

# Die Biopharma-Trends im Fill-and-Finish

Die Industrie ist mit Gefriertrocknern unterversorgt und entwickelt neue Methoden für die Serialisierung der aseptischen Endfertigung



Im Isolator werden die mit Biopharmazeutika befüllten Vials mit sterilen Stopfen verschlossen.

Quelle: Bausch+Ströbel

**Im P&A-Roundtable-Gespräch diskutierten Zulieferer und Biopharma-Hersteller die aktuellen Herausforderungen einer stark wachsenden Industrie: Einwegkomponenten liegen auch in der Abfüllung im Trend. Die Biopharmazeutika werden vermehrt lyophilisiert und in Ready-to-Use-Primärpackmittel verpackt. Und um die Rückverfolgbarkeit der Chargen zu erhöhen, wird eine Serialisierung der Vials und Spritzen, etwa durch Aufbringung eines individuellen Data-Matrix-Codes erörtert.**

■ Markus Zwettler

**D**ie im Upstreaming erzielten Ausbeuten sind mittlerweile sehr hoch – die Aufreinigung der im Fermenter hergestellten Proteine stellt dagegen das eigentliche Bottleneck in der biopharmazeutischen Produktionskette dar. Aber auch danach – im Fill-and-Finish – sind die Prozesse alles andere als trivi-

al. „Denn die modernen Biopharmazeutika sind wesentlich komplexer als die früher überwiegend eingesetzten Small Molecules“, erläutert Klaus Hudel, Vertriebsleiter bei Martin Christ. Aufgrund dieser komplexen Struktur sind diese Wirkstoffe aber auch wesentlich empfindlicher gegenüber Degradation und müssen da-

her vielfach vor unerwünschten Umwandlungen geschützt werden: „Als Hersteller von Gefriertrocknungsanlagen ist das ein sehr charmanter Markt“, so Hudel, „denn mehr als 40 Prozent dieser Proteine werden mittlerweile lyophilisiert“. Und da die meisten Biopharmazeutika Liquida sind und in Spritzen, Vials oder Karpulen abge-

füllt werden, ist dieser Markt auch für einen Primärpackmittel- und Systemlieferanten wie Gerresheimer hochinteressant. „Wir müssen nicht nur dem abzufüllenden Molekül, sondern auch den Anforderungen modernen Highspeed-Abfülllinien sowie Gefriertrocknern Rechnung tragen“, beschreibt Claudia Petersen, Director Business Development bei Gerresheimer. Eine stete Weiterentwicklung der eingesetzten Glas- und Gummikomponenten ist daher unumgänglich.

Doch der Reihe nach. Annette Niehues-Thelen leitet die Betriebstechnik der Pharmaproduktion bei Roche Diagnostics in Mannheim. Sie erklärt, wie moderne Abfülllinien entstehen: „Wir diskutieren in der Planungsphase intensiv mit den jeweiligen Maschinenbauern über die Produktionsmodule. Die Anforderungen des Produktes halten wir dabei den Lieferanten gegenüber sehr transparent. Generell sind die Abfüllanforderungen bei uns sehr verschieden: Wir haben es zum Teil mit hochaktiven Substanzen zu tun, die überaus schonend behandelt, gekühlt und in kleinvolumigen Dosierungen – ab 0,1 ml – verarbeitet werden müssen.“

## Individuelle Abfüllanlagen

Werner Wieland, Leiter des Design Departments von Bausch+Ströbel, bestätigt die frühe Einbindung der Abfüllmaschinenhersteller: „Wir werden in der Regel bereits ein bis 1,5 Jahre vor der eigentlichen Ausschreibung von den Pharmazeuten eingeladen, um gewissermaßen ein Bild der künftigen Anlage vorzuzeichnen. Wir beschreiben dabei die jeweils aktuell am Markt verfügbaren Abfülltechniken und überlegen uns gemeinsam, welche der Optionen zum jeweiligen Wirkstoff passen könnte.“ Die Abfüllanlagen, die in sehr langwierigen Projekten realisiert werden, haben so stets individuellen Charakter: „Letztlich geht es nur um das Molekül, das es optimal zu behandeln gilt.“

