

Gefriertrocknungssysteme für die Pharmaproduktion



Kundenspezifische Lösungen
designed & made in Germany





Wir schaffen Werte

Die Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH ist weltweit eines der führenden Unternehmen in der Entwicklung und Fertigung von Gefriertrocknungsanlagen mit einer Erfahrung von mehr als 65 Jahren.

Heute möchten wir Ihnen das Herzstück unserer Firma präsentieren – jenen Bereich in dem sich unser ganzes Know-How und all unsere Erfahrung bündeln: Gemeint ist der kundenspezifische Anlagenbau für die Sterilfertigung von Arzneimitteln.

Der Name Martin Christ steht auch hier für höchste Zufriedenheit unserer Kunden weltweit. Wir entwickeln und fertigen für höchste Pharmastandards zum besten Kundennutzen. Ihre Anwendungen stehen im Mittelpunkt unserer Unternehmensausrichtung.

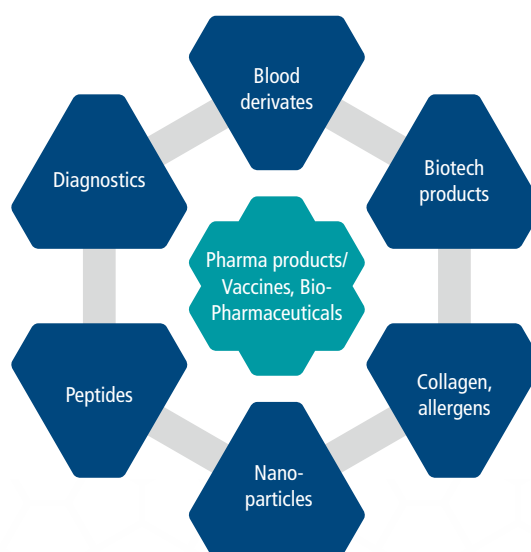
Wir verstehen uns als international führender Innovationsträger. Unsere herausragende Position im Bereich der Gefriertrocknung festigen wir kontinuierlich durch technologische Innovationen, z. B. die drahtlose Produkttemperaturmessung WTMplus. Dutzende Patente des Unternehmens sind der unübersehbare Beweis.

Bei der aseptischen (bio-) pharmazeutischen Produktion ist die Gefriertrocknung (Lyophilisation) der schonendste Fill- and Finish-Prozess, der eine Einhaltung der Kühlkette für die oftmals hochempfindlichen Wirkstoffe entbehrlich macht. Ca. 60 % dieser Produkte – z. B. spezielle Krebsmittel und Antikörper – erfordern die Gefriertrocknung zur Haltbarmachung. Es handelt sich in der Mehrheit um wässrige Formulierungen, wobei jedoch Anteile von Alkoholen und anderen Lösemitteln an Bedeutung gewinnen. Kann das API nur so in Lösung gebracht werden, muss die Prozesskette – also auch der Gefriertrockner – chemisch beständig sowie sicherheitstechnisch entsprechend ausgelegt werden.

Aufgrund der hohen Werte der Pharmawirkstoffe werden höchste Anforderungen an die Zuverlässigkeit sowie die technische Ausführung gestellt. Die aseptische Herstellung über die gesamte Prozesskette manifestiert sich in einer vollautomatischen Be- und Entladung ggf. unter Isolator sowie einer sterilisierbaren Ausführung auch des Gefriertrockners. Hochaktive Wirkstoffe (high potent drugs) erfordern spezielle Lösungen gegen den Austrag in Richtung Operator bzw. Umwelt.

Eine Prozesssteuerung en Detail und dennoch intuitiv ist bei Christ genauso selbstverständlich wie die Nutzung neuerer Prozessverbesserungen, beispielsweise Controlled Nucleation sowie der besten verfügbaren Process Analytical Technologies.

Wir sind in nahezu allen Branchen zu Hause, wobei nachfragebedingt Schwerpunkte im Pharma und Biotech-Segment zu verzeichnen sind.



