, intelligentes Zapfstellenmanagement, das einen optimalen und sicheren Betrieb transparent gewährleisten kann (Abb. 1).

Durch die Berechnung und die Vorhersage der Durchflussmengen und Druckverluste in der Rohrleitung über die nächsten Stunden können betriebskritische Zustände durch eine entsprechend automatisierte Steuerung weitestgehend vermieden werden. Eine effektive und transparente Kostenoptimierung bei der Neu- bzw. Umplanung sowie dem Bau von Tank-, Rohrleitungs- und Erzeugersystemen kann ebenfalls durch die kombinierte Anwendung von Automation und Simulation erzielt werden.

Effizientes Anlagenmonitoring und Simulation auf Echtzeitdaten

Der Digitale Zwilling ermöglicht eine Echtzeitüberwachung und -steuerung von Anlagen, indem er über OPC UA mit der Automation des Lager- und Verteilsystems verbunden ist (Abb. 2). Dabei werden die Echtzeitdaten direkt über einen separaten OPC-UA-Server von der bestehenden Speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) erfasst, ohne die bestehende Infrastruktur verändern oder Leitungen anpassen zu müssen. Dieses Monitoring lässt sich auch problemlos in bestehende Anlagen nachrüsten. Dies ist in den meisten Fällen über ein Change-Control-Verfahren bei bestehenden Anlagen problemlos möglich.

Die erfassten Echtzeitdaten ermöglichen die Identifikation realer Entnahmeprofile für die Produktion, die anschließend zur Simulation und Optimierung der Lager- und Verteilsysteme genutzt werden können. Zudem kann so eine digitale Bestandsdokumentation der Entnahmeprofile innerhalb der fortschreitenden Digitalisierung strukturiert und konsolidiert werden, was zusätzlich den Betrieb und die Planung erheblich erleichtert.

Eine präzise Berechnung von Durchflussmengen und Druckverlusten in Rohrleitungssystemen ist entscheidend für einen sicheren und effizienten Betrieb von Reinstmedienanlagen. Engpässe treten häufig auf, wenn Verteilnetze nicht optimal ausgelegt sind oder kurzzeitige hohe Entnahmespitzen entstehen. Hohe Druckverluste in bestimmten Netzabschnitten können den Betrieb stark beeinträchtigen oder führen an den Zapfstellen zu erheblichen Störungen und erfordern eine schnelle Anpassung.

Hier kommen Simulationsmethoden und statistische Berechnungen ins Spiel, die Engpässe frühzeitig erkennen und



Steffen Wöllner

ist Experte für das Thema Automation von Pharmawasser-, Reinstmedien- und Industrieabwasser-Anlagen. Als Niederlassungsleiter Mitte der gat Gesellschaft für Automatisierungstechnik mbH bietet er Dienstleistungen, Beratungen und Schulungen zu diesen Themenbereichen an. Er ist außerdem als Autor und Referent tätig. Nach seinem Studium der Elektrotechnik arbeitete Wöllner als Projektleiter, Programmierer und Abteilungsleiter Automation für Wasseraufbereitungsanlagen im Bereich Lebensmittel, Getränke, Halbleiter, Kraftwerke und Pharmazie.



Uwe Rupp

ist der Direktor für Produkte, F&E und Marketing bei der boTec GmbH. In dieser Rolle verantwortet er das gesamte Produktportfolio von boTec und ist für dessen Strategie, Planung und Entwicklung zuständig. Mit über 25 Jahren IT-Erfahrung ist er Experte für Enterprise Software, die Kunden in verschiedenen Branchen hilft, erfolgreich zu sein, darunter u. a. (Re)-Versicherung, Transport&Logistik, Telekommunikation und Öl&Gas. Rupp hat einen Abschluss als Diplom-Informatiker mit Schwerpunkt Künstliche Intelligenz.

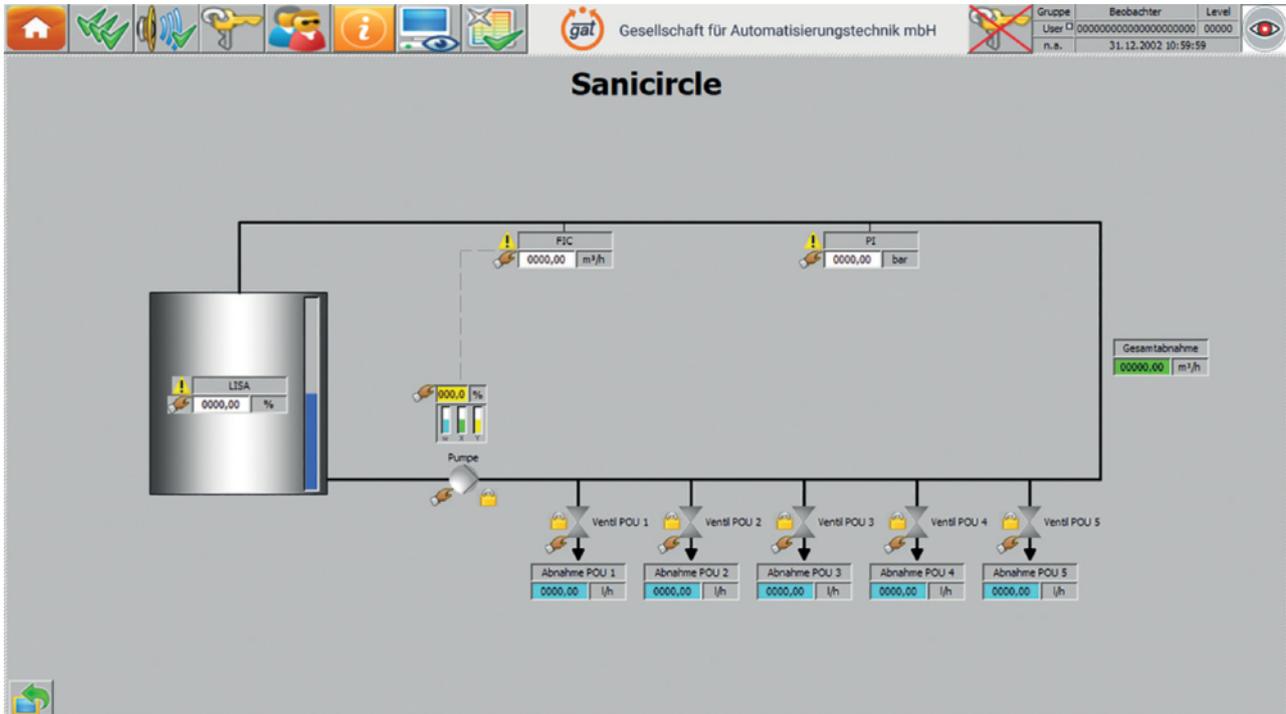


Abbildung 1: Das Modell eines Lager- und Verteilsystems für Reinstwasser (Quelle aller Abbildungen: die Autoren).

die Pufferkapazitäten sowie Volumenströme in den Verteilnetzen optimieren. Dadurch bleibt der Tankfüllstand auch bei Spitzenverbrauch stabil und unerwünschte Abschaltungen der Erzeuger werden vermieden. So wird die kontinuierliche Versorgung mit Reinstmedien sichergestellt und gleichzeitig die Effizienz des Systems maximiert. Durch kontinuierliche Simulation und Optimierung lässt sich zudem die Verweildauer des Wassers im System reduzieren, was das

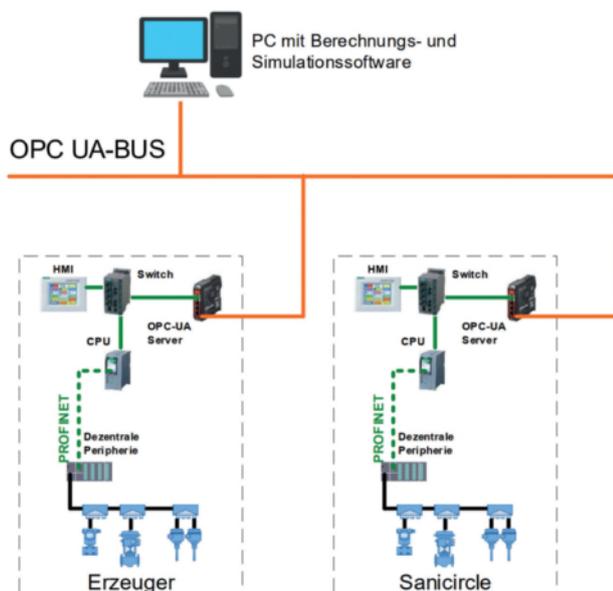


Abbildung 2: OPC-UA-Anschluss von Erzeuger, Lagerung und Verteilung.

Risiko von Verkeimung und Wasserverschwendung minimiert und die Betriebskosten senkt.

Das Monitoring ermöglicht zudem Langzeitanalysen, um systematische Abweichungen zwischen Produktionsplanung und tatsächlicher Produktion aufzudecken. Dies verbessert die Abstimmung der Produktionszyklen und erleichtert die vorausschauende Wartung. So können z. B. frühzeitig quellende Membranen in Ventilen sowie ungewöhnliche Druckverluste erkannt und rechtzeitig darauf reagiert werden.

Ein praktisches Beispiel ist die Analyse gleichzeitiger Entnahmen an mehreren Punkten (Abb. 3). Die Simulation zeigt, dass eine zeitliche Entzerrung dieser Entnahmen das Tankvolumen gleichmäßiger belastet. So kann etwa der Zeitplan z. B. für eine Waschmaschine angepasst werden, um eine kontinuierliche Tankauslastung sicherzustellen.

Die Langzeitdatenspeicherung unterstützt nicht nur die Prozessoptimierung, sondern auch die Anlagenzuverlässigkeit und Predictive Maintenance. Durch den Abgleich historischer Daten mit der Produktionsplanung lassen sich gezielte Maßnahmen ableiten und die Zuverlässigkeit der Anlage erhöhen.

Automatisierung und Simulation für einen sicheren Betrieb

Überwachen des Tankfüllstands

Ein intelligentes Zapfstellenmanagement kombiniert Automatisierung und Simulation, um einen kontinuierlich sicheren Betrieb zu gewährleisten. Durch die Integration der Automatisierung in das System werden alle kritischen Be-

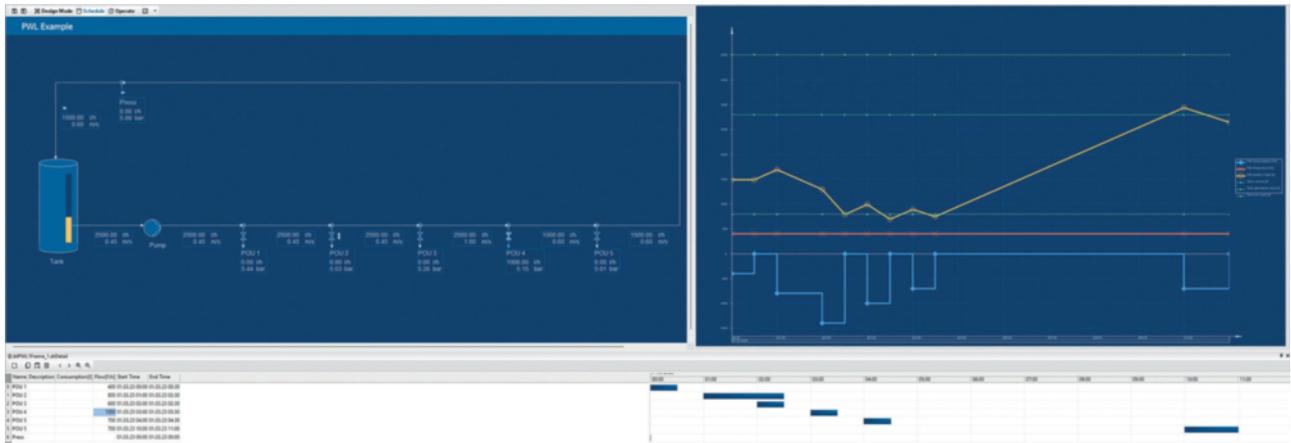


Abbildung 3: Echtzeitdaten für die Simulationssoftware.

triebsparameter in Echtzeit überwacht (Abb. 4). Die Simulation analysiert kontinuierlich die aktuellen Daten und kann auf Basis dieser Informationen proaktive Maßnahmen ergreifen, bevor kritische Zustände eintreten. Erkenntnisse aus der Simulation und der Vorausberechnung des Digitalen Zwillings können zurück in die Automatisierung gespielt werden und somit direkten Einfluss auf die Optimierung nehmen.

So erlaubt etwa das Überwachen des Tankfüllstandes prädiktives Handeln, um sicherzustellen, dass kritische Produktionslinien immer ausreichend versorgt werden. Wenn der Füllstand zu niedrig wird, müssen wichtige Entnahmestellen priorisiert und weniger wichtige Stellen automatisch abgeschaltet werden, um die Versorgung aufrechtzuerhalten. Dies minimiert das Risiko von Produktionsausfällen und maximiert gleichzeitig die Ressourcennutzung.

Reduzierung von Start-Stopp-Zyklen

Häufige Start-Stopp-Zyklen von Reinstmedienerzeugern führen zu einer deutlichen Schwankung in der Wasserqualität und einem hohen Energie- und Wasserverbrauch. Durch die Implementierung eines intelligenten Zapfstellenmanagementsystems mit dynamischer Steuerung kann der Betrieb auf einen nahezu durchgängigen Modus umgestellt werden. Das System analysiert den Wasserbedarf in Echtzeit und passt den Betrieb so an, dass der Wasserfluss kontinuierlich bleibt. Dies führt zu einer signifikanten Reduzierung des mechanischen Verschleißes und senkt gleichzeitig die Energiekosten, da weniger Energie und Abwasser für das häufige Hoch- und Herunterfahren der Anlage benötigt werden.