Schwierig ist bei einem solchen Anlagen-Design insbesondere, dass Abfüllversuche mit dem späteren Wirkstoff aus Kostengründen nur selten durchgeführt werden können. Die Abfüllleistungen werden aus diesem Grund oftmals



Am P&A-Roundtable diskutierten (v.l.): Claudia Petersen (Gerresheimer), Dirk Lange (Rentschler), Markus Zwettler (P&A), Dr. Klaus Hudel (Christ), Annette Niehues-Thelen (Roche), Werner Wieland (Bausch+Ströbel).

auf der Basis der Abfüllung von WFI vereinbart. Vermehrt kommen in jüngster Zeit Schlauchpumpen beim Abfüllen zum Einsatz, so Wieland, da diese Pumpen bereits in der Entwicklung beim Pharmazeuten eingesetzt werden. Die Verträglichkeit der Pumpe zum Wirkstoff ist dadurch bekannt.

Verwendet man für die Produktion andere Füllsysteme, können die Füllleistungen deutlich variieren, da etwa beim Zeit-Druck-Füllen der ideale Fülldruck vom Produkt abhängt und in aufwändigen Testreihen die optimale Kombination zusammen mit Schlauch und Nadelausführung getestet werden muss. Bis die Abfüllanlage tatsächlich ihren individuellen Charakter bekommt, ist jedenfalls sehr viel an Learning-by-doing nötig.

Um unterschiedlichste Chargen und Produkte auf den Abfüllanlagen fahren zu können, ist vor allem Flexibilität gefragt. „Dafür haben wir in den vergangenen zwei Jahren vor allem die Disposables entdeckt“, so Niehues-Thelen, „sie helfen uns insbesondere bei der Anlieferung und der Ansatzherstellung beträchtlich, die Prozesszeiten zu verringern und Risiken auszuschalten“. Denn: Jeder CIP/SIP-Schritt, der eingespart werden kann, macht den Gesamtprozess sicherer. Eingesetzt werden dabei sowohl

Einmalgebinde, Einwegfilter samt entsprechender Umpumpverfahren wie auch Einweg-Transferleitungen. Der Markt für Disposables sei derzeit sehr in Bewegung, wobei die Kompatibilität für jedes Produkt individuell zu klären ist. Dass die Disposables bereits im Entwicklungsbereich eingesetzt werden, treibe jedenfalls auch deren Einsatz im späteren Fill-and-Finish, so Wieland: „Die Erfahrung mit den Disposables aus der Entwicklung wandert sozusagen in die Abfülltechnik der Produktionsanlagen.“

Im Bereich Fill&Finish von Biopharmazeutika gilt es in den vergangenen Jahren, den Restsauerstoff im abgefüllten Arzneimittelgebinde zu reduzieren, um oxidationsempfindliche Produkte zu schützen. Auch das Kolbenstopfensetzen nach der Abfüllung ist zum Beispiel bei Verwendung von fluorpolymerbeschichteten Kolbenstopfen mit höheren Anforderungen verknüpft, sodass hier ein Trend zum Vakuumstopfensetzen zu beobachten ist. Als generellen Trend bei den Primärpackmitteln, insbesondere bei den Spritzensystemen, könne man, so Petersen, den Einsatz von Ready-to-Use-Komponenten ansehen. Der Pharmazeut will Ärzten und Patienten vorgefüllte Spritzen anbieten, um die Applikation zu erleichtern. Auch Spritzenlieferanten wie Gerresheimer beziehen von ihren Gummilieferanten Komponenten in Ready-to-Use- (steril) oder Ready-to-Sterilize- (zur Sterilisation) Qualität: Anstatt selbst zu waschen, silikonisieren und eventuell sogar zu sterilisieren, werden daher nun dementsprechend vorbehandelte Gummikomponenten verwendet.