Wir möchten Sie nun einladen, die hier skizzierten Entwicklungen auf den nächsten Seiten ein wenig genauer kennen zu lernen. Erfahren Sie, wie spannend, innovativ und zukunftsweisend deutscher Maschinenbau sein kann und haben Sie Teil an unserer Faszination für diesen Technologieträger in unserem Unternehmen.

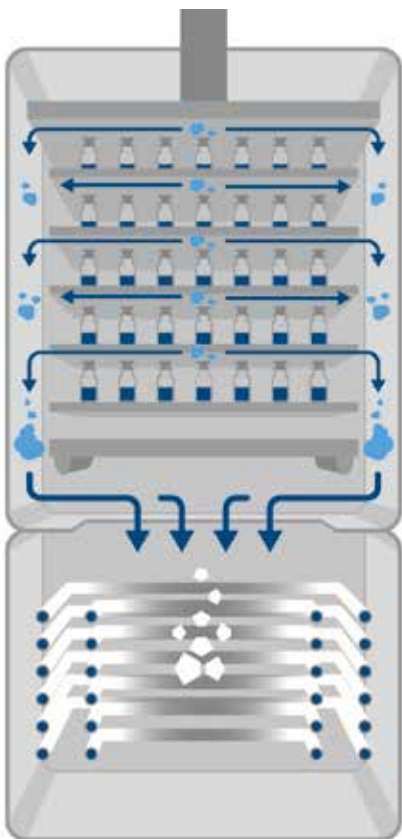
Herzlichst, Ihr Martin Christ

Prozessorientiert und sicher

Optimiertes Anlagendesign für die aseptische Wirkstoffherstellung

Für GMP-Prozesse im Bereich von Pharma-, Diagnostik- und Spezialapplikationen bieten wir das von uns entwickelte Zweikammerprinzip mit großer Öffnung zum darunter liegenden Eiskondensator an. Durch den großen Querschnitt werden ideale Strömungsbedingungen für den Wasserdampf geschaffen.

Nur wenn für die Bewältigung der enormen Dampfmenen bei der Trocknung ausreichende Querschnitte zur Verfügung stehen, kommt es besonders zu Beginn der Trocknung nicht zu einer unerwünscht hohen Druckdifferenz zwischen der Trocknungs- und Eiskondensator-kammer. Prozesszeiten werden reduziert, die Leistungsfähigkeit und Wirtschaftlichkeit der Anlagen wird deutlich erhöht. Temperatur-empfindliches Material kann mit diesem Konzept sicher getrocknet werden.



Martin Christ Doppelkammer-Prinzip mit optimierter Dampfströmung und kompakter Bauform, die unterste sogenannte Druckplatte dient als Zwischenventil

Überzeugendes Konzept

Das Zweikammer-System ist besonders vorteilhaft, wenn automatisiertes und validiertes CIP im Trockner notwendig ist. Außerdem ermöglicht das Zweikammerprinzip mit Zwischenventil mehr Messtechnik zur Prozesskontrolle (PAT) als Lösungen mit integriertem Eiskondensator.

- Großer Querschnitt und kurze Wege zwischen Trocknungs- und Eiskondensator-kammer, optimaler Wasserdampftransport
- hoher Wirkungsgrad führt zu besonderer Wirtschaftlichkeit
- Reduzierte Betriebskosten durch minimiertes Kammervolumen, es können verbrauchsmäßig günstigere Komponenten wie Vakuumpumpen und Kompressoren eingesetzt werden
- Geringes Druckgefälle zwischen Eiskondensator- und Trocknungskammer, daher sichere Trocknung auch empfindlicher und schwieriger Substanzen mit niedrigem eutektischen Punkt bzw. Glaspunkt
- Einfach kontrollierbarer und leicht zugänglicher Eiskondensator über die Kammertür, keine „Blackbox“
- sehr gute Validierbarkeit zur Erfüllung der nationalen und internationalen Vorschriften
- Vertikale Anordnung erlaubt die Absenkung der Kammer und somit eine effektive Nutzung vorhandener Gebäudeflächen, eine individuelle Anpassung ist möglich



