

Comprehensive Scientific Process Engineering

Zeiträubern die Stirn bieten

CSPE-Verfahren verkürzt Lieferzeiten und beschleunigt die Inbetriebnahme von Pharmaanlagen

Eine möglichst kurze Zeitspanne von der Auftragsvergabe bis zum Produktionsstart: Das wünschen sich sowohl Pharmaanlagenbauer als auch Betreiber. Mit CSPE hat Optima Pharma als Gesamtsystemanbieter ein umfassendes, systematisches Konzept geschaffen, das dieses Ziel unterstützt und im gesamten Prozess nichts mehr dem Zufall überlässt.

Neu entwickelte Produkte sollen so schnell wie möglich auf den Markt. Das gilt nicht nur für Arzneimittel. Doch Pharmahersteller sind in besonderem Maße darauf angewiesen, die Zeit zwischen Abschluss der Zulassungsphase bis zum Inverkehrbringen möglichst kurz zu halten: angesichts langer Entwicklungszeiten und hoher Entwicklungskosten auf der einen Seite sowie dem immer härter werdenden internationalen Wettbewerb auf der anderen. Da lassen sich längere Lieferzeiten, wie sie in vielen Bereichen des Anlagenbaus durch starke Auslastung entstanden sind, kaum verschmerzen.

Zugleich steigen die Anforderungen an die Flexibilität der Anlage. Kleinere Batchgrößen sollen gemeistert, unterschiedliche Behältnisse wie etwa Spritzen, Vials und Karpulen auf einer Anlage befüllt werden. Das führt zu immer komplexeren Anlagen – und würde normalerweise den gesamten Prozess, angefangen bei der Planung über Engineering und den eigentlichen Anlagenbau bis zur Validierung, noch weiter strecken.

In Bestzeit zum Media Fill

Optima Pharma weiß etwas dagegen zu setzen: Durch umfassendes Process Engineering, das einen wissenschaftlichen Ansatz verfolgt, lassen sich kurze Liefer- und Inbetriebnahmezeiten, verbunden mit einer raschen Qualifizierung der Anlage und einem erleichterten Behördenaudit, realisieren. „Comprehensive Scientific Process Engineering“, kurz CSPE, nennt der Pharmaanlagenbauer dieses Vorgehen. Es verbindet erprobte beschleunigende Konzepte und Verfahren wie Digital Engineering, Simulation, Virtual Reality und integrierte FATs. So können „Zeiträuber“ minimiert werden. Der „Media Fill“, also der Nachweis, dass sterile Produkte auf der fertigen Abfüllanlage produziert werden können, wird so in Bestzeit erfolgreich durchgeführt.

„All diese Methoden wenden wir schon lange an“, erläutert Gerhard Breu, als Chairman der Optima Pharma Division verantwortlich für die Standorte Optima Pharma Schwäbisch Hall und Mornhausen sowie Metall+Plastic in Radolfzell, und verweist darauf, dass bereits seit sechs Jahren eine eigene Abteilung für Digital Engineering den Pharmaanlagenbau unterstützt. Sämtliche üblichen Simulationsmethoden wie etwa Festigkeitsberechnungen, Resonanzermittlung

einzelner Bauteile etc. gehören zu ihrem Repertoire. Durch das VR Center im Technologiezentrum Schwäbisch Hall können zudem sowohl die Ingenieure von Optima als auch die Kunden 3D-Modelle der geplanten Anlagen seit geraumer Zeit in einer frühen Engineering-Phase bereits erleben und so Einfluss nehmen.

Potenziale von Digital Engineering konsequent ausschöpfen

Was also ist neu an CSPE? Gerhard Breu verweist auf die systematische Herangehensweise und konsequente Anwendung der Möglichkeiten von Digital Engineering, das durch den integrierten Ansatz von der Kür zur Pflicht wird. „Früher war die Auslegung von Anlagen in erster Linie Erfahrungssache. Ohne fundierte Erfahrung geht es auch heute nicht. Aber im Rahmen von CSPE nutzen wir zusätzlich die vollen Potenziale, die uns das Digital Engineering eröffnet.“ Das Verfahren setzt bereits vor dem Designstart an: mit einer Projektrisikooanalyse, bei der unter Einbeziehung aller Fachabteilungen Parallelen zu ähnlichen Projekten gezogen werden. So berücksichtigen die Ingenieure mögliche Hürden im neuen Projekt von vorneherein – und bekommen sie mit Mitteln des Digital Engineerings und der Simulation frühzeitig in den Griff. „Dadurch gelingt eine Risikominimierung – im Sinne einer schnellen Lieferfähigkeit und unproblematischen Inbetriebnahme“, sagt Breu.