Vorteile für Planung

Bestandsanlagen: Flexible Anpassung ohne Umbau

Auch in Retrofit-Projekten, bei denen bestehende Anlagen aufgerüstet oder erweitert werden, spielt die Simulation eine wichtige Rolle. Bevor neue Verbraucher in ein bestehendes Lager- oder Verteilsystem integriert werden, muss geprüft

werden, ob die vorhandenen Kapazitäten ausreichen, um zusätzlichen Bedarf zu bewältigen. Die Auswirkungen neuer Entnahmestellen auf das Gesamtsystem können vor Implementierung simuliert werden (Abb. 5). Dabei werden Durchflusssensoren auf bestehenden Leitungen aufgeschnallt, ohne die Rohre aufzuschneiden. Durch diese Methode und die

Source	Attribute	Value	UOM
Group: 1) General			
Definition	Section Name	POU3-->POU4	
Group: 2) Pipe			
Definition	Diameter	44.300	mm
Definition	Roughness	0.100	mm
Result	Flow Velocity	1.063	m/sec
Result	Volumeflow	5.900	m3/h
Result	Initial Pressure	6.500	bar
Result	Final Pressure	6.734	bar
Result	Kin. Viscosity	1.003	
Result	Reynolds	46966.723	
Result	Pipe Friction	0.027	
Group: 3) Straight Pipe			
Definition	Length	45.600	m
Definition	Vertical difference	-4.000	m
Result	Pressure Loss Difference	-0.234	bar
Result	Pressure Loss Coefficient	28.022	
Group: 4) Bends 90°			
Definition	Count	27.000	
Definition	Radius	57.000	mm
Result	Pressure Loss Difference	0.085	bar
Result	Pressure Loss Coefficient	14.986	
Group: 5) Bends 45°			
Definition	Count	16.000	
Definition	Radius	57.000	mm

Abbildung 4: Verbrauchsspezifikation der Zapfstellen.



Abbildung 5: Vorhersage des zu erwartenden Anlagenzustands (Trend).

Simulation können kostspielige Umbauten vermieden oder minimiert werden, da das System aufzeigt, ob die bestehenden Rohrleitungen und Pumpen den zusätzlichen Anforderungen gewachsen wären. Sollte eine Erweiterung notwendig sein, kann die Simulation auch dazu beitragen, den genauen Bedarf zu ermitteln und so unnötige Investitionen zu vermeiden.

Neue Anlagen (Greenfield)

In Greenfield-Projekten kann die geplante Anlage von Anfang an digital modelliert werden. Dadurch lässt sich der gesamte Betriebszyklus schon vor dem Bau simulieren. So werden Entnahmepunkte präzise berechnet und die Betriebssicherheit sowie die Nachhaltigkeit optimiert.

Planer können verschiedene Varianten grafisch darstellen, anpassen und unterschiedliche Szenarien für Entnahmen und Tankvolumen testen. Die interaktive Visualisierung ermöglicht eine schnelle und intuitive Analyse und Optimierung der Anlage.

Die Planung neuer Anlagen basiert auf detaillierten und realistischen Datenmodellen, die individuell angepasst werden können. Dadurch steigen die Sicherheit und Zuverlässigkeit im Betrieb. Zudem ermöglicht die Echtzeit-Anpassung von Änderungen eine höhere Flexibilität in der Planung, reduziert langfristig Kosten und fördert die Nachhaltigkeit.

Weitere Optimierungsmöglichkeiten

Massenbilanzierung

Modellierung und Simulation ermöglichen eine Massenbilanzierung in bestehenden Anlagen. Massenbilanz ist insbesondere im Hinblick auf die Herausforderungen bei der Messgenauigkeit innerhalb industrieller Prozesse von großer Bedeutung. Ungenauigkeiten und Abnutzung von Messgeräten resultieren häufig in fehlerhaften Daten, die zu suboptimalen Entscheidungen und einem ineffizienten Betrieb führen können. Eine präzise Massenbilanz ermöglicht z. B. die Identifikation unautorisierter Handentnahmen und anderer Systemanomalien. Dabei können nicht einzelne Handentnahmen identifiziert werden, sondern

nur die Summe der Handentnahmen zwischen 2 automatischen Zapfstellen.

Effektive Massenbilanzierungen ermöglichen es, mit weniger genauen, nicht-intrusiven Messverfahren wie Ultraschallmessungen zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Es werden dabei keine invasiven Maßnahmen wie das Aufschneiden von Leitungen oder die Installation intrusiver Messgeräte erforderlich. Dies vermeidet Betriebsunterbrechungen, reduziert die Kosten und erleichtert das Einbinden der nicht-intrusiven Messungen in bestehende Automatisierungssysteme.

Durch Massenbilanzierung können stetig größer werdende Messabweichungen über die Zeit und somit der Verschleiß bei Messgeräten festgestellt werden, z. B. eine quellende Membran bei Ventilen. Durch die Abstimmung mit Wartungszyklen innerhalb einer Predictive-Maintenance-Strategie können Abweichungen bei Messgeräten minimiert werden. Dieser proaktive Wartungsansatz ermöglicht die frühzeitige Erkennung und Behebung von Problemen, bevor sie zu kritischen Störungen führen. Er trägt außerdem zur kontinuierlichen Optimierung der Prozesssteuerung und -sicherheit bei.

Energiemanagement und Product Carbon Footprint

Die Implementierung eines intelligenten Zapfstellenmanagements kann signifikante Auswirkungen auf das Energiemanagement haben. Kontinuierliches Monitoring und die Analyse von Energieverbräuchen identifizieren Muster und Trends, die auf eine ineffiziente Energienutzung hinweisen. Durch präventive Überwachung können Energieengpässe und übermäßiger Energieverbrauch frühzeitig erkannt werden, was proaktive Maßnahmen ermöglicht, um Energieverbrauch und Abwasser zu reduzieren oder sogar zu vermeiden.

Die intelligente Verbindung von Automatisierung und Simulation unterstützt auch die Einhaltung regulatorischer Anforderungen und Energieeffizienzstandards, was eine optimierte Energienutzung ermöglicht. Eine Reduktion des Energieverbrauchs geht dabei oft einher mit einem geringeren Ausstoß von Treibhausgasemissionen, was sich direkt auf den Product Carbon Footprint (PCF) auswirkt.

Die im Produktionsprozess anfallenden Emissionsdaten werden analog zu den Energiedaten entsprechend aggregiert und tragen zum CO₂-Fußabdruck der gesamten Produktionsstrecke bei. Weiterführende Analysen ermöglichen dann die Optimierung von Produktlinien und ihren Produktionsprozessen im Einklang mit Kundenanforderungen und gesetzlichen Vorgaben.

Optimierungen über mehrere Anlagen

Fortschrittliche Automations- und Steuerungssysteme mit Simulation bieten zahlreiche Möglichkeiten zur Optimierung einer neuen oder bestehenden Anlage, einschließlich Massenbilanzierung und der Integration von Energiemanagement- und PCF-Systemen. Sie tragen zu verbesserter Energieeffizienz, reduzierten Betriebskosten und einer gestiegenen Produktionskapazität bei. Durch die Langzeitspeicherung der Produktionsdaten jeder Anlage kann eine entsprechende Analyse Optimierungen zusätzlich für jede Anlage einzeln zutage fördern. Darüber hinaus ist es aber auch möglich, mehrere Anlagen entsprechend ihres verfahrenstechnischen Zusammenwirkens an der Produktion gesamtheitlich zu analysieren. Hierdurch lassen sich Synergien identifizieren, welche die Gesamteffizienz z. B. hinsichtlich Wasser-, Abwasser- und Energieverbrauch, sicherem Betrieb sowie Betriebs- und Wartungskosten steigern.

Durch eine gesamtheitliche Betrachtung der Produktionsdaten über mehrere Anlagen hinweg und der Berücksichtigung entsprechender Planungsdaten ist darüber hinaus eine kommerzielle Optimierung möglich. Kommerzielle Optimierungen umfassen die langfristige Planung von Ressourcen und Kapazitäten sowie die kurzfristige Anpassung und Feinabstimmung der Produktionspläne. Ein kontinuierlich durchgeführter Vergleich trägt dazu bei, dass die geplanten und tatsächlich umgesetzten Prozesse miteinander übereinstimmen. Abweichungen werden durch entsprechende Anpassungen behoben, wodurch Produktionsprozesse optimiert, Kosten gesenkt und die Produktqualität verbessert wird.

Qualifizierungsrelevanz: IPC und SPS

Die Informationsprogrammierung (IPC) umfasst das Monitoring und die Analyse von Prozessdaten, ohne dabei aktiv in den Anlagenbetrieb einzugreifen oder den Zustand der Anlage zu verändern. Dies schließt das Erfassen und Auswerten von Prozessdaten zur kontinuierlichen Überwachung und Optimierung ein. Der ausschließlich lesende, informative Zugriff auf die bereits qualifizierte SPS über OPC UA (also der gesamte Vorgang des Monitorings) ist nicht qualifizierungsrelevant.

Im Gegensatz dazu beinhaltet Prozessprogrammierung die aktive Steuerung und Regelung von Prozessen, die direkt

den Zustand der Anlage beeinflussen. Diese aktive Steuerung ist in Bezug auf die Qualifizierung wichtig, da jede Änderung an der Anlage die Produktqualität und Sicherheit potenziell beeinträchtigen kann. Bei einer nachträglichen Integration eines Digitalen Zwillings über die Informationsprogrammierung sind die Auswirkungen auf die Qualifizierung der Steuerung und des Controllings der Anlage jedoch minimal. Denn es werden nur Informationen ausgelesen, ohne einen direkten Einfluss auf die bestehende Prozesssteuerung zu nehmen. Eine nachträgliche Einbindung könnte über einen Change Control effizient abgearbeitet werden. Dies hat vernachlässigbare Auswirkungen auf den bestehenden Betrieb, was die effiziente Implementierung von Steuerungs- und Kontrollsystemen ermöglicht.

Flexible IT-Integration: Prozess-, Office- und Hybrid-Netzwerke

Die Informationstechnologie (IT) und Operative Technologie (OT) unterscheidet üblicherweise zwischen Prozess-Netzwerken und Office-Netzwerken. Ein intelligentes Zapfstellenmanagement sollte je nach Kundenanforderungen flexibel in verschiedenen IT/OT-Umgebungen realisiert werden. Simulationen und Vorausberechnungen können im Office-Netzwerk stattfinden, im Prozess-Netzwerk werden die Automationsprozesse abgebildet. So können etwa das Monitoring und die Simulation pro Anlage im Prozess-Netzwerk stattfinden, während eine ausfallsichere Langzeitspeicherung der Daten aller Anlagen mittels RAID-5 im Office-Netzwerk implementiert wird. Außerdem kann es auch in einer Cloud integriert sein, um produktive und nicht-produktive Daten z. B. aus Labor-, Accounting- oder Enterprise-Resource-Planning(ERP)-Systemen zu verknüpfen.

Fazit

Ein Digitaler Zwilling mit einem intelligenten Zapfstellenmanagement bietet umfassende Lösungen für die zentralen Herausforderungen in Reinstmedien-Lager- oder -Verteilssystemen. Er gewährleistet einen kontinuierlichen zirkulären Wasserfluss, verhindert so die Gefahr von Kontaminationen und minimiert das Risiko teurer Stillstände. Durch präzise Simulationen und Automatisierung werden Über- oder Underdimensionierungen der Erzeuger vermieden, was zu einer verbesserten Ressourcennutzung führt. Die Steuerung optimiert den Energieverbrauch sowie Abwasser und reduziert Start-Stopp-Zyklen, was den mechanischen Verschleiß minimiert. Proaktive Wartung durch Predictive Maintenance ermöglicht es, Probleme frühzeitig zu erkennen und Ausfälle zu verhindern, bevor sie den Betrieb gefährden. Dadurch werden sowohl die Effizienz gesteigert als auch die Betriebssicherheit langfristig gewährleistet.

Modern Laboratory Automation

Robotics under Containment Conditions in Biotechnology, Life Sciences, and Pharmaceuticals

Author: Henning Falck, Weiss Pharmatechnik

Correspondence: Henning Falck | Weiss Pharmatechnik GmbH, Georg-Bölts-Str. 2–8, 26135 Oldenburg | henning.falck@weiss-technik.com

Abstract

Processes in research and manufacturing are becoming even more complex, while the pressure intensifies due to competition, cost increases, a shortage of skilled workers, and stricter regulations at the same time. The new version of EU GMP Annex 1 has also raised the requirements for pharmaceutical production. In particular, additional demands in the aspect of containment play an extremely important role. Now robotic systems are explicitly mentioned. These challenges can be met with laboratory automation and robotics, making processes more efficient, precise, and safe. A robot-assisted filling system shows exemplary how the automated and precise filling of vials with an individual injection solution can be carried out efficiently and safely.

Keywords

Laboratory automation | Containment | Robotics | EU GMP Annex 1 | Contamination Control Strategy

Introduction

Continuously pushing the boundaries of what is possible with better products and solutions is the DNA of biotechnology and pharmaceuticals. This dynamic field is driven by a spirit of research and innovation. But the risks involved in the handling of hazardous or parenteral substances are manifold and dependent on many factors. Mistakes can have devastating consequences. However, aspects of economy and efficiency must also be considered to remain operational. The increased use of robotic solutions is a possible way to improve any of the involved safety and efficiency aspects.

Automation can be used in all areas of laboratory operations, from medical applications to microbiology and research involving cell biology. The entire workflow can be automated with robots – from warehouse logistics for labware and sample vessels to filtration and incubation, all the way to colony detection. Systems can be designed modularly, and throughput rates can be scaled as required. Therefore, the use of robotics is not only practical for large batch sizes but can also ensure more efficient production with greater safety even in small batches.

3 main Arguments for Automation

The human factor

Wherever people work, there will be human errors. For this reason, personnel who handle hazardous or very sensitive substances must be qualified and trained. Not only is this associated with costs, but the increasing shortage of skilled workers is also having an impact on the supply of suitable employees. Furthermore, many tasks in the laboratory are repetitive and tie up valuable manpower in time-consuming routine activities. Robotics allows tasks to be carried out autonomously and frees up employees for more complex and creative activities. Personnel costs can be reduced without compromising on safety.

The productivity factor

Automated systems can work around the clock. This allows yields to be increased without additional laboratory or production facilities through extended operating times. This can also reduce the time to market for new biotechnological or pharmaceutical products. New developments can be brought to market earlier and secure the associated competitive advantages.