Eiskondensator-kammer mit CIP-/SIP-Verrohrung

Platzsparend und effektiv

Vorteile der Martin Christ-Gefriertrockner Epsilon DS:

- Maßgeschneidert, platzsparend durch kompaktes Rahmendesign
- Prozessspezifische Anlagenkonfigurationen wie z. B. Türkonzepte mit 2-Tür-Varianten oder Schlitztür und separate Revisionstür
- Automatisierung mit Siemens S7 und bedienerfreundlicher Prozessvisualisierung LPCplus
- Sicherheit durch redundante Systeme
- Effektive und validierte CIP Reinigung
- Integrierter, vollautomatischer Filtertest (FIT)
- Überdruckkammer > 2,5 bar für die Dampfsterilisation (SIP) von 121°C bis zu 135°C
- Hydraulisch-pneumatisches Türverriegelungssystem
- Vor Lieferung vollständig getestet, reduziert Montagezeiten und Testsequenzen vor Ort
- 100% made in Germany, langlebige und robuste Komponenten, optimiertes „Total Cost of Ownership“



Nennen Sie uns Ihre
Aufgabenstellung,
wir beraten Sie gerne
unverbindlich!



Maßgeschneidertes Anlagenlayout

Bei der Auswahl der Gefriertrocknungsanlage steht in erster Linie die gewünschte Qualität des Endproduktes im Vordergrund. Kombiniert mit weiteren Anforderungen beispielweise hinsichtlich Einbindung in Prozessabläufe, Platzbedarf, hohe Wirtschaftlichkeit, sowie Erfüllung aller relevanten gesetzlichen Auflagen.

Basierend auf unserem in der Praxis bewährten Doppelkammer-Prinzip planen und realisieren wir Ihre Anforderungen: produktorientiert, prozessoptimiert und angepasst für den jeweiligen Kunden.

Ihr Prozess entscheidet

Die Integration der Anlagentechnik in den Prozessfluss muss sichergestellt sein. Hierzu bieten wir verschiedene Versionen:

- Kompakte Mono-Block Anlagen
- Zweigeschossige Aufstellung, maßgeschneidert auf das Gebäudedesign
- Angepasste Türkonzepte (Durchreiche-Systeme, Tür-in-Tür-Lösungen, kleine Beladetür und Revisionstür)
- Halb- oder vollautomatische Be- und Entladesysteme, falls erforderlich mit RABS oder Isolator

Sicherheit für Mensch und batch

Das Risiko von Chargenausfällen durch Kontamination des Endproduktes muss ausgeschlossen werden. Gleiches gilt falls erforderlich für einen zuverlässigen Personenschutz bei z. B. Zytostatika.