„Neben den klassischen Pharmaanforderungen einer Fertigung gemäß cGMP, wobei wir uns hierbei nach der DIN ISO 15378 cGMP für Primärpackmittel richten, muss man bei der Wahl des optimalen Primärpackungssystems auch noch auf das jeweilige Protein Rücksicht nehmen“, fügt Petersen hinzu. „Die Empfind- >



## Hintergrund

### Lyophilisation in der Biopharmabranche

Die Gefriertrocknung erlaubt die geringste thermische Belastung des flüssig instabilen Wirkstoffs und generiert eine hervorragende Produktqualität als „Kuchen“ oder Pulver. Lyophilisierte Wirkstoffe bieten zudem eine sehr schnelle Resuspendierbarkeit. Die dabei verwendeten Vials können im Gefriertrockner unter Vakuum oder Inertgas verschlossen werden, was die Haltbarkeit verlängert. Der Gefriertrockner hat also neben der Trocknung auch noch die Funktion der Konfektionierung. Allerdings: Die Gefriertrocknung ist teuer und bereits in der frühen Forschungsphase müssen geeignete Hilfsstoffe getestet werden, die einen neuen Wirkstoff während der Gefriertrocknung schützen. Alternativen zur Gefriertrocknung gibt es nur wenige: Für Bulk-Ware kann die Sprühtrocknung eingesetzt werden, bei kleineren Mengen bieten sich die Vakuumevaporation, die Schaum-Trocknung sowie das Spray-Freeze-Drying an. Die überkritische Extraktion mit CO<sub>2</sub> ist dagegen erst in der Entwicklung.

lichkeiten der Substanzen sind dabei äußerst unterschiedlich, die Problemliste eine lange. Sehr sensitive Moleküle haben teilweise bereits Probleme bedingt durch das Vakuumstopfensetzen, weil es hierdurch zu einem direkten Probenkontakt mit dem Metall der Kanüle kommt.

Zudem können bei der Einbringung der Bohrung in die Spritze Wolframoxide entstehen, deren Auswirkungen derzeit intensiv diskutiert werden. Die dritte große Thematik betrifft das Silikonöl, das als Gleitschicht für den Kolben im Spritzeninneren verwendet wird. Vermutet wird, dass insbesondere subvisuelle Silikonölpartikel mitunter die Proteinaggregation begünstigen können. Als Alternative bemüht man sich hier zum Beispiel via Einbrennsilikonisieren die Menge freier Silikonöle noch weiter zu reduzieren.“

Werner Wieland bestätigt: „Heute bringt man nur noch rund zehn Prozent jener Menge an Silikon in die Spritze ein wie noch um die Jahrtausendwende üblich. Dennoch ist Silikon bei den Spritzen nach wie vor ein Riesenthema. Zwei Möglichkeiten bieten sich an: Zum einen bringt man das eingebrachte Silikonöl an jene Stelle der Spritze, wo der Kolben hinkommt, zum anderen kann mit Silikon-Emulsionen und deren Fixierung im Sterilisiertunnel die freie Menge an Silikon beträchtlich verringert werden.“

Insgesamt, so Petersen, sei Gummi ein chemisch komplexeres Material als Glas und die behördlichen Anforderungen zum Thema Leaching von Packmittelbestandteilen in das Produkt würden stark zunehmen. Generell müsse ein Systemlieferant wie Gerresheimer, obwohl es sich hierbei um eine industrielle Massenproduktion (>500 Millionen Spritzen pro Jahr) handelt, ständig die Optimierung der Systemeigenschaften bezüglich potenzieller Interaktionen der Spritze mit dem Produkt verfolgen“. Die Strategie, die Spritze mit getrennter Nadel auszuliefern, um einen möglichen Kontakt zwischen Produkt und Metallkanüle zu vermeiden, gehört hier ebenso dazu.

### Gefriertrockner gefragt

Dirk Lange, Sales Director für Aseptic Processing bei Rentschler Biotechnologie, sieht das Bottleneck im Fill-and-Finish hingegen darin begründet, „dass am Markt begrenzte Kapazitäten zur Gefriertrocknung vorhanden sind – vor allem im kleineren Maßstab“. Die Gefriertrocknung ist generell vonnöten, wenn ein Wirkstoff in der flüssigen Formulierung keine ausreichende Stabilität aufweist. Dies ist in Anbetracht des zunehmenden Anteils biotechnologisch hergestellter APIs immer häufiger der Fall. Als feste

Form sind solche Produkte wesentlich stabiler, wobei es entscheidend auf die Formulierung – die Zugabe von Lyoprotectoren, Cryoprotectoren und Gerüstbildnern – ankommt.