The consistency factor

The precision of robotics in laboratory automation makes it possible to carry out experiments with a degree of consistency that would be virtually impossible to achieve manually. This improves the reproducibility of the results and helps to increase the validity of scientific studies. In production, it ensures reliable compliance with the specified standards. The reserves for possible product recalls or liabilities can be reduced.

Versatile Applications in Biopharmaceuticals

Laboratory automation is a key factor for scientific progress and increased efficiency in life sciences, biotechnology, and bioproduction. For example, searching for new pharmaceutically active ingredients, vaccines, and therapeutic antibodies is very time-consuming and costly. All over the world, innovative processes are being researched for the treatment of diseases, the sustainable synthesis of raw materials, or energy generation.

Laboratory automation can enable scientific developments to move quickly from basic research to practical application. Without modern analysis machinery, the economic implementation of these diverse processes is inconceivable, because in the future, low test costs, fast processing, and simple interaction with Laboratory Information Systems or Hospital Information Systems (LIS/HIS) will be of increasing importance.

- **Research:** Routine tasks for cell biology applications under cleanroom conditions, such as seeding cultures and supplying them with culture media, transferring them to other vessels, and analysis.
- **Tissue culture:** Tissue engineering as an *in vitro* tissue model for disease research, drug development, and toxicity assessment. The tissue models can replicate human physiology more accurately than conventional cell cultures or animal experiments (LIMS).
- **Sample preparation:** Contamination-free processing such as grinding, pipetting, dispersing, and homogenizing, including sample registration in Laboratory Information Management Systems (LIMS).
- **Cell-free bioproduction:** Resource-conserving industrial production of bio-based raw materials such as proteins

and enzymes as components of insulins, vaccines, or detergent ingredients.

- **Analytics:** Microbiological tests for bioburden contamination in water analysis and quality control in microbiology.

Maximum Safety in Pharmaceuticals

The highest standards of quality must be maintained during the manufacture, processing, and packaging of medicines. Particularly for products that are subject to class A conditions, maximum safety is the top priority. Even the smallest mistakes can lead to devastating consequences. Microbial, pyrogenic, endotoxin, or particulate contamination can cause severe reactions. In the worst case, this can lead to death. The new Annex 1 of the EU guide for Good Manufacturing Practice (GMP) takes this into account by largely eliminating the existing ambiguities and inconsistencies. Robotic systems are now also explicitly mentioned to increase the safety of medicinal products and active medical ingredients:

“The use of appropriate technologies (e.g. Restricted Access Barrier Systems (RABS), isolators, robotic systems, rapid/alternative methods and continuous monitoring systems) should be considered to increase the protection (...) of the product in the environment and the product.”
[1]

The aseptic production and filling of liquid pharmaceuticals poses a particular challenge. While powdered substances pose fewer risks when being processed, the production and filling of liquid dosage forms is much more complex to ensure that they remain sterile. On the one hand, solid dosage forms require extended personnel protection measures, but on the other hand they are less sensitive against contamination than, e.g., biotechnologically produced liquids intended for injection. These substances enter the bloodstream directly, whereas powders or tablets often only take effect in the intestinal passage after they have been “naturally” cleansed of any remaining germs in the patient’s stomach. Laboratory automation also helps to counteract cost pressure in the healthcare sector and the lack of qualified personnel. The human risk factor is reduced, thus achieving a



Henning Falck

is specialized in engineering physics and has detailed knowledge of special plant engineering in the food and pharmaceutical industries. Since Oct. 2022, he is responsible for sales and project management on the management board of Weiss Pharmatechnik GmbH in Oldenburg, Northern Germany. The company is a manufacturer of containment and stability testing systems in the pharmaceutical industry. Weiss Pharmatechnik is a subsidiary of the Schunk Group with over 9 000 employees worldwide.



Figure 1: The Safety Workbench with an integrated robot removes the vials from a magazine, transfers them to a filling station for dosing the injection solution with gravimetric monitoring of the filling quantities, inserts the stoppers and crimps the cap onto the vials. An intuitive display allows the configuring of parameters for different vial sizes, filling quantities, and batch sizes (all figures provided by Goldfuß Engineering).



Figure 2: The triple gripper transfers and places the vials.

higher level of safety in production and complying with the amended Annex 1. By improving the product, simplifying reproducibility, and increasing throughput, market opportunities are stabilized.

- **Aseptic filling:** The aseptic production and filling of medicines by pipetting different solutions from large containers into individual doses, access to different container sizes, including frozen media.
- **Personalized medicine:** Use of therapy that is tailored to the individual needs of the patient, e.g., in oncology.
- **Research:** Performing routine tasks in the development of new active ingredients and the synthesis of new substances.

Containment in Laboratory Automation

The aspect of containment is of particular importance in laboratory automation. Containment systems are designed to minimize personnel exposure to hazardous substances while preventing the risk of cross-contamination. In biotechnology, where highly active and potentially sensible substances for patients are used, effective containment is just as essential as in standard pharmaceuticals, where the well-being of patients and the protection of the operators is at stake. Robotics within a containment system can play an important role here by reducing direct contact between humans and the substance. Automated isolators and closed systems allow even highly potent or parenteral substances to be handled safely without endangering the integrity of the product or the health of personnel.

Depending on application and requirements there are 2 needs-based clean air and containment solutions for handling potentially risky substances:

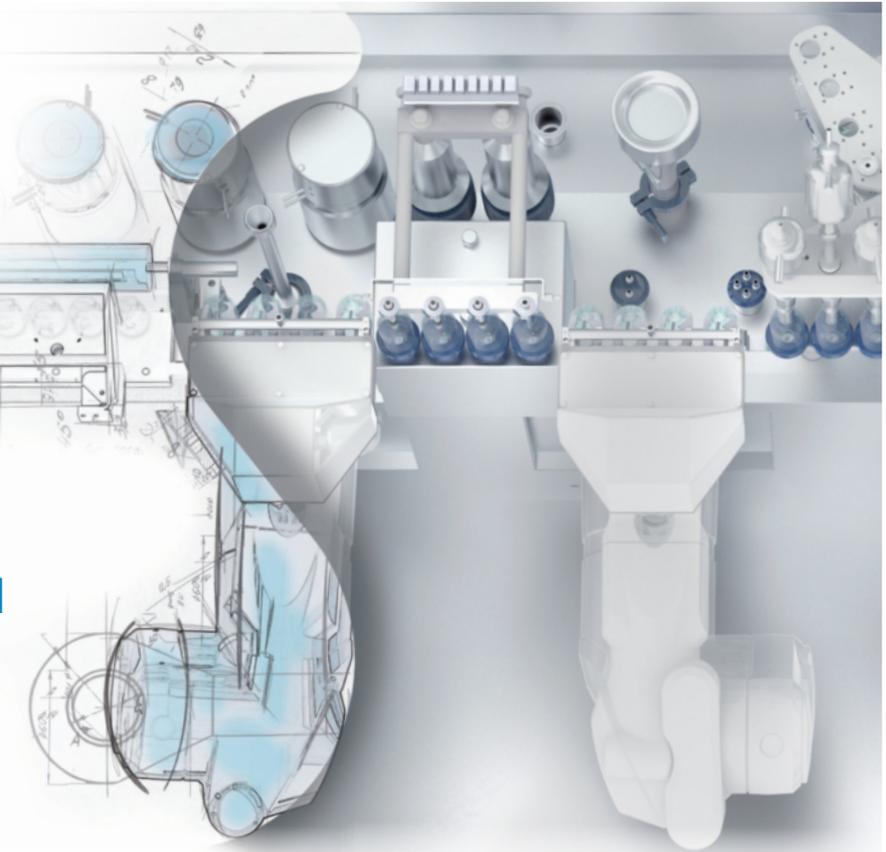
- **Isolators:** An isolator is an enclosed chamber that provides a fully isolated working area for the handling of highly potent or sensible biological materials. It protects the user, the product, and the environment from contamination through a barrier that is operated with gloves or other devices. An isolator equipped with robotic solutions simplifies the manipulation of materials and improves quality and safety. Isolators for example are used for the aseptic filling of pharmaceuticals and increasingly for microbiological applications.
- **Safety workbenches:** Unlike an isolator, a safety workbench is an open system that provides a sterile working area for the handling of sensitive or hazardous materials. It protects both the user and the product from contamination through a continuous flow of air that is cleaned by filters. The criteria of the First Air principle of the new Annex 1 can also be met in safety workbenches. They therefore represent an interesting, cost-effective alternative to the isolator. Safety workbenches for example are used for sample preparation, microbiological analyses and in cell biology.

Autonomous filling of vials

This article's exemplary system designed jointly by Weiss Pharmatechnik and Goldfuß Engineering shows the automated and precise filling of vials with an individual injection solution in a safety workbench (fig. 1). This task demands high



ROBOTIC FILLING SOLUTIONS FOR SMALL BATCH AND CELL & GENE PRODUCTS



VISIT US

STERILINE Srl

Via Tentorio 30 - 22100 Como - Italy

www.steriline.it | [LinkedIn](#)

Booth N° A24

explicitat[®]pharma GmbH
Development and Consulting

Ihr engagierter Projektpartner mit kreativen Lösungen

- Pharmazeutisches Projektmanagement
- Langjährige Expertise in der Entwicklung, auch bei schwerlöslichen Arzneistoffen
- Zielgerichtetes Produktdesign und Präformulierungen
- Physiko- chemische Kandidatencharakterisierung
- Analytische und mikrobiologische Methodenentwicklung
- Analyse- und Prozessfehlerbehebung
- Strukturaufklärung



Explicitat Pharma GmbH

Georg-Knorr-Straße 4
85662 Hohenbrunn
Tel.: +49(0)8102 / 72785-0
Web: www.explicitat.com
E-Mail: contact@explicitat.com

standards of quality, safety, and flexibility. The process usually takes place in cleanrooms which offer a controlled environment with low particle and germ contamination. For small batch sizes which are often required in clinical studies or personalized medicine, filling with conventional manually operated systems is often uneconomical and time-consuming as it needs a great deal of set-up work and manual labour.

This robot-assisted fill & finish solution carries out the whole process of filling and closing the vials. One after the other, the robot picks up the stopper, the cap, and the empty vial from the magazines using its triple gripper (fig. 2). First, the vial is placed in the filling station, where it is filled with injection solution using a dosing pump (fig. 3). An integrated precision scale with an accuracy of 0.1 mg gravimetrically measures the fill level of the vials. A control algorithm minimizes the filling tolerances of the batch. After filling, the stopper is inserted directly by the robot and the closed vial is transported to the sealing station. There, the cap is placed on the vial and crimped with a tool. Optical sensors monitor the exact positioning of the stopper and sealing cap. Finally, the robot places the filled and sealed vial in the dispensing magazine.

Depending on the volume, filling and sealing a vial takes around 30 seconds. As a result, the system is designed for a throughput of 1 000 vials per shift. Automation is not necessarily faster, but it can take routine tasks and can be used independent of shift times.

Storing the components within the system allows it to operate autonomously over a longer period, but for smaller applications, the effort involved in feeding in containers and materials can limit the benefits of automation.

The safety workbench provides a laminar air flow that follows the First Air principle in accordance with the new version of EU GMP Annex 1. During robot operation, it is closed by a full-length safety window (fig. 4). The containers are loaded, and any necessary manipulation of the system is carried out with the window partially open. The safety workbench can be decontaminated with hydrogen peroxide in the same way as isolators. Either a stationary or a mobile system can be used.



Figure 3: The dosing pump fills the injecting solution into the vials.



Figure 4: The robot works behind a full-length safety window.

Summary

In all biotechnology, life science and pharmaceutical technologies, the aspect of containment plays an extremely important role in ensuring the protection of the product. For tackling new challenges through changing market conditions and the more stringent requirements of the revised EU GMP Annex 1, laboratory automation offers safety and economic opportunities. The use of robotics for a variety of tasks under containment conditions means improved security and compliance with legal requirements, increased efficiency, longer operating time, and cost savings for batches at any size.

Contamination Control Strategy (CCS)

The CCS is an important component of the new Annex 1. This holistic approach focuses on the definition of all critical control points to minimize various risks like microbial contamination, contamination by pyrogenic or endotoxin particles and/or particulate contamination. The CCS encompasses, among other aspects, the design of systems and processes, the premises, and the equipment. It must be implemented throughout the facility to assess the effectiveness of all controls – design, process, technology, and organization.

“The controls can include parameters and attributes related to active substance, excipient and drug product materials and components, facility and equipment operating conditions, in-process controls, finished product specifications, and the associated methods and frequency of monitoring and control.” [2]

Literature

- [1] The 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. Chapter 2 Principle I [Internet]. Brussels: The European Commission; 2022 Aug 8. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
 - [2] The 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. Glossary, Contamination Control Strategy (CCS) [Internet]. Brussels: The European Commission; 2022 Aug 8. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/e99884fd-2b52-470b-9453-10346ddb6cbd_en?filename=glos4en200408_en.pdf
- The links were last accessed on 13/12/2024.

Ihr zuverlässiger Partner
für pharmazeutische
Prozesse und Projekte



PPT
PHARMA PROCESS
TECHNOLOGY

PharmaCongress
2025 - Wiesbaden

Premiumsponsor
Partner

Stand Nr. A 14

Von der Idee bis zur finalen
Validierung und Audit.

Jahrzehntelange Erfahrung im Bereich der pharmazeutischen Industrie machen uns zu Ihrem idealen Partner. Wir kombinieren Erfahrungen aus den Bereichen, Produktion, Quality und Engineering in einem Unternehmen. Wir liefern Ihnen somit die für Sie passenden Konzepte und Strategien unter Berücksichtigung von Kosten, Termin und Qualität.

www.pp-technology.de
www.pp-technology.ch



Innovationen der Raman-Spektroskopie

Mehr Effizienz in biotechnologischen Prozessen

Autorin: Antonella Colucci, Endress+Hauser (Deutschland)

Korrespondenz: Antonella Colucci | Endress+Hauser (Deutschland) GmbH+Co. KG, Colmarer Str. 6, 79576 Weil am Rhein | antonella.colucci@endress.com

Zusammenfassung

Aktuell zeigt eine Reihe von Innovationen, welche zentrale Rolle die Raman-Spektroskopie einnimmt, um die Effizienz biotechnologischer Prozesse in biopharmazeutischen Herstellungsverfahren zu steigern.