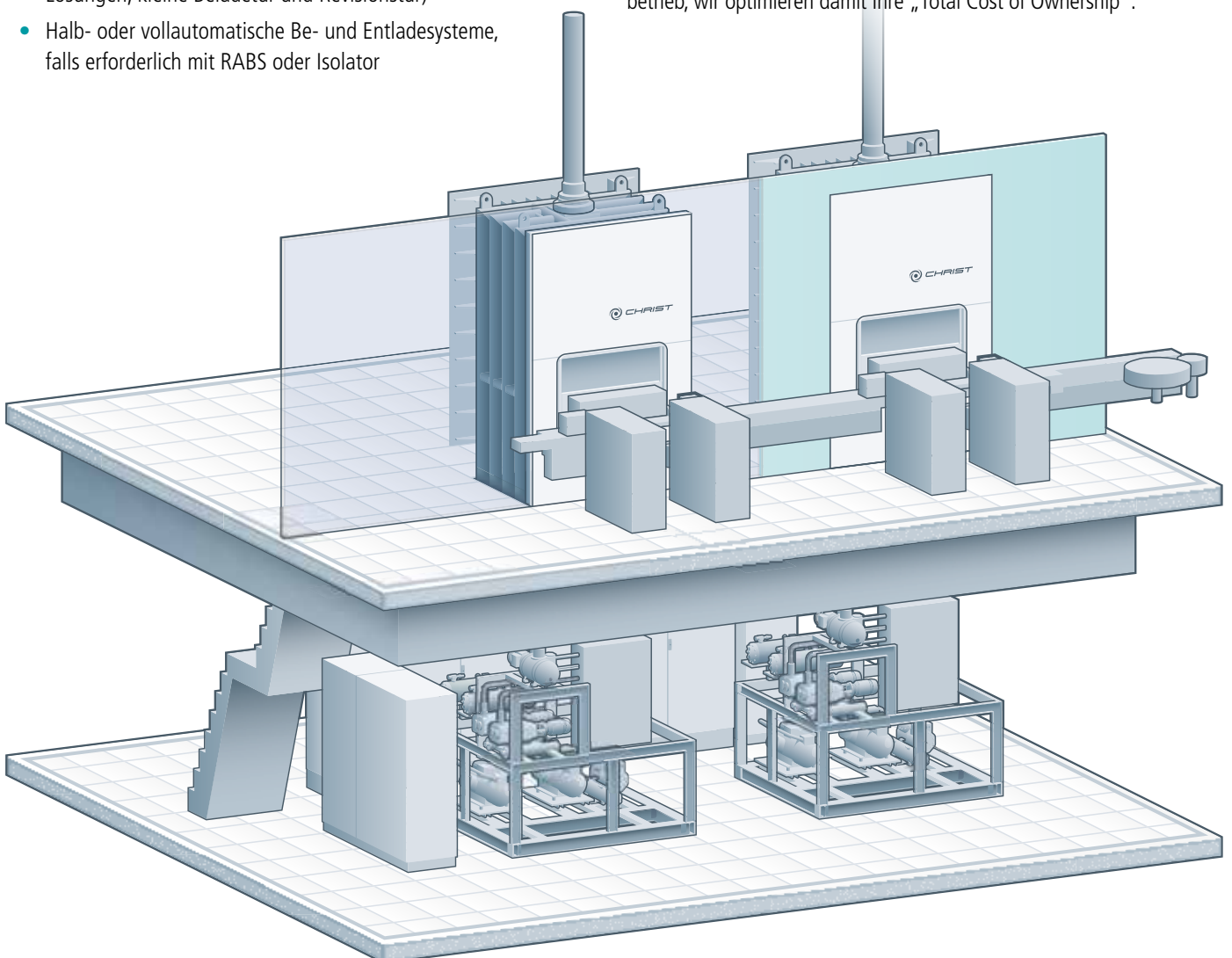
Für diese Anforderungen sind automatische Be- und Entladesysteme, kombiniert mit RABS oder Isolatorsystemen das Mittel der Wahl.

Langlebig und zukunftsorientiert

Alle Anlagenkomponenten sind für eine lange Lebensdauer der Anlage ausgelegt. Die Prozessautomatisierung ist flexibel konzipiert und erlaubt die Implementierung weiterer, zukünftiger Funktionen, speziell hinsichtlich neuer PAT-Tools.

Kostenoptimiert

Langlebige und robuste Komponenten kombiniert mit dem spezialisierten Service sorgen für den störungsfreien und sicheren Produktionsbetrieb, wir optimieren damit Ihre „Total Cost of Ownership“.



Detail-Engineering auf höchstem Niveau

Angepasste und energiesparende Kältesysteme

Für das Kältesystem der Produktionsgefrieretrockner kommen in der Regel marktübliche Kolbenkompressoren zum Einsatz, die je nach Anlagengröße mit bis zu sechs unabhängigen Kältesystemen ausgestattet sind. Als Alternative können bei hohen Leistungsanforderungen Schraubenverdichter verbaut werden.

Das gesamte Kältesystem arbeitet während des Einfrierprozesses überwiegend auf das Wärmeträgersystem zur Stellflächenkühlung und während der Trocknung – je nach Prozessabschnitt – überwiegend auf den Eiskondensator.