Bereits in der frühen Entwicklungsphase, erklärt Lange, wird die Darreichungsform eines Wirkstoffs bestimmt: Für Patienten zu Hause wird man eher eine flüssig gefüllte Fertigspritze wählen, in der Klinik kann indessen auch ein lyophilisierter Wirkstoff rekonstituiert und injiziert werden. „Eine Flüssigformulierung ist die mit Abstand kostengünstigste Variante, die Prozesszeiten sind dabei am kürzesten. Bei 2 bis 8 °C Lagertemperatur erreichen solche Arzneien allerdings häufig nicht mehr als ein bis zwei Jahre Haltbarkeit. Erst der Umweg über die Gefriertrocknung ermöglicht eine entsprechend längere Haltbarkeit von drei bis vier Jahren.“

Der Trend zu mehr lyophilisierten Substanzen führt dazu, dass verstärkt Gefriertrocknerkapazitäten nachgefragt werden. „Vorhandene Anlagen im kommerziellen Maßstab können meist nicht wirtschaftlich für die Entwicklung von biopharmazeutischen Produkten verwendet werden. Hier sind Chargengrößen zwischen 1.000 und 3.000 Vials nicht unüblich. Auch in der Routineproduktion von Biopharmazeutika werden eher selten Chargengrößen von bis zu 100.000 Einheiten nachgefragt. Es wird mehr Wert auf reduziertes Risiko für die Drug Substance gelegt, also auf die Reduzierung der Costs of Goods im Fill&Finish. Denn mitunter werden bei den Biopharmazeutika „Millionenbeträge pro Lauf getrocknet“. Bei Rentschler stehen daher Anlagen verschiedener Größenordnung für die Klinikmusterherstellung sowie für kommerzielle Produktion zur Verfügung.

Hudel bestätigt, dass vermehrt Gefriertrockner kleinerer Größe (2-4 m<sup>2</sup>) nachgefragt werden – „Geräte, die eingedenk des Warenwerts der zu trocknenden Chargen eine absolute Anlagensicherheit gewährleisten müssen“. Um eine solche zu erreichen, setzen die Betreiber der Trockner auch vermehrt eine vorbeugende Anlagenwartung ein – wollen Fehler erkennen, ehe sie eintreten. Für die Lyophilisation rekombinanter Proteine sind aber nicht nur kleinere, im Betrieb ökonomischere Gefriertrockner vonnöten. Zusätzlich fällt dabei auch ein separater Entwicklungsschritt an: Denn den API gilt es durch die Zugabe von Gerüstbildnern, Cryo- sowie Lyoprotectoren zu schützen – und diese den späteren Lyokuchen formende Matrix muss erst im Rahmen von langwierigen Stabilitätstests entwickelt werden. Der Lyokuchen soll zudem nicht nur reproduzierbar sein, sagt Wieland, „er soll auch einigermaßen gut und homogen aussehen“.

Den eigentlichen Lyozyklus zu definieren ist keine leichte Aufgabe: Zwar bieten lange Gefriertrocknungszyklen ein hohes Maß an Pro-



### Kurz gefasst

#### Fill-and-Finish – so urteilen die Experten



**Dr.-Ing. Klaus Hudel**, Vertriebsleiter bei **Martin Christ**, bezeichnet die automatische Be- und Entladung von Gefriertrocknern als einen sehr gefragten Bereich, besonders bei hochaktiven Substanzen.



**Annette Niehues-Thelen** leitet die Betriebstechnik der Pharmaproduktion bei **Roche Diagnostics** in Mannheim. Für sie sind „robuste und qualitativ gesicherte Prozesse bei permanenter Verfügbarkeit“ das Entscheidende im Fill-and-Finish. „Und diese Qualität muss erzeugt werden.“



**Werner Wieland**, Leiter des Design Departments bei **Bausch+Ströbel**, betont: „Biotech-Produkte sind immer ‚anders‘ – je nach Produkt gilt es anlagentechnisch stets individuelle Anforderungen zu meistern.“ Jede Abfüllmaschine im Biopharmabereich ist daher einzigartig.