Wie früher nutze Optima Pharma dabei auch heute noch reale Versuchsaufbauten im Technikum. Bei gewissen Baugruppen komme man da nicht drum herum. „Doch unsere Ingenieure versuchen vorab so viel wie möglich über Digital Engineering zu lösen“, erläutert der Chairman. So kann etwa die Verteilung von VHP (Vaporized Hydrogen Peroxide) im Isolator simuliert werden. Worst-Case Positionen, die das VHP-Gas nur schwer erreicht, werden identifiziert und die Platzierung der Einspritzdüsen im Isolator entsprechend angepasst. Nicht nur für die Konstrukteure ergeben sich Vorteile durch die Simulation des Sterilisationsprozesses. Damit unterstützt Optima die Zyklusentwicklung. Die Simulation zeigt, wo Biological Indicators sinnvollerweise anzubringen sind. Im Rahmen der Performance Qualification kann der Anwender damit gegenüber den Behörden belegen, dass seine Anlage zuverlässig mit Wasserstoffperoxyddampf dekontaminiert werden kann.

Als weiteres bereits durchgeführtes Anwendungsbeispiel der Simulation nennt Breu den Einfrierprozess von Vials auf einer Gefriertrockner-Stellplatte. Nachdem das Stellplattendesign gegenüber einer früheren Anlage des Kunden geändert wurde, wollte dieser den Beleg, dass sich eine neu designte Seitenführung nicht negativ auswirkt. Breu berichtet: „Wir konnten belegen, dass eine fest installierte Führungsschiene das Einfrierverhalten sogar positiv beeinflusst.“ So wurde die Designänderung vom Kunden begrüßt, ohne dass zeitraubende Versuchskonstruktionen nötig waren.

Zielsicherer „erster Schuss“ dank virtuellem Vorab-Mock-up

Die „hohe Schule“ des Digital Engineerings führt schließlich zum virtuellen Mock-up, den Optima Pharma als „Vorab-Mockup“ verstanden wissen will. Die Konstrukteure können sich, ebenso wie die künftigen Bediener einer Anlage, von den Gegebenheiten und der Zugänglichkeit im VR Center ein Bild machen – deutlich realistischer als anhand der 3D-Darstellung am Computer-Bildschirm. Solange nicht auch Gewichte, Taktilität und Haptik simuliert werden können, sieht Breu zwar noch keine Möglichkeit, den gewohnten Holz-Mock-up durch die virtuelle Mock-up-Studie vollständig abzulösen. „Mit dem realen Mock-up kann auch die Handhabung eines

schweren Zwischenbehälters oder eines sensiblen Bauteils wie einer Füllnadel mit dem Isolator-Handschuh getestet werden“, wendet er ein. Er weist jedoch darauf hin, dass der „erste Schuss“ beim realen Mock-up deutlich besser passt, wenn vorab mit Hilfe des virtuellen Mock-ups einige Engstellen eliminiert werden konnten. Zudem könne die virtuelle Anlage zu Schulungszwecken genutzt werden.

So profitiert der Kunde ein weiteres Mal von CSPE. Aber auch intern wirkt es als Beschleuniger und schaufelt Ressourcen frei: Festigkeitsberechnungen, Strömungssimulationen oder die Ermittlung von Resonanzen einzelner Bauteile unterstützen die Entwickler während der Designphase. Während des gesamten Life Cycles einer Anlage kann CSPE zum Enabler werden – etwa wenn es im Rahmen des Portfolios „Optima Total Care“ Serviceeinsätze unterstützt. Beispiele gibt es viele. Breu berichtet von einem konkreten Fall, bei dem sich ein Falttisch am Beladesystem eines Gefriertrockners verzogen hatte. Grund dafür war, dass der Kunde zur Kaltbeladung übergegangen war, die Aufstellplatte am Gefriertrockner also kühlte, wodurch der Falttisch beeinträchtigt wurde und nicht mehr sauber andocken konnte. Statt nun einen Monteur „blind“ hinzuschicken, der das Problem vor Ort nur durch Trial and Error lösen könnte, simulierte Optima die Kälteverformung zunächst und konstruierte sofort ein passendes, ausgleichendes Bauteil, das der Servicemann nur noch anbringen musste.

Mit integriertem FAT zuverlässig qualifiziert

Ein weiteres Angebot im Rahmen von CSPE macht Optima Pharma mit dem integrierten FAT (iFAT). Dazu werden alle Bestandteile einer Anlage in Schwäbisch Hall zusammengeführt, also beispielsweise der Isolator des Schwesterunternehmens Metall+Plastic in Radolfzell sowie die Gefriertrocknerzuführung und Beladung. Diese werden zusammen mit der in Schwäbisch Hall gebauten Abfüllanlage unter möglichst realen Bedingungen getestet. So können Qualifizierungsarbeiten – nahezu wie im späteren SAT der Gesamtanlage an ihrem Bestimmungsort – zuverlässig durchgeführt werden. „Lediglich durch besondere Gegebenheiten, die die Reinraumumgebung beim Anwender vor Ort mit sich bringt, können später noch Abweichungen entstehen“, sagt Breu. Auch eine erste Zyklusentwicklung kann bereits bei Optima stattfinden. Damit die Bedingungen bei Optima so realistisch wie möglich sind, errichtet das Unternehmen soeben eine neue Endmontagehalle mit optimaler Ausstattung für die Aufstellung und Inbetriebnahme von Komplettlinien. Im zweiten Quartal 2019 soll sie bereits fertiggestellt sein.