Keywords

Raman-Spektroskopie | Process Analytical Technology (PAT) | Single-Use-Systeme | Downstream-Prozesse | Echtzeit-Qualitätssicherung

Einleitung

Von der präzisen Analyse von Zellkulturen bis zur Überwachung von Reinigungsschritten: Technologien wie die Raman-Spektroskopie haben in den letzten 20 Jahren die Steuerung biopharmazeutischer Prozesse revolutioniert. Einst eine reine Labormethode, hat sich die Raman-Spektroskopie im biopharmazeutischen Markt zu einem zentralen Werkzeug der Process Analytical Technology (PAT) entwickelt, das kritische Prozesse effizient überwacht und optimiert. Ihre Anwendung, zunächst vorwiegend auf Upstream-Prozesse wie Fermentation begrenzt, findet inzwischen auch vermehrt in Downstream-Applikationen statt, etwa bei der Überwachung von Filtrations- und Reinigungsverfahren. Jüngste Innovationen in der Raman-Spektroskopie konzentrieren sich auf Single-Use-Technologien, Durchflusszellen und neue Kalibrierungstechniken. Diese Fortschritte zielen darauf ab, biotechnologische Prozesse effizienter zu gestalten und Zykluszeiten zu verkürzen. Zudem sollen sie die Produktqualität entlang der gesamten Wertschöpfungskette – von der Laborentwicklung bis zur mit current Good Manufacturing Practice (cGMP) konformen Herstellung – entscheidend verbessern.

Die Raman-Spektroskopie gehört in den Bereich der Schwingungsspektroskopie. Sie ermöglicht die Analyse der molekularen Zusammensetzung von Stoffen durch die Messung der Lichtstreuung einer Probe. Dabei wird eine Probe mit sichtbarem Licht oder Nahinfrarot-Licht bestrahlt; die chemische Zusammensetzung wird analysiert, indem Änderungen der Wellenlänge des gestreuten Lichts festgestellt werden. Diese Änderungen sind charakteristisch für die

Schwingungen der jeweiligen Moleküle. Das Verfahren liefert einen molekularen Fingerabdruck, der die Identifizierung, Quantifizierung und Überwachung der jeweiligen chemischen Substanzen in einer Probe oder einem Prozess ermöglicht. Damit bietet die Raman-Spektroskopie hochspezifische Inline-Analysen in Echtzeit, wo bisher nur Offline-Messungen möglich waren.

Die Raman-Technologie ist schon lange ein etabliertes Verfahren in den Laboren der biopharmazeutischen Industrie. Sie wird aber zunehmend auch zu einer wichtigen PAT-Lösung in der Prozessentwicklung und im Produktionsumfeld. Heute vertrauen Hersteller von Biopharmazeutika immer häufiger auf robuste Raman-Systeme, um in Echtzeit und *in situ* Messungen in verschiedenen biotechnologischen Verfahrensabläufen durchzuführen und so höhere Produktausbeuten zu erzielen, weniger Ausschuss zu produzieren und die Qualität der Endprodukte zu steigern. Dabei eignet sich die Raman-Technologie sehr gut für eine große Bandbreite von biotechnologischen Anwendungen, weil das Verfahren einerseits gegenüber Wasser nicht sensitiv ist und andererseits sehr spezifisch chemische Zusammensetzungen erkennt. Direkt in Bioreaktoren oder Transportleitungen eingesetzte Raman-Sonden ermöglichen die Messung mehrerer Prozessparameter und Qualitätsindikatoren mit einer einzigen Inline-Sonde.

Führende Raman-Systeme integrieren eine automatisierte Datenverarbeitung und bieten eine nahtlose Skalierung vom Mikrobereich bis zum Produktionsmaßstab. Hersteller von Biopharmazeutika verfügen damit über ein Instrument zur Qualitätssicherung in Echtzeit und für ein besseres Risikomanagement im gesamten Prozesslebenszyklus. Dadurch

hat sich das Verfahren in der Branche als ideales PAT-Tool etabliert, um Quality-by-Design(QbD)-Maßnahmen zu unterstützen. In den vergangenen 10 Jahren hat sich die Entwicklung auf Datenanalyse, fortschrittliche Prozesssteuerung und die Erschließung neuer Raman-Anwendungen konzentriert. Besonders zu nennen sind hier Systeme mit hohem Durchsatz, automatisierte Modellierung, Single-Use-Systeme, Perfusionssysteme, Zell- und Gentherapien sowie Downstream-Anwendungen. Diese Weiterentwicklungen zeigen sich in einer Fülle von aktuellen Veröffentlichungen, die die Vielseitigkeit und Anwendbarkeit der Raman-Spektroskopie in verschiedenen biotechnologischen Verfahren belegen.

Aktuelle technische Herausforderungen und Marktanforderungen

Herkömmliche Bioreaktoren verfügen nur über begrenzte Möglichkeiten zur Inline-Messung, sodass biopharmazeutische Unternehmen bisher auf Offline-Analysen zur Bestimmung von Nährstoffen und zur Qualitätsbestimmung der jeweiligen Chargen angewiesen waren. Weltweit tätige biopharmazeutische Unternehmen setzen die Raman-Spektroskopie jetzt zunehmend zur automatisierten Überwachung kritischer Prozessparameter ein, um Prozessabweichungen, Risiken und die Entwicklungszeit zu verringern. Das Ergebnis sind schlankere und anpassungsfähigere biotechnologische Prozesse und qualitativ hochwertigere Produkte.

Die Nachfrage nach stärker personalisierten Medikamenten nimmt allerdings zu, sodass die Prozesskosten massiv ansteigen und der Druck zunimmt, die Produkte immer schneller marktfähig zu machen. Als Reaktion darauf zeigt sich in der Branche eine Nachfrage nach kleineren, flexibleren biotechnologischen Anlagen, was insbesondere mit dem Aufkommen neuer Verfahren wie Zell- und Gentherapien zusammenhängt. Vor diesem Hintergrund werden Single-Use-Systeme wichtiger. Diese bringen allerdings eine Reihe von Herausforderungen mit sich – v. a., was eine mögliche Kontamination durch unerwünschte Substanzen aus Einwegkomponenten und die Robustheit von Einwegsensoren betrifft. Um diese Probleme zu lösen, sind Innovationen erforderlich, die die Genauigkeit und Robustheit von Single-

Use-Systemen verbessern, eine präzisere Prozesssteuerung ermöglichen und das Risiko von Chargenverlusten minimieren.

PAT- und QbD-fähige Bioreaktoren der nächsten Generation

In den letzten Jahren hat sich die Prozesslandschaft der Biotechnologie auch dadurch verändert, dass PAT- und QbD-Prinzipien in das Design von Bioreaktoren integriert werden, die dazu durchgehend mit Inline-Raman-Sonden ausgestattet sind. Solche Bioreaktoren ermöglichen umfangreiche Inline-Messungen, die mehr bieten als die üblichen Glukose- und Laktatmessungen – sie umfassen jetzt eine Vielzahl von Nährstoffen, Stoffwechselprodukten, Abfallstoffen, Produkten und Zellinformationen. Mehr denn je sind Prozessoptimierungen und Maßnahmen zur Qualitätssicherung in Echtzeit und *in situ* möglich, wobei umfangreiche Daten für eine nahtlose Automatisierung bereitgestellt werden. Führende Raman-Systeme geben biopharmazeutischen Herstellern die Möglichkeit, mit kontinuierlicher Überwachung und Automatisierung auch im 24-Stunden-Betrieb die Qualität und Effizienz ihrer Anlagen genau im Blick zu behalten.

Sensoren für industrielle Maßstäbe

Raman-Spektren sind so substanzspezifisch, dass sie die jeweils für die Anwendung relevanten Moleküle exakt erkennen. Sie werden damit zum idealen Werkzeug für biotechnologische Prozesse. Leistungsfähige Sonden für solche Prozesse werden unter Berücksichtigung branchenspezifischer Anforderungen entwickelt, darunter strenge Materialstandards, verschiedene Sterilisierungsmethoden, Port-Kompatibilität und Anwendungsfreundlichkeit. Zugelassene medienberührende Materialien sind für Standard-Reinigungs- und Sterilisationsverfahren geeignet und gewährleisten eine gleichbleibende Leistung in verschiedenen Bioreaktor-Konfigurationen. Idealerweise sollte die Sondentechnologie für alle Größen und Arten von Bioreaktoren einheitlich sein, um eine nahtlose Integration in bestehende und zukünftige Systeme zu ermöglichen. Die einheitliche Ausführung macht es einfach, sie in unterschiedlichen Settings einzusetzen: in üblichen Bioreaktoren wie in Single-Use-Bioreaktoren, im



Antonella Colucci

ist Product Manager Optical Analysis bei Endress+Hauser, einem Anbieter von Mess- und Automatisierungstechnik für Prozess und Labor. Colucci ist Expertin für Optical Analysis Marketing und spezialisiert auf die nahtlose Integration von PAT-Technologien aus dem Labor in den Prozess. Ihre Expertise umfasst Raman-Spektroskopie, TDLAS und QF, mit tiefem Branchenwissen in Chemie, Life Sciences, Power, Energy & Gas.



Abbildung 1: Eine spezielle Raman-Sonde, integriert in ein modernes Analysesystem für Bioreaktoren, ermöglicht eine schnellere, einfachere und robustere Erstellung von Modellen (Quelle aller Abbildungen: Endress+Hauser).

Batch-Betrieb oder in der kontinuierlichen Produktion, in der Prozessentwicklung oder im Herstellungsbetrieb unter cGMP-Vorgaben.

Single- und Multi-Use-Verfahren in der Biotechnologie

Die derzeitige Prozesslandschaft in der Biotechnologie umfasst eine Kombination von Behältern, Instrumenten und Sensoren für den Single- und Multi-Use-Betrieb. Single-Use-Systeme, die für nur eine Charge oder einen Produktionszyklus ausgelegt sind, bevor sie ausgetauscht werden, sind in der Life-Sciences-Industrie sehr gefragt. Single-Use-Bioproduktionsanlagen sind flexibel: Sie sind mobil und können je nach Bedarf entsorgt oder erweitert werden. Zusätzliche Reinigung, Sterilisierung und Validierung der Komponenten entfallen; Materialverbrauch, Kosten, Risiken von Kreuzkontaminationen und Herstellungszeiten können reduziert werden.

Andererseits haben die Anwender mit Multi-Use-Bioreaktoren aus Glas oder Edelstahl dauerhaftere Anlagen, die i. d. R. für spezifische Kapazitäten und Prozessanforderungen ausgelegt sind. Die Raman-Spektroskopie spielt in beiden Szenarien eine Rolle und passt sich der Transformation der Branche von der Chargen- zur kontinuierlichen Verarbeitung und von Multi- zu Single-Use-Systemen an. Die Veränderungen sind eine Herausforderung für die Branche – und gerade hier sind zuverlässige, auf der Raman-Spektroskopie basierende Inline-Messverfahren dringend erforderlich. Die kommende Generation der Single-Use-Systeme in der Bioprozesstechnik zeigt schon Weiterentwicklungen, die sie benutzerfreundlicher und effizienter und gleichzeitig für den vollkontinuierlichen Betrieb geeignet macht.

Raman-Schnittstelle für Anlagen mit hohem Durchsatz

Aktuelle Entwicklungen betreffen einen Einsatz der Raman-Analyse in kleinsten Bioreaktoren sowie in großen Single-Use-Bioreaktoren (SUBs). Eine bedeutende Neuerung in diesem Kontext ist die Kombination moderner Analysatoren mit spezieller Sondentechnologie, die für biotechnologische Anlagen optimiert wurde (Abb. 1). Diese integrierte Technologie schafft die ideale Schnittstelle für Hochdurchsatz-Prozesse in Einweg-Anwendungen – sowohl im klinischen Bereich als auch in der kommerziellen Produktion. Die angepasste Sondentechnologie entspricht den Anforderungen verschiedener Bioreaktortypen und ermöglicht eine schnelle Erfassung von Raman-Daten. Dadurch lassen sich robuste und skalierbare Modelle effizient erstellen. Die schnelle, zuverlässige und genaue Messung von wichtigen Variablen in biotechnologischen Prozessen war noch nie so einfach.

Integration in Single-Use-Systeme

Eine andere aktuelle revolutionäre Entwicklung betrifft die Möglichkeit, Raman-Technologie vorinstalliert in SUBs und Mischbeuteln anzubieten. Integrierte Single-Use-Raman-Sonden schließen Kontaminationsrisiken aus, die sich im Zusammenhang mit der Sterilisation von Sonden beim Endanwender und dem erforderlichen aseptischen Einsetzen ergeben. Das Besondere ist dabei ein Multi-Attribut-Sensor, der für verschiedene Arten von Bioproduktionsbehältern geeignet ist, die von unterschiedlichen Anbietern von Single-Use-Behältern erhältlich sind. Das optische Single-Use-Raman-System besteht aus einem Einweg-Fitting und einer wiederverwendbaren berührungslosen Optik. Das medienberührte Einwegteil entspricht den Industriestandards und wird direkt an Anbieter von Single-Use-Systemen verkauft. Dort wird es nach einer Gammasterilisation als steriler, gebrauchsfertiger Bestandteil des SUB oder Mischbeutels ausgeliefert. Dieser Ansatz verbessert die Benutzerfreundlichkeit, reduziert den Reinigungs- und Wartungsaufwand und minimiert das Kontaminationsrisiko ohne Leistungseinbußen.