**Claudia Petersen** ist bei **Gerresheimer** für das Business Development im Bereich „Tubular Glass“ verantwortlich. Spritzen, Vials, Ampullen, Karpulen – das ist ihr Geschäft. Sie sieht vor allem einen Trend zu „qualitativ hochwertigen Primärpackmitteln in enormen Volumina“.



„Ein guter CMO im Fill-and-Finish braucht hohe Kompetenz und Erfahrung, muss aber dennoch sehr flexibel agieren – flexibel gegenüber den Kundenanforderungen, flexibel aber auch gegenüber den Ansprüchen des jeweiligen Moleküls“, sagt **Dirk Lange**, der bei **Rentschler Biotechnologie** für die Akquise neuer Projekte zuständig ist.

zessicherheit, sie haben aber auch erhebliche Konsequenzen: „Zum einen wird die Anlage durch eine solche Charge entsprechend lange belegt, zum anderen wird die Flexibilität innerhalb der Produktion verringert – Produktionsslots mit Trocknungszeiten von bis zu sieben Tagen zu verschieben ist sehr schwierig“, erklärt Lange. Die Planung wird dann zur Herausforderung, wenn längere Lyozyklen als die üblichen Prozesszeiten von 40 bis 60 Stunden gefahren werden müssen. Bei Roche in Mannheim ist der Lyozyklus überhaupt erst dann optimal, wenn er rund 24 Stunden dauert. Roche entwickelt den Lyozyklus dabei mitunter auch erst in der Produktionsphase weiter, nimmt also den Aufwand einer Revalidierung durchaus in Kauf.

Die Gefriertrocknung von Biopharmazeutika erfolgt meist mit geringen Einzeldosen, wo der Lyokuchen sodann weniger als 100 Milligramm ausmacht. Und je kleiner der Lyokuchen, umso weniger Wasser kann er schadlos absorbieren. Daher muss die Rückfeuchtung im Vial stets verringert werden. Dafür das optimale Packmittelsystem zu finden, das möglichst wenig oder gar keinen Wasserdampf durchlässt, „ist ebenso eine enorme Herausforderung“, so Petersen. Niehues-Thelen ergänzt: „Eine Mindestkuchengröße wäre für den Gefriertrocknungsprozess durchaus interessant, allerdings lässt sich die Wirkstoffdosierung nicht beeinflussen.“

Die Lyophilisation tausender Impfstofffläschchen muss jedenfalls gleichförmig und reproduzierbar verlaufen. Mit neuen Process Analytical Technologies (PAT) soll künftig diese gleichförmige Qualität auch der Behörde gegenüber beweisbar werden. „Im vollautomatischen Betrieb werden mittelfristig drahtlose Produkttemperatur-Sensoren oder Messsysteme, welche die Wasserdampf-atmosphäre monitoren, eingesetzt“, so Hudel. Ebenso im Trend liegt die vollautomatische Be- und Entladung der Trockner mit schienengeführten Robotersystemen, die sehr einfach auch an andere Abläufe angepasst werden können, da sie menschenähnlich arbeiten.

Hudel sieht darüber hinaus in der von der französischen Biocorp entwickelten Lyoseal-Technologie eine wichtige Innovation: „Sie erlaubt es, mit einem speziellen Stopfenverschluss das Bördeln bereits im Gefriertrockner zu erledigen und macht das Cappen dadurch überflüssig. Zudem kann man so auch einfach dem geänderten Annex 1 der EU-GMP-Richtlinie Rechnung tragen, der ein in der Gefriertrocknung mit Gummistopfen verschlossenes Vial als noch nicht sicher verschlossen ansieht. Tests derartiger neuartiger Verschlüsse finden derzeit bei Martin Christ statt. Vorausgesetzt, es entstehen durch die zusätzliche Plastikabdeckung keine noch „kopflastigeren Fläschchen“, so sehen auch Wieland und Petersen eine interessante Zukunft für diese Technologie. Aller-



Quelle: Heitschler Biotechnologie

**Viele Biopharmazeutika sind in gebrauchsfertige Einwegspritzen abgefüllt.**

dings, ergänzt Niehues-Thelen, habe sich auch die „Bördel-Diskussion“ mittlerweile relativiert, pragmatischere Lösungen werden nun von den Behörden toleriert, die Umsetzung des Annex 1 erfolge also weitaus „gelassener“.