Das intelligente Energiemanagement über alle Phasen der Gefrieretrocknung balanciert zugeführte Wärme mit der notwendigen Kälteleistung und führt zu geringen Medienverbräuchen.

Eine Redundanz des Kältesystems ist bei größeren Anlagen standardmäßig gegeben.

Optimales Vakuum für sichere Prozesse

Unsere Gefrieretrocknungsanlagen sind standardmäßig mit Drehschieberpumpen führender Hersteller ausgestattet. Auch beim Vakuumsystem ist bei großen Anlagen Redundanz standardmäßig eingebaut. Bei Anlagen mit mehr als 160 kg Eiskondensatorkapazität wird zusätzlich zu den Drehschieberpumpen eine Roots-pumpe für schnelle Evakuierungszeiten verwendet. Optional kommen auch ölfreie Vakuumpumpen zum Einsatz.



Stellflächen in höchster Qualität

Die Stellflächen für das pharmazeutische Produkt bestehen aus hochwertigem Edelstahl. Sie werden mit modernsten Laserverfahren verschweißt und erreichen eine Oberflächenbeschaffenheit von $R_a \leq 0,6 \mu\text{m}$. Die Ebenheit beträgt $\pm 0,5 \text{ mm}$ über die gesamte Stellfläche.

Das FEM-optimierte Design bewirkt dabei eine robuste und dennoch gewichtssparende Ausführung. Aufheiz- und Abkühlzeiten werden reduziert. Die konstante Temperaturverteilung auf der Stellfläche und über das gesamte Stellflächenpaket beträgt $\pm 1 \text{ Kelvin}$. Diese Temperaturverteilung wird durch das Shelf Mapping im Rahmen der Abnahme bei uns im Werk nachgewiesen.

Die Anzahl der Stellflächen ist variabel, entsprechend den Anforderungen des Kunden oder der geforderten Anzahl an Trocknungsgefäßen sowie dem Verhältnis Gesamtstellfläche zur Eiskondensatorkapazität.

Beladetür in aseptischem Design

Im Steril-Bereich ist der Gefriertrockner in der Regel mit einer Schlitztür und auf der Maschinenraumseite mit einer Volltür zur Wartung ausgestattet.

Die Schlitztür ermöglicht eine konstante Be- und Entladehöhe, dies ist z. B. notwendig bei einer automatischen Be- und Entladung des Gefriertrockners.

Der optimierte konstruktive Aufbau der Martin Christ-Lösung ist gekennzeichnet durch eine sehr geringe Bautiefe sowie optimale Reinigungsmöglichkeiten.

Die Schlitztür ermöglicht eine einfache Anbindung des Gefriertrockners an ein RABS- oder Isolator System.

Für spezielle Fragestellungen ist auch eine Tür-in-Tür-Lösung (Schlitztür in der Volltür) möglich. Der Platzbedarf der Gesamtanlage wird dadurch weiter reduziert.



Reinigung und Sterilisation

Die Reinigung des Gefriertrockners erfolgt in der Regel automatisch mit Cleaning in Place – kurz CIP-Verfahren. Hierbei werden die gesamte Trocknungskammer mit Stellflächen, Faltenbalg des Hydraulikzylinders und auch die Eiskondensatorkammer mit den Eiskondensatorschlangen vom eingebauten Kegeldüsen-System erfasst. Dieser vollautomatische Reinigungsprozess ist validiert und folgt den Richtlinien nach ISO 13408.

In den letzten Jahren hat sich nach und nach das Zirkulationsverfahren mit einem reduzierter Volumenstrom durchgesetzt.