Vielseitige Tauchoptiken für Benchtop-Bioreaktoren

Als Ergänzung der Single-Use-Systeme wurde auch eine biotechnologische Multi-Optik mit optionalem Sleeve (Einweghülse) für Bioreaktoren im Benchtop-Maßstab eingeführt. Dieses System optimiert den Arbeitsablauf des Anwenders, reduziert das Kontaminationsrisiko, ist wartungsfrei und ermöglicht die Integration in Single-Use-Benchtop-Bioreaktoren. Die Verbindung mit dem Raman-Analysator und der Sonde erfolgt über eine speziell entwickelte Mehrweg-Optik, die in einen Sleeve passt. Diese Einweg-Biohülse macht spezielle Raman-Linsen und Sondenkomponenten überflüssig,

die häufigen Sterilisationen und Probenexpositionen standhalten müssten. Sie löst damit das Problem der langfristigen Wiederverwendbarkeit von Komponenten, die in Kontakt mit der Probe bzw. dem Prozessmedium kommen. Die Einweg-Biohülle ist für Gammasterilisation und einmaligen Gebrauch geeignet. Gleichzeitig ist sie aber auch robust genug für mehrere Zyklen in Autoklaven. Mit der Bio-Multi-Optik und dem Sleeve können biopharmazeutische Unternehmen steril und mit unverminderter spektraler Qualität arbeiten und gleichzeitig den Aufwand für Vorbereitungs- und Reinigungsarbeiten reduzieren.

Besondere Herausforderungen in Downstream-Prozessschritten

Downstream-Prozesse umfassen Pufferaufbereitung, Klärung, Chromatographie, Ultrafiltration/Diafiltration (UF/DF), Virusinaktivierung, Polieren, Formulierungsstabilität und einiges mehr. Während bei Upstream-Anwendungen die Raman-Technologie weit verbreitet ist, stehen Downstream-Applikationen vor ganz eigenen Herausforderungen. PAT-Lösungen werden daher langsamer umgesetzt. Effizienzverbesserungen für Downstream-Anwendungen sind u. a. daran gescheitert, dass sie bei der Bestimmung der Stoffzusammensetzung von extraktiven Analyseverfahren abhängig sind, dass die Reaktionszeiten zu groß und die Wertebereiche zu klein sind, Hintergrundinterferenzen und Probleme mit der Genauigkeit auftreten sowie dass die Verfahren nicht stabil sind und Qualitätsmerkmale nicht spezifisch erfasst werden. Die zunehmende Komplexität der Aufreinigungsschritte im Rahmen intensiver Upstream-Prozesse hat auch den Bedarf an innovativen Lösungen in biotechnologischen Downstream-Prozessen deutlich gemacht.

Downstream-fähig durch Innovationen

Es gibt einen erkennbaren Bedarf in Downstream-Prozessen, der bisher nicht abgedeckt wurde. Um diese Lücke bei Durchflusssystemen für Labor- und Pilotanlagen zu schließen, wurde eine neue Lösung entwickelt, die speziell für die Anforderungen von Downstream-Volumenströmen optimiert ist (Abb. 2). Dieses System kombiniert Signalverstärkung mit einer rauscharmen Technologie, um schnellere und präzisere Ergebnisse zu ermöglichen. Es wurde gezielt für biopharmazeutische Labors und die Prozessentwicklung in den Bereichen Reinigung und Perfusion konzipiert und kann bis hin zu Herstellungsprozessen gemäß cGMP-Vorgaben skaliert werden.

Das System besteht aus einer Mikro-Durchflussszelle und einer dazugehörigen Plattform, die mit einer Raman-Sonde und einem Analysator verbunden ist. Es erfüllt die Anforderungen an Geschwindigkeit und Effizienz in Downstream-Prozessen, indem es die Erfassung von Raman-Daten für Proben mit geringem Volumen und minimaler Turbulenz optimiert. Die Mikro-Durchflussszelle ist so gestal-



Abbildung 2: Das Durchflusssystem ermöglicht die Echtzeitüberwachung, schnelle Prozessoptimierung und effektive Prozesssteuerung für Perfusions- und Chromatographie-Anwendungen sowie andere Downstream-Prozesse.

tet, dass sie nach Gebrauch gereinigt und sterilisiert oder bei Bedarf entsorgt werden kann, was Anwendern maximale Flexibilität bietet. Die berührungsfreie Plattform verbessert den Signal-Rausch-Abstand und ermöglicht dadurch schnelle Messungen bei niedrigen Materialkonzentrationen.

Dieses System erlaubt biopharmazeutischen Herstellern die Nutzung der Raman-Spektroskopie zur Echtzeitüberwachung, Prozessoptimierung und Prozesskontrolle, insbesondere in der Chromatographie und anderen Downstream-Prozessen.

Fazit

Die Raman-Spektroskopie, früher eine neuartige Technologie, ist heute ein etabliertes Instrument mit enormem Potenzial, Unternehmen der Life-Sciences-Industrie weiter zu transformieren. Hochautomatisierte Prozesse, kombiniert mit einer Echtzeitüberwachung von Qualitätsparametern und einem sorgfältigen Risikomanagement, setzen sich immer mehr durch. Während sich die Grenzen für den Einsatz der Raman-Spektroskopie immer weiter ausdehnen, nutzen biopharmazeutische Hersteller diese Technologie, um Prozesseffizienz und Produktausbeute erfolgreich zu steigern. Für biopharmazeutische Unternehmen wird die Suche nach einem zuverlässigen Partner für die Raman-Technologie daher zu einem entscheidenden Schritt, um die Komplexität von Upstream- wie Downstream-Prozessen zu meistern.

Musterzüge für die Pharma-Probenahme

Schutz sensibler Produkte und Umgang mit gefährlichen Stoffen in Abfüll- und Distributionszentren

Autorin: Maren Schlichting, Denios

Korrespondenz: Maren Schlichting | Denios SE, Dehmer Str. 54–66, 32549 Bad Oeynhausen | mSI@denios.de

Zusammenfassung

In der pharmazeutischen Industrie ist die Qualität der eingehenden Inhaltsstoffe entscheidend für die Sicherheit und Wirksamkeit der Endprodukte. Ein Musterzug im Wareneingang ermöglicht eine systematische und repräsentative Entnahme von Produktproben und gewährleistet dabei höchsten Produktschutz, indem er das Risiko von Kreuzkontaminationen und Verunreinigungen minimiert. Dabei kann der Musterzug so konzipiert werden, dass er den strengen Kriterien von Good Manufacturing Practice (GMP) entspricht, sofern dies erforderlich ist. Gleichzeitig fördert der Musterzug den Umwelt- und Arbeiterschutzeschutz, indem er die sichere Handhabung potenziell gefährlicher Stoffe aus verschiedenen Gefahr- und Lagerklassen ermöglicht.

Keywords

Probenzug | Produktschutz | Gefahrstoffe | Arbeitssicherheit | Hygieneanforderungen

Ausgangssituation

Abfüll- und Distributionszentren für pharmazeutische Produkte stehen vor der anspruchsvollen Aufgabe, ein breites Spektrum an Stoffen zu handhaben. Um die Produktqualität sicherzustellen, müssen diese Stoffe i. d. R. manuell beprobt werden (Abb. 1 zeigt einen manuellen Beprobungsvorgang). Beim Beprobungsprozess besteht jedoch die Gefahr, dass Luftverunreinigungen in der Arbeitsumgebung entstehen. Diese können in Form von gasförmigen Stoffen, Flüssigkeitsaerosolen oder feinen Feststoffpartikeln auftreten und sowohl die Mitarbeitenden gefährden als auch die Probenqualität beeinflussen. Die Vielfalt der Gefährdungspotenziale führt zu äußerst heterogenen Anforderungen an die Arbeitsumgebung.

Um eine sichere Arbeitsumgebung in Abfüll- und Distributionszentren für pharmazeutische Produkte zu gewährleisten, ist es essenziell, für jeden Stofftyp eine spezifische Gefährdungsanalyse durchzuführen. Diese Analysen dienen dazu, die potenziellen Risiken bei der Handhabung zu bewerten und entsprechende Schutzmaßnahmen abzuleiten.

Neben dem Schutz der Mitarbeitenden vor gefährlichen Substanzen spielt die Vermeidung von Kontaminationen bei pharmazeutischen Proben eine zentrale Rolle. Nur durch ein umfassendes und stimmiges Maßnahmenkonzept können

sowohl die Sicherheit der Mitarbeitenden als auch die Qualität der pharmazeutischen Produkte langfristig sichergestellt werden.

Leistungsumfang

Ein Musterzug ist kein Standardprodukt, da die Anforderungen i. d. R. stark durch kundenspezifische Vorgaben geprägt werden. Betreiber verfügen meist über etablierte Prozesse und Infrastrukturen, in die die Lösung nahtlos integriert werden muss. Als technische Schutzmaßnahme muss der Musterzug sowohl den Vorgaben zum Arbeiterschutzeschutz genügen als auch den Anforderungen des Produktschutzes gemäß Good Manufacturing Practice (GMP). Während sich der Produktschutz auf Maßnahmen wie sterile Arbeitsumgebungen, die Vermeidung von Kreuzkontaminationen und eine lückenlose Dokumentation der Produktionsprozesse bezieht, werden Arbeiterschutzeschutzmaßnahmen durch Gefährdungsbeurteilungen definiert. Auch Anforderungen aus dem Brandschutzkonzept und/oder dem Explosionsschutzdokument spielen ggf. eine Rolle.

Der Musterzug muss flexibel sein, um Proben aus verschiedenen Behältern und unter unterschiedlichen Bedingungen entnehmen zu können. Dies ist insbesondere in der pharmazeutischen Industrie wichtig, da dort unterschiedliche Produkttypen und Verpackungsformen verarbeitet

werden. Der Lösungsanbieter sollte diese Anforderungen in einer strukturierten Projektorganisation aufnehmen, analysieren und in eine maßgeschneiderte Konstruktion umsetzen, wobei technische Standards und gesetzliche Vorgaben zu beachten sind. Idealerweise werden Konstruktion und Produktion aus einer Hand durchgeführt, da häufig Korrekturen erforderlich sind.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die vollständige Anlagendokumentation, die insbesondere bei GMP-Anforderungen strenge Vorgaben erfüllen muss. Alle Produktionsprozesse und die eingesetzte Technik müssen vollständig dokumentiert und validiert werden, um die Produktsicherheit nachzuweisen. Dies umfasst u. a. die Qualifizierung der Anlage (Factory Acceptance Test, FAT) vor Auslieferung und die Validierung vor Inbetriebnahme am Einsatzort (Site Acceptance Test, SAT. Abb. 2).

Zudem sind die Beschäftigten regelmäßig (mindestens einmal jährlich) im Zusammenhang mit der Nutzung der Absaugeinrichtung zu unterweisen. Grundlage hierfür bilden u. a. die Gefährdungsbeurteilung und die Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Auch nach der Inbetriebnahme bleibt der Hersteller wichtig: Durch dessen Übernahme von Wartung und Instandhaltung kann der Betreiber sich auf seine Kernprozesse konzentrieren. Dieses Serviceangebot gewährleistet einen reibungslosen Betrieb und die langfristige Verfügbarkeit der Anlage.

Rangfolge gesetzlich vorgeschriebener Schutzmaßnahmen

Gesetze und Verordnungen bilden die Grundlage für den sicheren Umgang mit Gefahrstoffen – ergänzt durch technische Regeln, die spezifische Anforderungen an Stoffe oder Verfahren beschreiben. Ziel dieser Vorschriften ist es, die schädlichen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt zu minimieren. Sie bieten klare Vorgaben für den Umgang mit Gefahrstoffen, deren Begrenzung und sichere Behandlung oder Verwertung.

Die TRGS 500 „Schutzmaßnahmen“ der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) [1] konkretisiert die Gefahrstoffverordnung und beschreibt die Auswahl und Umsetzung von Schutzmaßnahmen zum Schutz vor inhala-



Abbildung 1: Probenahme eines Stoffs mit Gefährdungspotenzial (Quelle aller Abbildungen: Denios).

tiven, dermalen, oralen sowie physikalisch-chemischen Gefahren. Je nach Stoff oder Tätigkeit wird sie durch spezifische Regeln ergänzt. Die Schutzmaßnahmen sind im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung an die betriebliche Situation anzupassen.

Ein bewährtes Prinzip ist die STOP-Hierarchie, die eine Rangfolge für die Auswahl von Schutzmaßnahmen vorgibt. STOP steht für die 4 Stufen von Schutzmaßnahmen:

1. *S – Substitution*: Austausch gefährlicher Stoffe oder Verfahren durch weniger gefährliche Alternativen



Maren Schlichting

ist Marketing-Managerin für den Geschäftsbereich Engineered Solutions bei Denios, einem Hersteller und Anbieter im Bereich Gefahrstofflagerung und -handling. Sie präsentiert Denios als zuverlässigen Projekt- und Servicepartner für maßgeschneiderte Lösungen und steigert die Bekanntheit des vielseitigen Angebots. Besonders die Pharmaindustrie ist eine Schlüsselzielgruppe, da Denios die hohen Sicherheits- und Qualitätsanforderungen dieser Branche effektiv erfüllt.



Abbildung 2: Strömungsvisualisierung im Rahmen der Validierung einer Probenzugkabine.

2. *T – Technische Schutzmaßnahmen:* Einsatz technischer Einrichtungen wie Absaugungen oder geschlossene Systeme, um Gefährdungen zu minimieren
3. *O – Organisatorische Schutzmaßnahmen:* Regelungen wie Arbeitszeitbeschränkungen oder Zugangsbegrenzungen, um den Kontakt mit Gefahrstoffen zu reduzieren
4. *P – Persönliche Schutzmaßnahmen:* Nutzung persönlicher Schutzausrüstung (PSA), wie Atemschutz oder Schutzkleidung, als letzte Schutzebene

Das STOP-Prinzip fordert eine klare Priorisierung: Zunächst sind Maßnahmen aus den höheren Stufen zu prüfen und (sofern möglich) umzusetzen, bevor zu Maßnahmen aus den niedrigeren Stufen gegriffen wird. Reicht eine Stufe nicht aus, um die erforderliche Schutzwirkung zu erzielen, können auch Maßnahmen auf verschiedenen Stufen kombiniert werden. Diese Rangfolge gilt nicht nur für Gesundheitsrisiken, sondern auch für Brand- und Explosionsgefährdungen.