### Serialisierung der Packmittel im Trend

Dass die Produktionsprozesse ein immer besseres Monitoring und damit auch ein besseres Verständnis erhalten, weist auch den Weg zu einer weitaus leichteren Fehlersuche sowie zusätzlichen Prozessoptimierungen. So wird aktuell auf europäischer Ebene die individuelle Kennzeichnung der Packmittel vorwärts getrieben, z.B. als 2D-Data-Matrix-Code-Kennzeichnung ab 2010 auf Faltschachteln für Frankreich – „in naher Zukunft könnte also jedes einzelne Vial mit einem Code versehen werden“, sagt Wieland. Einem Code, dem im jeweiligen Produktionsdurchlauf alle relevanten Parameter zugeordnet werden können; ein schlechtes Vial oder eine schadhafte Spritze kann so zielgenau hinterfragt werden: „Was ist damit in der Sterilisation passiert, was in der Abfüllung; ab wann ist ein Packmittel schlecht geworden, welcher Teil einer Charge muss aussortiert werden?“

Gerresheimer hat für die Serialisierung das sogenannte Laser Encoding entwickelt. „Dabei wird z.B. ein Data Matrix Code nicht auf, sondern in das Glas eingebracht“, erklärt Petersen. „Das besondere Know-how des jeweiligen Glasherstellers besteht dabei in jenem Parameter-Set, das dieses Laser Encoding ermöglicht, ohne die Festigkeit des Glases zu beeinträchtigen – also ohne Mikro-Cracks zu erzeugen bzw. diese weitgehend zu eliminieren.“ Wichtig für die Rücklesbarkeit ist auch, an welcher Stelle des Vials oder der Spritze die jeweilige Data Matrix eingebracht wird.

Dieses Track & Trace beschäftigt seit rund vier Jahren die Hersteller und Maschinenbau-

er, à la longue wird das Laser Encoding verstärkt auch als Anti-Counterfeiting eingesetzt. „Das Auffinden ganz spezieller Chargenanteile anhand einer 2D-Data-Matrix-Codierung ist in Zukunft auch im Gefriertrockner möglich – vorausgesetzt, er wird vollautomatisch beladen“, erläutert Hudel. Dabei ist nicht ausschließlich an defekte Chargen zu denken, sondern auch an kosmetische Probleme wie etwa Kratzer. „Die Gefriertrocknung muss dabei aber ein sehr robuster Prozess bleiben und auf ausgereifter Technologie aufbauen“, sagt Niehues-Thelen. „Denn nichtsdestotrotz wünscht sich ein pharmazeutischer Hersteller wie Roche auch sehr große, bis zu 40 m<sup>2</sup> fassende Gefriertrockner für die robuste Produktion von teuren Arzneimitteln.“

Die übliche Leistung einer modernen Abfüllanlage beträgt rund 200 bis 400 Vials pro Minute, sodass ihre Be- und Entladung zum zeitkritischen Moment einer großen Gefriertrocknungsanlage wird. In großen Produktionen wird in der Regel der Abfüllprozess mit mehreren Gefriertrocknern in Serie gefahren oder aber die Anlage alternativ für die klassische Flüssigabfüllung bzw. für die Abfüllung von anschließend zu lyophilisierenden Produkten eingesetzt.

Um schließlich den Validierungsaufwand und das Risiko von Abweichungen während der Validierung im Fill&Finish möglichst gering zu halten, bieten sich gespikete Placebo-Ansätze an: „Dabei werden nur wenige Vials im Gefriertrockner tatsächlich mit dem Wirkstoff, alle anderen mit Placebo gefüllt“, erklärt Lange. Man nutzt die hier gewonnene Erfahrung, um schon während der Entwicklung weit mehr über den Prozess selbst herauszufinden, seine kritischen Parameter zu definieren und diese als „supportive Data“ zu nutzen. ■

Weiterführende Infos auf PuA24.net:

**more @ click PA059909**