Durch die realitätsnahe Anlagenqualifizierung im Rahmen des iFAT schließt sich der Kreis. Die Engineering-Abteilung erhält dadurch unmittelbar Feedback zur Treffgenauigkeit der durchgeführten Simulationen und somit Input für die weitere Optimierung der Simulationsmodelle. „Um immer besser zu werden, ist der Abgleich mit der Realität unabdingbar“, betont Breu.

Turnkey plus CSPE gleich schnelle Time to market

Die positive Wirkung von CSPE merkt der Anlagenbetreiber künftig an vielen Punkten: Inbetriebnahmezeiten verkürzen sich, ebenso die Einsatzzeiten von Optima Spezialisten vor Ort. Durch die intensive Vorarbeit beim Anlagenbauer beschleunigt sich die Qualifizierung beim Kunden; durch die Absicherung über Digital Engineering und iFAT wird sie in einigen Fällen quasi zur Requalifizierung. So kann die Produktion deutlich schneller als früher anlaufen. Wieviel Gesamtprojektzeit eingespart werden könne, differiere von Projekt zu Projekt stark, sagt Breu: „Bis zu

sechs Monate sind drin.“ Effekte, zu denen auch der Turnkey-Ansatz beitrage. Denn Gefriertrockner, Isolator und Abfülleinheiten, die von einem Hersteller geliefert werden, sind als Gesamtsystem optimal aufeinander abgestimmt, inklusive des Qualifizierungskonzepts für alle Anlagenbestandteile. So lässt sich einmal mehr die „Time to market“ minimieren.

Die wichtigsten Vorteile von CSPE

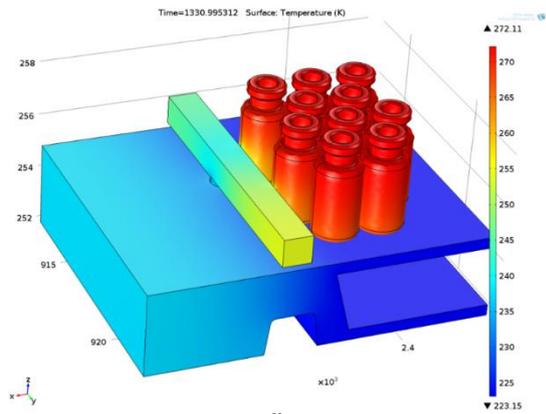
- Minimierung von Risiken vor Designstart
- virtuelle Vorab-Mock-ups und Schulung durch Digital Engineering
- Qualifizierung durch iFAT, schnelle Requalifizierung am Einsatzort
- schnellere, risikoarme Inbetriebnahme beim Anwender
- Unterstützung bei Behördenaudits mittels wissenschaftlichem Ansatz
- verkürzte Zeit zwischen Auftragsvergabe und Produktionsstart



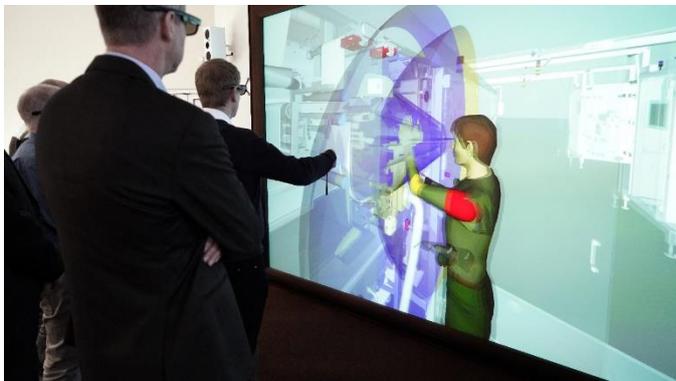
Pharma-Abfüllanlagen werden immer komplexer. Optima Pharma führt mit CSPE ein Engineering-Verfahren ein, das Lieferzeiten und damit die Time to market verkürzt.



CSPE umfasst den kompletten Prozess von der Projektrisikoprüfung vor dem Designstart bis hin zu Serviceeinsätzen nach SAT und Produktionsbeginn.



Wie wirkt sich die Änderung des Stellplattendesigns am Gefriertrockner auf den Einfrierprozess aus? Simulationen im Rahmen von CSPE ersetzen zeitraubende Versuchsaufbauten im Technikum.



Virtual Reality löst zwar den realen Holz-Mock-up noch nicht vollständig ab. Doch viele Fragestellungen wie Zugänglichkeiten und Belastungen für den späteren Bediener können im VR Center bereits beantwortet werden.



Gerhard Brey, Chairman OPTIMA Pharma Division: „Die systematische Nutzung der Potenziale von Digital Engineering verbunden mit dem integrierten FAT reduziert die Gesamtprojektzeit deutlich. Je nach Projekt sind bis zu sechs Monate drin.“