Differenzierung technischer Schutzmaßnahmen

Bei der manuellen Probenahme, bei der eine Substitution ausgeschlossen ist, sind technische Schutzmaßnahmen unerlässlich, um sowohl die Exposition der Mitarbeitenden gegenüber Gefahrstoffen zu minimieren als auch den Produktschutz zu gewährleisten. Die TRGS 500 unterscheidet bezogen auf den Schutz der Beschäftigten verschiedene Bauarten, die je nach Effektivität in einer Rangfolge stehen. Für die pharmazeutische Probenahme kommen insbesondere geschlossene Systeme und Absaugungen in Betracht.

Geschlossene Systeme gelten als die effektivste Maßnahme, da sie verhindern, dass Gefahrstoffe in die Arbeitsumgebung gelangen, und gleichzeitig das Risiko von Kreuzkontaminationen und Verunreinigungen der Proben minimieren. Die gesamte Probenahme erfolgt hierbei innerhalb eines abgeschotteten Bereichs, der zusätzlich vor mechanischen Risiken wie Explosionen oder Implosionen schützt. Allerdings stoßen geschlossene Systeme in der Praxis oft an technische und praktische Grenzen, etwa bei der Bedienung oder Beschickung.

Wenn geschlossene Systeme nicht möglich sind, kommen Absaugungen zum Einsatz, die Gefahrstoffe direkt an der Entstehungsquelle erfassen und abführen. Obwohl ihre Wirksamkeit geringer ist als bei geschlossenen Systemen, tragen sie dennoch dazu bei, die Kontaminationsgefahr für

Produkte und die Exposition der Mitarbeitenden zu reduzieren. Ihre Effektivität hängt jedoch von der exakten Positionierung und der ordnungsgemäßen Anwendung ab. Die Wahl beruht auf der spezifischen Arbeitsumgebung und den gesetzlichen sowie prozessspezifischen Anforderungen.

Differenzierung verschiedener Lufttechniken

Die verschiedenen Lufttechniken zur Steuerung von Luftströmungen werden je nach Anforderungen der Umgebung, der zu filternden Substanzen und der gewünschten Effizienz ausgewählt – insbesondere in Bereichen wie Reinräumen, Laboren oder Arbeitsumgebungen mit potenziell gefährlichen Stoffen.

Bei der horizontalen Verdrängungsströmung wird die Luft in eine Richtung verdrängt, ohne dass zusätzliche Zuluft eingebracht wird. Die Absaugung erfolgt passiv durch den Unterdruck der Absaugvorrichtung. Diese Methode ist einfach und kostengünstig, eignet sich jedoch nur für einfache Absaugaufgaben, da die Strömung unkontrolliert sein kann und Turbulenzen sowie unerwünschte Luftverwirbelungen entstehen können.

Die Ejektortechnik verwendet einen Luftschleier, um die Abluft effizient zu einer Absaugvorrichtung zu leiten. Sie verhindert so, dass Partikel oder Schadstoffe in andere Bereiche gelangen. Diese Technik verbessert die Absaugung durch eine gezielte Luftstromlenkung und reduziert das Risiko einer Kontamination. Ein weiterer Vorteil ist, dass häufig auf einen Frontschieber verzichtet werden kann, was die Bewegungsfreiheit erhöht.

The Annex 1 requires, that primary packaging components should be cleaned using validated processes to ensure that particle, endotoxin and microbial contamination is appropriately controlled. The ATEC Process Station is a system for the moisture heat sterilization of pharmaceutical stoppers and caps. The process performed at the ATEC Process Station is not only a sterilization process. Furthermore, it is a process that enables the user to reduce all critical contaminations that are named in the Annex 1. The washing cycles reduce particle and endotoxin. A homogenous and even silicone layer is ensured by the siliconization step. The components are sterilized using a sterilization step with pre-fractionated vacuum to avoid microbial contamination. Finally, the components can be dried to very low moisture rates. The process is finished by cooling the components to the temperature required by the isolator manufacturer. To protect the component load against recontamination, the process vessel is pressurized.



Sterile Technology

For more information, including about sterilization validation, visit us at **BOOTH B19!**

www.atecgroup.de



Weiss Pharmatechnik

Experience Safety.

weiss-pharmatechnik.com



Safe solutions for containment and stability testing:

Safety Workplaces | Isolators | Laminar Flow Systems
Barrier Systems | Safety Workbenches | Cleanrooms | Climate Testing



Abbildung 3: Reinraum zur pharmazeutischen Probenahme mit Laminar-Air-Flow-System und Schleusensystem.

Die Laminar-Air-Flow(LAF)-Technik setzt einen gleichmäßigen vertikalen Luftstrom ein, um Partikel oder Schadstoffe kontrolliert in Richtung der Absaugvorrichtung zu bewegen. Diese Technik ist besonders in der pharmazeutischen Industrie von Bedeutung, und zwar in Reinräumen oder Laboren, die ein steriles oder partikelarmes Umfeld im Rahmen von GMP-Anforderungen erfordern. Sie verhindert das Aufwirbeln von Partikeln und minimiert Verunreinigungen. Reinraumeinhausungen nach ISO 14644 [2] mit Material- und Personalschleusen (Abb. 3) sind ein wichtiger Bestandteil, um Kreuzkontaminationen zu vermeiden und die Einhaltung von GMP-Vorgaben sicherzustellen.

Die Ejektor-LAF-Technik kombiniert die Vorteile der Ejektortechnik und der LAF-Technik. Dabei wird die Zuluft sowohl vertikal als auch horizontal gesteuert, um eine optimale Luftströmung und effektive Partikelabsaugung zu erreichen. Diese Technik ist besonders in hochsensiblen Bereichen der pharmazeutischen Industrie von Bedeutung, in denen sowohl eine großflächige Reinigung als auch eine punktuelle Absaugung erforderlich sind. Der Vorteil liegt in der maximalen Effizienz und Kontrolle der Luftströmung, der Nachteil im hohen Aufwand bei Konstruktion und Betrieb.

Materialbeschaffenheit

Die Materialauswahl für die technischen Schutzmaßnahmen spielt bei der pharmazeutischen Probenahme eine zentrale Rolle für die Sicherheit und Effizienz der Prozesse. Edelstahl, antistatische Kunststoffe und chemikalienbeständige Materialien wie PTFE bieten i. d. R. die besten Eigenschaften, um sowohl den hohen Sicherheitsanforderungen als auch den Anforderungen an Hygiene und Wartungsfreundlichkeit ge-

recht zu werden. Nur durch die richtige Wahl des Materials kann gewährleistet werden, dass die Technik über einen langen Zeitraum hinweg zuverlässig arbeitet und die Sicherheit der Mitarbeiter sowie die Qualität des Endprodukts gewährleistet sind.

Kombination technischer Schutzmaßnahmen

Je nach Prozessanforderungen können verschiedene technische Schutzmaßnahmen kombiniert werden, um Sicherheit und Effizienz zu maximieren. Ein Beispiel ist die Integration einer LAF-Kabine mit einer Punktabsaugung, bei der die LAF-Kabine für eine kontrollierte Umgebung sorgt und die Punktabsaugung Gefahrstoffe direkt an der Quelle erfasst. Diese Kombination eignet sich besonders für Prozesse mit hohen Anforderungen an Hygiene und Gefahrstoffschutz.

Gefahrstoffe können zudem so gelagert werden, dass sie für den Beprobungsprozess schnell und sicher zugänglich sind. Gefahrstoffschränke können direkt unter oder neben der Absaugvorrichtung platziert werden, um Transportwege zu verkürzen und die Handhabung zu optimieren.

Notduschen sind unverzichtbar, um die Sicherheit der Mitarbeiter zu gewährleisten. Sie müssen in unmittelbarer Nähe zur Beprobung installiert werden und leicht zugänglich sein, um im Notfall eine schnelle Reaktion zu ermöglichen. Abbildung 4 zeigt die Integration einer Körper- und Augendusche in unmittelbarer Nähe zur Beprobung.

Ein Hersteller, der alle notwendigen Maßnahmen aus einer Hand anbietet, schafft für den Betreiber einen entscheidenden Mehrwert, indem er die Komplexität reduziert, die Effizienz steigert und die langfristige Sicherheit und Qualität der Prozesse sicherstellt.



Abbildung 4: Installation einer Körper- und Augendusche im Musterzug in unmittelbarer Nähe zur Beprobung.

Zusammenarbeit zwischen Hersteller und Betreiber

Nur durch enge Zusammenarbeit kann sichergestellt werden, dass der Musterzug alle Sicherheitsanforderungen erfüllt. Der Hersteller sorgt dafür, dass das System alle notwen-

digen Schutzmaßnahmen umfasst, während der Betreiber dafür sorgt, dass diese Maßnahmen auch regelmäßig überprüft und angewendet werden.

Eine gute Zusammenarbeit stellt sicher, dass der Musterzug sowohl in der Anfangsphase als auch langfristig einwandfrei funktioniert. Der Betreiber kann bei auftretenden Problemen oder Veränderungen auf die Expertise des Herstellers zurückgreifen, um eine schnelle Lösung zu finden. Dies kann den Betrieb optimieren und Risiken für Produktqualität und Arbeitssicherheit minimieren.

Durch den Dialog zwischen Hersteller und Betreiber können Prozesse kontinuierlich verbessert werden, basierend auf den Erfahrungen aus dem laufenden Betrieb und den sich entwickelnden Anforderungen. Dies führt zu einer fortlaufenden Optimierung der Arbeitsprozesse, der Sicherheit und der Qualität des Endprodukts.

Die enge Zusammenarbeit zwischen Hersteller und Betreiber ist der Schlüssel, um einen Musterzug effizient und sicher zu betreiben. Nur durch die Kombination von technischem Know-how, praktischer Erfahrung und kontinuierlicher Kommunikation können sowohl Produktschutz als auch Arbeitsschutz dauerhaft sichergestellt werden.

Literatur

- [1] Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). TRGS 500 Schutzmaßnahmen – Technische Regel für Gefahrstoffe. Sept. 2019. https://www.baua.de/DE/Angebote/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-500.pdf?__blob=publicationFile&v=1
- [2] DIN Deutsches Institut für Normung e. V. DIN EN ISO 14644. https://www.din.de/de/meta/suche/62730search?state=H4sIAAAAAAAAAAF2QsW6EQAxE_8UIRUh5XaKTom-tOKMkPGOODbtr4rUjodP9e2ggkPLNaEYe3wFbuXRwyh5jBeilx5bPaJ5WjVvVs50Vb7ZqndCL7mi86g4-54k3nHPGxPU_ft7xD8b6ijt7Q2lrcLo_KhiCIYa1wX4pr58qCLQ4ABXE1PYf3n4x2ZuKT2taiHxC C5IxHoxvZ52X7DuHrOjfmYcxqVKPXLhbVlhVBpeRcaEOh7V5z7yVWxbXeTvO8W8mxtUTGWVTLHj3UWPX5as2u-HAQAA&tf=63424%3ADIN

Die Links wurden zuletzt abgerufen am 09. Dez. 2024.

Dieser Beitrag wurde mit Unterstützung einer KI erstellt.

soliton

High Pressure Homogenizer

High reproducibility
Low sound emission < 68 dBA
High shear forces at 1200 – 2000 bar



PSI

Human-Inspired Automated Visual Inspection

The Next Level of Parenteral Packaging Quality Control

Authors: Andreas Isler and Dr. Chiara Sinito, Wilco

Correspondence: Dr. Chiara Sinito | Wilco AG, Rigackerstr. 11, 5610 Wohlen | chiara.sinito@wilco.com

Abstract

The transition from manual and semi-automated visual inspection of pharmaceutical products to automated solutions is on the rise. This article describes the challenges associated with manual inspection and highlights the need for systems that provide greater accuracy and regulatory compliance.

Advanced automation in such systems is achieved through the integration of robotics that mimic the nuanced tasks of human inspectors. The use of advanced imaging technology and deep learning algorithms improves detection performance and ensures consistent and reproducible inspection results. In addition, automated visual inspection systems can support different production scales and stages in the drug product lifecycle, from clinical trials to gray outputs reinspection in large-scale production, optimizing both the economic and operational aspects of pharmaceutical manufacturing. The transition to automated visual inspection systems for small batch inspection promises to set new standards in production efficiency and quality assurance.

Keywords

Human-inspired AVI | Deep Learning | Inspection of parenterals | Automated visual inspection (AVI) | High mix/low volume manufacturing

1. Introduction

In pharmaceutical production, the integrity of injectable drugs must be ensured throughout the whole drug shelf-life. Regulatory bodies enforce strict standards that require thorough inspection for visible particulates and container defects to ensure patient safety. Together with the well-known USP <1> [1] for injections and implanted drug products, stating that “*all products intended for parenteral administration must be visually inspected for the presence of particulate matter*” and that “*every container in which the contents show evidence of visible particulates must be rejected*”, the USP <790> [2] on visible particulates in injections sets the regulatory requirements for the visual inspection of parenteral products. It enforces the demonstration (through 100 % visual inspection) that the batch is “*essentially free of visible particulates*” before it is released.

Currently, around 50 % of these crucial quality checks are done by manual visual inspection (MVI), which is still considered the “golden standard” (fig. 1). The regulatory requirements for the qualification of a visual inspection process focus therefore on the equivalence between the automated visual inspection (AVI) methodology chosen and the reference MVI one. To mention some of them, the EU

Annex 1 [3], with its revised version released in 2022, the USP <1790> [4] and the Chinese Pharmacopeia ChP 2020 volume 3 [5]. All these guidelines state:

“Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to detect known defects which may impact product quality or safety and be equal to, or better than, manual inspection methods.” (EU Annex 1 – GMP 2022).

The comparison between the AVI and MVI performances is performed by putting in place a Knapp study [6], which represents an essential phase of the AVI qualification.

Semi-automated visual inspection (SAVI) is another alternative to the MVI. However, both these methods are associated with high labor costs, extensive training and qualification requirements, as well as variability due to human factors such as fatigue and bias. Additionally, it is becoming increasingly difficult for pharmaceutical manufacturers to recruit and retain qualified manual inspectors in the long term.

With the rise of high-mix/low-volume manufacturing and drugs produced in small batches, the pharmaceutical industry is facing increasing pressure to improve the efficiency and accuracy of inspection. This article highlights considerable potential for technological advances in this area.

2. User Requirements

The motivation to optimize and automate production processes is increasing, due to the several challenges of MVI. Like every human-based process, MVI is prone to bias and fatigue, lacks consistency and reproducibility. Moreover, the work performed is slow and monotonous, making the process somehow inefficient from a business perspective.

In addition to the challenges of MVI, the efficient fulfillment of regulatory requirements is a key driver for changing to AVI systems. The re-inspection of gray outputs from an inline AVI platform, such as the inspection of clinical trials or media fills, offers great potential.

The most important requirements for such systems can be summarized as follows:

- **Simple integration:** The system should not be much larger than 2 MVI stations and must fit seamlessly into existing facilities without requiring structural changes or additional media supplies.
- **Flexible:** It must be achievable to process the widest possible range of standard packaging. It should be possible to test both liquid-filled and lyophilized containers with different filling levels.
- **Change-over simplicity:** Switching quickly between different formats and products is crucial for small batches. Therefore, a format change with the corresponding release should be possible in less than 30 min.
- **Throughput:** An inspection speed 3–4 times faster than a human operator would be desirable.
- **Compliant:** The system ensures compliance with regulatory requirements for visual inspection.
- **Artificial Intelligence (AI)/Deep Learning:** AI integration must be possible to boost performance.

3. Approach to Automation

Robots are an obvious transportation solution for automating visual inspection. If the human movements involved in MVI are analyzed in detail, they can be transferred to a robotic system. The focus here is on mobilizing any visible particles that may be present. To avoid the generation of bubbles, which can hinder visual inspection, robots have degrees of freedom to optimize the manipulation.

Reproducible sample manipulation, gentle handling and smooth product transportation are also important factors that must be given special attention to achieving optimal inspection results. These are then combined with advanced software algorithms for image processing, which can not only use image subtraction to identify moving objects in consecutive images, but also sophisticated track and trace algorithms. When carefully fine-tuned, tracking of single objects can unravel the position as well as the speed of a moving object through a stack of a few hundreds of consecutive images.

On top of that, AI-promptness of the AVI system will ensure detection performance compliant with the requirements, also when the inspection tasks go beyond the cap-



Figure 1: Traditional MVI of parenterals (all figures provided by Wilco AG).



Andreas Isler

has been responsible for marketing communications at Wilco AG for 6 years. After completing his technical apprenticeship, he continued his studies. Before joining Wilco AG, he worked for 17 years in various companies in product management for technical goods. As a result, he has a great understanding of customer requirements and technical solutions.



Dr. Chiara Sinito

obtained her PhD in Physics at the University of Bordeaux. Since 2021 she has been leading the automated visual inspection team at Wilco AG. With a team of research engineers, she develops new vision solutions for the quality control of pharmaceutical products and medical devices. She is a member of international interest groups on visual inspection, where she contributes to the harmonization of visual inspection practice across the pharmaceutical industry.



Figure 2: Example of a novel solution for automated visual inspection in high mix/low volume manufacturing, the Wilco Evo Cax.

abilities of standard rule-based algorithms. In particular, the use of deep learning is highly beneficial for the analysis of difficult-to-inspect parenterals (DIPs) and for defect classification.

Inspection precision can be increased thanks to human-inspired automated visual inspection systems that not only have the nuanced skills of the human inspectors, but also deliver consistent, reproducible results.

4. An Innovative Solution

The solution offered by the latest automated systems is groundbreaking (fig. 2).

In addition to integrating advanced robotics and machine vision technologies that mimic the precision and adaptability of human inspectors, the following aspects have been incorporated into the solution:

- Product-centered processes are implemented for minimal impact on the drug and the container. Gentle robotic handling helps prevent damage to the container. Human-inspired particle mobilization allows to get rid of spinning.
- Smooth product transport and reproducible sample manipulation help to minimize the risk of damage, contamination and incorrect manipulation.
- The optical station uses the latest image acquisition and processing components as well as advanced rule-

based and deep learning algorithms to increase detection accuracy. The static optical path (e.g. Wilco OptiX™) dispenses from any movement of the optical components and forms the basis for the flexibility to inspect different container sizes without mechanical adjustments of the optical components.

- The dimensions of the system are small enough to fit through standard doors and the plug-and-play installation requires only 1 electrical connection. Both aspects contribute significantly to simplifying installation and integration.
- Quick format changes and short recipe development times help to minimize downtimes. The good and easy accessibility of the machine from all sides also has a positive effect on the high utilization of the machine.
- The GMP-compliant design allows for easy cleaning and fast line clearing, which is essential for maintaining production efficiency.

Internal heat monitoring allows for carefree 24-hour operation.

5. Use Cases

Automated systems for visual inspection are versatile enough to support various use cases, such as:

- *Commercial large-scale production:* Ejection testing saves inline production systems unnecessary additional testing procedures.
- *Clinical trials and small batch production:* Where precision and adaptability are of paramount importance.
- *Media Fill Inspection* automates traditional manual work.

5.1 Scalability

A system that can be used in a variety of ways increases utilization and speeds up amortization. If one operator can also manage several systems at the same time, it is possible to use the system economically for many applications over a long period of time.

In addition to being used as a production system for the inspection of small batches, the solution is also suitable as a development system for offline recipe development or for validation runs, thus avoiding downtime of the main production line.

5.2 Use during the drug life cycle

Due to the scalability and the use of multiple systems, it can be utilized in the complete life cycle of a drug. Different numbers of systems can be used in the different phases of the life cycle to inspect the planned production volume.

While 1 system may be sufficient in the clinical production phase and the start-up phase, several equivalent systems can be a cost-effective solution during the expansion phase. During the blockbuster phase, such a system can take over the eject inspection of an inline system perfectly. Once the drug patent has expired, it is possible to switch back to several small batch systems. Finally, at the end of the drug life cycle, only 1 system may be sufficient to inspect the corresponding production quantity.

Due to the variable use of such systems over a long period of time, the resulting acquisition and maintenance costs are almost negligible. Depending on the production volume, compact automated systems are amortized within a short time and reduce inspection costs by more than half compared to manual inspection.

6. Advantages of AVI

Automating the visual inspection process for parenteral products offers several advantages, such as higher throughput and capability compared to manual and semi-automated counterparts, as well as reproducibility and consistency of results. Bias and fatigue effects are completely ruled out, and with the engineering of the specific optical stations, a huge range of the defect categories and locations can be precisely targeted. Systems for AVI have on the other side only some drawbacks, mainly related to the poor adaptability to new defect categories without previous adjustment of the optical stations or fine-tuning of the algorithms, and the presence of false rejections. With careful and well-reasoned machine design, both on the hardware and the software side, these issues can be easily overcome.

When focusing on the visual inspection of small batches, the following benefits arise when switching from MVI to AVI systems:

- *Operational efficiency*: Up to 4 times higher throughput than MVI as well as quick changeover and use of the system throughout the drug life cycle increase overall production efficiency.

- *Quality assurance*: Improved and consistent traceable detection capabilities ensure product safety, regulatory compliance and reduce false reject rates.
- *Economic efficiency*: Significant reduction in labor costs as a single operator can manage multiple systems and the number of manual inspectors can be substantially reduced.

These advantages make the initial investment for an AVI system, both in terms of complexity and business perspective, a robust choice.

7. Conclusion

Manual visual inspection of small batches of pharmaceutical drug products poses various challenges. A change to automated systems is taking place in the pharmaceutical industry. The requirements for such systems are likely to be relatively similar, but adequate solutions have hardly been available on the market to date. By transferring human-inspired movements to robots, the smallest systems can guarantee the highest inspection quality. They deliver consistent results and efficient inspections. The applications are diverse and range from clinical studies to the gray reinspection of inline systems. The simple conversion to other formats and recipes as well as the scalability of such systems will further expand their uses. They are likely to find their way into pharmaceutical production since they are flexible to use and economically very efficient.

References

- [1] United States Pharmacopeia (2023). General Chapter, (1) Injections and Implanted Drug Products (Parenterals) – Product Quality Tests. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- [2] United States Pharmacopeia (2024). General Chapter, (790) Visible Particulates in Injections. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- [3] ASTM E2587-12 (2023). EU GMP Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. 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.
- [4] United States Pharmacopeia (2024). General Chapter, (1790) Visual Inspection of Injections. USP-NF. Rockville, MD: United States Pharmacopeia.
- [5] China (2020). Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing: China Medical Science Press.
- [6] Knapp, J. Z., & Kushner, H. K. (1980). Generalized methodology for evaluation of parenteral inspection procedures. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 34(1), 14–61.

Tight, clean and contamination-free

Camera-based Container Closure Integrity Testing under hygienically demanding conditions

Author: Hilmar Wagner, Heuft Systemtechnik

Correspondence: Hilmar Wagner | Heuft Systemtechnik GmbH, Am Wind 1, 56659 Burgbrohl | hilmar.wagner@heuft.com

Abstract

An intelligent optical inspection unit ensures the Container Closure Integrity (CCI) of filled vials. To do this, it checks the presence and correct seating of their rubber stoppers, while also identifying unwanted product splashing of freeze-dried preparations. Its hygiene-optimized design allows it to be used in laminar flow areas of cleanroom class A.

Keywords

Parenterals | Vial inspection | Laminar Flow | Stopper check | Product splashing detection

Introduction

There is no way around it: parenteral drugs must be manufactured and filled under cleanroom conditions [1]. Only in this way can a defined environment with sterile, particle-free air be ensured for end products that are microbially safe. The vials in which they are packaged must not leave this hygienically demanding area until they are completely hermetically sealed. If it is only discovered at a later stage that this is not the case, then it is already too late: dangerous recontamination may occur, putting the Container Closure Integrity (CCI) [2] and thus the complete drug safety at risk.

A similar threat to the integrity and sterility of the vial closure area is posed by what is known as splashing or fogging of lyophilized (i.e., freeze-dried) preparations, which are nowadays used to fill a good 50 % of all injection vials. Depending on the system configuration, these undesirable quality issues occur at high filling speeds due to the increased flow rate of the product in the vial. Among other things, this can result in damage to the structure of the lyo cake and product residues like unsightly spots as well as streaks on the stopper and in the neck area of the primary packaging material [3]. The latter in particular are demonstrably more than just potentially negligible cosmetic defects and can certainly represent a critical quality issue [4].

Defect detection and rejection in laminar flow atmosphere

Ideally, primary packaging materials affected by such contamination and closure defects should be identified and rejected during the filling and closing process in a turbulence-free laminar flow atmosphere [5]. This can be done by a rejection system which has been specially designed for hygienically sensitive environments (fig. 1). It is not pneumatically driven but by a specially developed electric motor. Thus, it does not emit any exhaust air.

The previous fault identification is carried out by a detection unit for optical stopper seating check and product splashing detection, which is based on a highly automated device platform for different quality control and in-line inspection modules from a common kit. A sensor camera (fig. 2) is integrated into a housing with IP protection class 67 specially designed for use in a laminar flow environment.

Intelligent camera, special lighting scenario

The camera itself incorporates adaptive LED lighting and its own hardware and software, which processes and evaluates its high-resolution images in real time directly on the spot. Classic image analysis procedures are combined with AI methods such as independent recognition, calculation, clas-

sification and teaching of good and bad objects to increase the accuracy of recognition and minimize the false rejection rate, i.e., the proportion of correctly filled vials that are incorrectly rejected. All this is done with pixel-perfect accuracy under a special lighting scenario: The upper part of the vials is photographed in transmitted light so that their contour becomes clearly visible in the images.

This means that even before the crimp cap is put on, it is possible to detect whether the rubber stopper is actually present and correctly seated, as illustrated in fig. 3. If it is missing, has not reached the intended end position or is tilted, the primary packaging concerned is evaluated as defective and possibly leaky by intelligent image analysis. Because then – as can be seen in fig. 4, fig. 5 and fig. 6 – the cap can no longer be crimped correctly; risky gaps appear, endangering the microbial purity of the sensitive pharmaceutical contents.

Protection against critical cross-contamination

The same smart camera also identifies unwanted product splashing in the vial top during the same operation. Other contamination, defects or inclusions in the container glass as well as structurally damaged lyo cakes also become visible as darker or completely opaque objects in the transmitted light process (fig. 7, fig. 8). If necessary, the detection unit can be expanded to include an additional camera for complete coverage. This helps to prevent critical cross-contamination, especially in the case of vials that contain 2 drug components, such as a lyophilized preparation and a liquefying agent in 2 different chambers [6].

The different compartments of such 2-chamber vials are also separated by a rubber stopper, the presence and fit of which is checked by the module. In addition to those affected by splashing and fogging, those where this separator is missing are also identified and removed from the production flow by the electronically operated rejection system. That ensures that the 2 product components do not mix until it is absolutely necessary – namely, only directly before the parenteral administration of the often highly potent combination preparation.

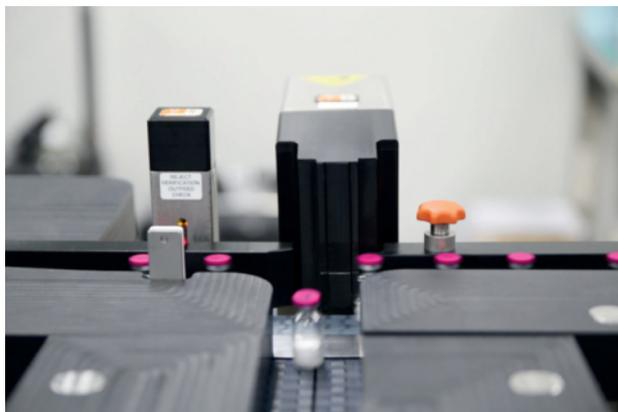


Figure 1: The rejection of non-marketable injection bottles is carried out in a hygienically challenging laminar flow atmosphere (all figures provided by Heuft).



Figure 2: An intelligent sensor camera incorporates adaptive LED lighting and its own hardware and software, which processes and evaluates its high-resolution images in real time directly on the spot.

Special design for hygienically sensitive areas

To ensure safe use under cleanroom class A conditions, the design of the inspection unit avoids any components from protruding over the belt on which the not-yet-closed injec-



Hilmar Wagner

has already worked as reporter and author for various daily newspapers, magazines, and press offices 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. He has been a PR editor at Heuft for 15 years, where his responsibilities include press and public relations work.



Figure 3: Under cleanroom conditions, it is checked whether the important sealing elements are present and correctly seated.

tion vials are transported. This prevents anything from falling in, disturbing or interrupting the laminar flow. The contents of the vials are effectively protected from contamination during the visual inspection. Compared to conventional rotary machines, the module has compact dimensions, so that it can be integrated into existing plants even in the most confined spaces. An isochronous-serial interface for real-time signal transmission reduces the wiring effort and simplifies the installation, assembly and commissioning.

Due to a strictly linear construction, the vials are gently conveyed in an efficient straight line along a specially de-

signed conveyor belt to the detection point and onto the electronic rejection system. There is no need for mechanical grippers, which could handle the sensitive glass containers too roughly, nor for a container carousel, star wheels, centering bells or container-guiding format parts. This saves space, reduces both wear and warehousing costs, and enables automatic brand and format changeovers.

Consistent CCIT, full documentation

The user guidance system, which is integrated as standard into the overarching device platform, supports the operator with audiovisual step-by-step assistance in these and other tasks. Thanks to personalized access rights and an audit trail protocol [7], it meets the requirements of 21 CFR Part 11 of the U.S. Food and drug Administration (FDA), which defines the criteria under which electronic records can be considered trustworthy, secure and reliable [8]. Special servers establish a secure connection to Manufacturing Execution Systems (MES) and higher-level databases for real-time remote diagnostics and maintenance, and, in particular, for the secure transmission of operating, production and batch data, Knapp test protocols for validating detection performance [9] and detection images.

This ensures compliance with the fundamental documentation, archiving and validation requirements of Good Manufacturing Practice (GMP) and GAMP5 (Good Automated Manufacturing Practice). That also applies to the GMP requirement for 100 % container closure integrity testing (CCIT) [10]: the seal of the rubber stopper and the unwanted presence of product splashing and product fogging are not only checked randomly, but consistently on every single vial. The risk of leaking or contaminated injection vials being overlooked and neither inspected nor rejected if necessary is practically eliminated.

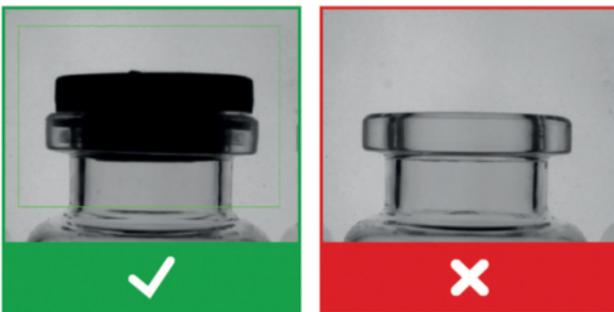


Figure 4: Vials without rubber stoppers are clearly detected in transmitted light.

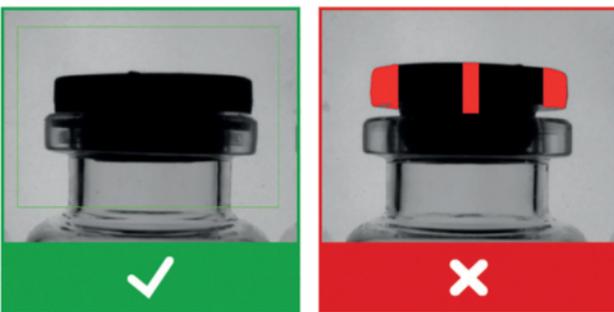


Figure 5: The system also finds incorrectly positioned closure elements – and marks them automatically.

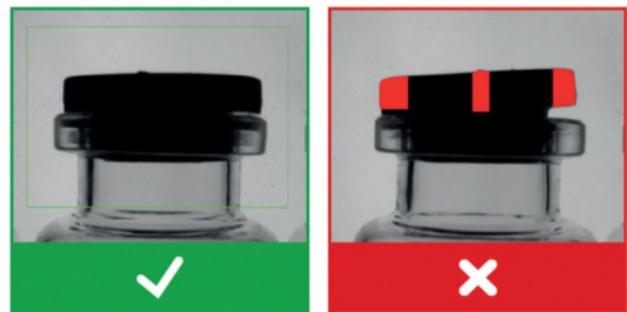


Figure 6: Canted, possibly leaking stoppers are also reliably identified.

Seamless monitoring, precise tracking

The consistent monitoring provided by the overarching device platform contributes to this. High-performance core processors, Human Machine Interface (HMI) boards and image processing cards, as well as self-programmed software, provide the performance and level of automation required for this. This increases the number of features that can be checked in a given time period and the accuracy with which empty and filled primary packaging can be tracked, inspected, rejected and monitored for rejection. Even at high speeds, it is always possible to track the exact position of each of them to the nearest millimeter.

Originally developed for beverage filling lines, it can even handle the rather unusual output ranges for the pharmaceutical sector of up to 1,200 containers per min. Error-free, tamper-proof operation is provided with RFID login, personalized access rights, audiovisual assistance and strict separation between the user and configuration levels.

Conclusion: precise CCIT under demanding hygienic conditions

Due to the hygienically optimized design described above, this also applies under laminar flow conditions in a precisely defined environment of cleanroom class A. Together with the rejection system, the detection unit can be used to check



Figure 7: Product adhesions on the vial walls become more clearly visible when inspected with transmitted light.

the CCI of each individual vial during the filling of parenterals, where this cannot yet be fully guaranteed. The central control unit with HMI, on the other hand, can be positioned almost anywhere, even far outside hygienically critical production areas.

There is no risk of recontamination during the optical in-line inspection itself. Instead, unclean injection vials that have not been properly sealed and that are potentially subject to cross-contamination are detected under cleanroom conditions and removed from the process in good time, before they can reach the patient. The specially adapted generation, processing and intelligent



Besuchen
Sie uns :
**GMP Pharma
Congress 2025**
8./9.4., Wiesbaden
Stand A42

100 %

**Inspektion,
Sicherheit
& Qualität**

für alle Ihre Packmittel.



Figure 8: Structural damage in the lyo cake becomes clearly recognizable as well.

analysis of the images achieves a high level of detection accuracy with a low false rejection rate. The CCI and thus the necessary drug safety is ensured, as is effective protection against unnecessary packaging and drug waste.

Literature

- [1] European Commission (2022): The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, Guide for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf
- [2] Oni, Yusuf O et al. (2023): Container Closure Integrity of Vial Primary Packaging Systems under Frozen Storage Conditions: A Case Study. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Jan 2023;77(1):45–52. <https://doi.org/10.5731/pdajpst.2021.012719>

- [3] Lyophilization Word (2019): Splashing? How to avoid it during vials filling process. <https://www.lyophilizationworld.com/post/2019/06/18/splashing-how-to-avoid-it-during-filling-process>
- [4] Mehta Shyam B., Shouvik Roy, Yang, Han-Chang (Cathy) (2018): “Product in Stopper” in a Lyophilized Drug Product: Cosmetic Defect or a Product Quality Concern? Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;107(6):1736–1174. [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(18\)30075-3/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(18)30075-3/fulltext)
- [5] Tantray, Javeed Ahamd et al. (2023): Chapter 6 – Principle and working of laminar. Basic Life Science Methods – A Laboratory Manual for Students and Researchers. 2023:21–25. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780443191749000064>
- [6] Otto, Thomas (2014): Vials vs. Dual-Chamber Systems – For freeze-dried drugs, packaging makes the difference. Pharma Manufacturing. <https://www.pharmamanufacturing.com/production/packaging/article/11326898/vials-vs-dual-chamber-systems>
- [7] Feuerhelm, Klaus (2024): Audit Trail im EU GMP Annex 11 und EMA Concept Paper zum Annex 11. GMP Journal. <https://www.gmp-journal.de/aktuelle-artikel/details/audit-trail-im-eu-gmp-annex-11-und-ema-concept-paper-zum-annex-11.html>
- [8] 21 CFR Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures (2023). US Federal register. Code of Federal Regulations. GMP-Navigator. <https://www.gmp-navigator.com/files/guidemgr/CFR-2023-title21-vol1-part11.pdf>
- [9] Kolić Christian (2024): Transformation of Main Principles: Manual to Automated Inspection. Parenteral Drug Association (PDA). https://www.pda.org/docs/default-source/pda-europe-education-presentations/2024/02_how-to-handle-test-sets/2.6-requirements-related-to-automated-visual-inspection.pdf
- [10] European Commission (2022): The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4, EU Guide for Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf

The links were last accessed on 06/12/2024.

Freeze Dryers

www.gea.com

With a focus on saving both energy and media, GEA's new LYOVAC ECO Mode combines dynamic condenser temperature control and mushroom (chamber/condenser) valve regulation to optimize the lyophilization process.

The new algorithm changes the set point of both the fluid condenser temperature and the position of the mushroom valve during drying. So there's no longer an actual fixed temperature for the condenser and the temperature is matched to the ongoing process and no colder than necessary. In addition, the mushroom valve opening position can optionally be used as an extra control mechanism – as well as the nitrogen inflow rate. This allows the freeze dryer to reach the same chamber pressure, but with warmer condenser coils. As such, less nitrogen is needed to control the pressure. The system can also be augmented with a virtual sublimation sensor if required.



LYOVAC ECO Mode for Freeze Dryers.

Qualitätsmanagementsysteme

www.pitzek-consulting.de

Pitzek GMP Consulting unterstützt bei der entscheidenden Implementierung und Anpassung des Qualitätsmanagementsystems (QMS) auf Basis DIN EN ISO 9001 oder auch den GMP-Regularien sowie der DIN EN ISO 13485. *Warum ein QMS angepasst oder eingeführt werden sollte?* Natürlich, um die Leistungsfähigkeit eines Unternehmens zu steigern, die Qualität durch strukturierte Abläufe zu erhalten und die Bedürfnisse der Kunden zu erfüllen. Durch Verringerung der Reklamationen werden Ausgaben erheblich reduziert und die Marktposition gesichert. *Wie ist die Vorgehensweise?* Für die Vorbereitung werden Schulungen und Workshops angeboten. Es wird eine Gap-Analyse bereits vorhandener Standard Operating Procedures (SOPs) durchgeführt. Dabei werden SOPs und Arbeitsanweisungen erstellt und überprüft. Mit diesem Rüstzeug wird das QMS strukturiert und das anstehende Audit kann kommen.



Schulungen und Workshops dienen der Vorbereitung zur Erstellung eines QMS.

Inspection machines

www.wilco.com

Wilco presents the customized inline platform for automated visual inspection VISION CAI addresses the challenges posed by the physical properties of the difficult-to-inspect autoinjector. By combining specialized human-inspired handling techniques with advanced image processing algorithms, the inspection machine distinguishes between harmful particles and benign objects such as bubbles as well as cosmetic defects of the container. The fully assembled autoinjectors are de-stacked, de-nested and removed in a fully automated process. As they are visually inspected on 9 different stations, the empty trays flow to the outfeed where the autoinjectors are returned to the trays and stacked. This innovative and non-destructive approach enables accurate identification without compromising inspection throughput and represents a significant advance in quality control.



Inspection machine VISION CAI.

Bodenablassventile

Gemü stellt mit dem GEMÜ P40 ein neues Bodenablassventil für sterile Anwendungen vor. Dieses Ventil basiert auf der bewährten Plug-Diaphragm(PD)-Technologie, bestehend aus einer radial dichtenden PTFE-Membrane, die eine hermetische Trennung von Antrieb und Medium gewährleistet. Durch sein optimiertes Design mindert das Bodenablassventil Kontaminationsrisiken, vermeidet potenzielle Sedimentablagerungen und weist eine gute Reinigbarkeit auf. Ventilkörper und radial dichtende Membrane sind gut aufeinander abgestimmt, um sowohl bei geöffnetem als auch bei geschlossenem Ventil gute Leerlauf-eigenschaften zu gewährleisten. Darüber hinaus sorgt die dynamische Vorspannung der patentierten und spezifisch für Tankbodenventile entwickelten PD für einen wartungsarmen Betrieb.

www.gemu-group.com



Bodenablassventil GEMÜ P40.

Verbindungs-lösungen

Zeta hat mit EcoConnect eine aseptische Verbindungslösung gemäß den EU-GMP-Richtlinien (Annex 1) entwickelt und bietet damit eine zuverlässige sowie umweltfreundliche Lösung für den Flüssigkeitstransfer an. Der patentierte Mechanismus verhindert das Eindringen von Keimen während des Verbindungsvorgangs. Die Verbindungslösung ist für den Einsatz in der Pharmaindustrie geeignet und erfüllt höchste Sicherheits- und Qualitätsstandards.

www.zeta.com



Weiterhin ist es einfach zu handhaben, druck- und temperaturbeständig und eignet sich gut für den Transport reaktiver Substanzen. Das wiederverwendbare Edelstahlsystem überzeugt durch seine Umweltverträglichkeit und Wirtschaftlichkeit. Das System ist als Ready-to-Use-Lösung in verschiedenen Anschlussgrößen erhältlich und kann individuell an kundenspezifische Anforderungen angepasst werden.

Bei EcoConnect kann der Konnektionsvorgang im allgemeinen Produktionsbereich erfolgen und erfordert keine zusätzlichen Technologien, wie z. B. Laminar Flow.

Strömungsvisualisierungen

PPT Pharma Process Technology bietet mit Strömungsvisualisierungen eine professionelle Methode an, um die aseptische Kernzone im Reinraumbereich gezielt zu qualifizieren. Dabei bietet das Unternehmen einen gesamtheitlichen Ansatz zur Bearbeitung der Strömungsvisualisierung von der Planung über die Durchführung bis zum Erstellen aller GMP relevanten Dokumente wie die risikobasierte Betrachtung der Visualisierung, Drehbuch, Plan und Bericht sowie Aufarbeitung und Bewertung der abgedrehten Szenarien nach der Durchführung.

www.pp-technology.de



Bestandteil der PPT Smoke Study ist ein Aseptic Consulting, mit dem die Auslegung der Eingriffe, Bewertung der Ergebnisse und Aufbereitung der Dokumentation durchgeführt und ein auditfähiges Gesamtpaket abgeliefert wird.

Weitere Informationen unter smokestudy@pp-technology.de.

Visualisierung eines Eingriffs in die aseptische Kernzone.

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