Prozessablauf (Beispiel):

- 1 Reinigungsschritt im Durchlaufverfahren (Vorreinigung), sequenzielle Ansteuerung der Düsenstöcke
- 2 Reinigungsschritt im Zirkulationsverfahren (Hauptreinigung)
Die Eiskondensatorkammer wird zur Hälfte mit WFI gefüllt.
Die CIP Zirkulationspumpe lässt das Wasser zirkulieren
- 3 Reinigungsschritt im Durchlaufverfahren (final rinse), sequenzielle Ansteuerung der Düsenstöcke

Der Medienbedarf liegt zwischen ca. 2 m³/h bis 5 m³/h, je nach Anlagengröße. Dieser Reinigungsablauf lässt sich mittels der Martin Christ Prozessvisualisierungssoftware LPCplus flexibel einstellen.

Durch die exakte Positionierung der CIP Verrohrung mit den CIP-Düsen erzielt dieses Verfahren beste Reinigungsergebnisse, die durch einen standardisierten Riboflavin-Test nachgewiesen werden. Eine Reinigungsvalidierung auch des Eiskondensators ist durch das patentierte Doppelkammerdesign – einfacher Zugang über die Revisionstür – problemlos möglich.



CIP-Düsenstock in einem dampfsterilisierbaren Gefriertrockner (Stellflächen paarweise zur Vergrößerung des nutzbaren Abstands gekoppelt).

... sind batch-winner!

Nach der CIP-Reinigung schließt sich in der Regel die Dampfsterilisation an, das SIP (Sterilization in Place). Auch dieser Prozess ist validiert und läuft vollautomatisch ab.

Dampfsterilisation und Reinigungsprozess nutzen dabei die gleiche Verrohrung.

Durch die exakte Ermittlung des kältesten Punktes im Gesamtsystem (am Eiskondensatorablauf) und der Überwachung der Temperatur an diesem Punkt, wird der Sterilisationsprozess mittels der Prozessvisualisierungssoftware LPCplus einstellbar gesteuert (Druck bzw. Temperatur, Zeitdauer).

Der Filterintegritätstest FIT wird üblicherweise eingesetzt, um den Sterilbelüftungsfiter in regelmäßigen Abständen auf seine einwandfreie Funktion („Integrität“) zu testen.

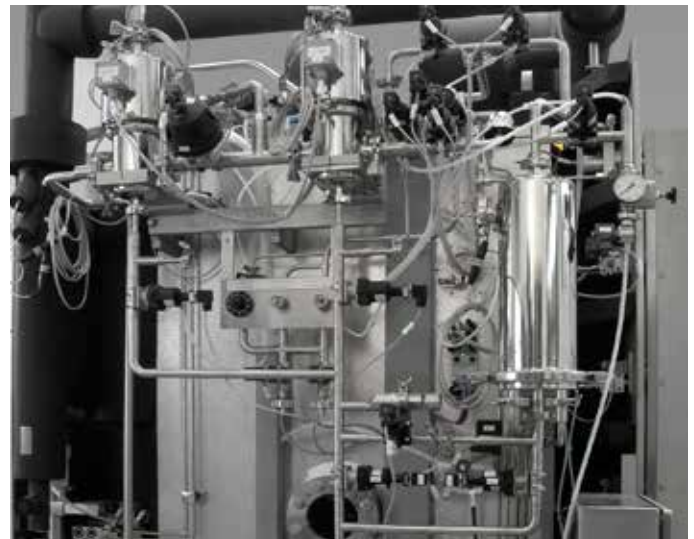
Bei den dampfsterilisierbaren Anlagen von Martin Christ ist ein voll-automatischer Filtertest bereits in die Anlagensteuerung integriert.

Die Erzeugung des Testwassers – um die Unversehrtheit der Filtermembran zu überprüfen – erfolgt aus dem anliegenden sterilen Dampf für das SIP-Verfahren.

Eine zusätzliche Absicherung kann durch einen zweiten Sterilfilter in Reihe gewährleistet werden. Die Funktion der automatischen Testausführung bleibt bestehen.



Leicht zugänglicher Eiskondensator, optimaler Reinigungsprozess



Doppelter Filterintegritätstest (oben links und Mitte) mit Testwasseraufbereitung (Behälter rechts)

Anwendungsoptimiertes Automationskonzept

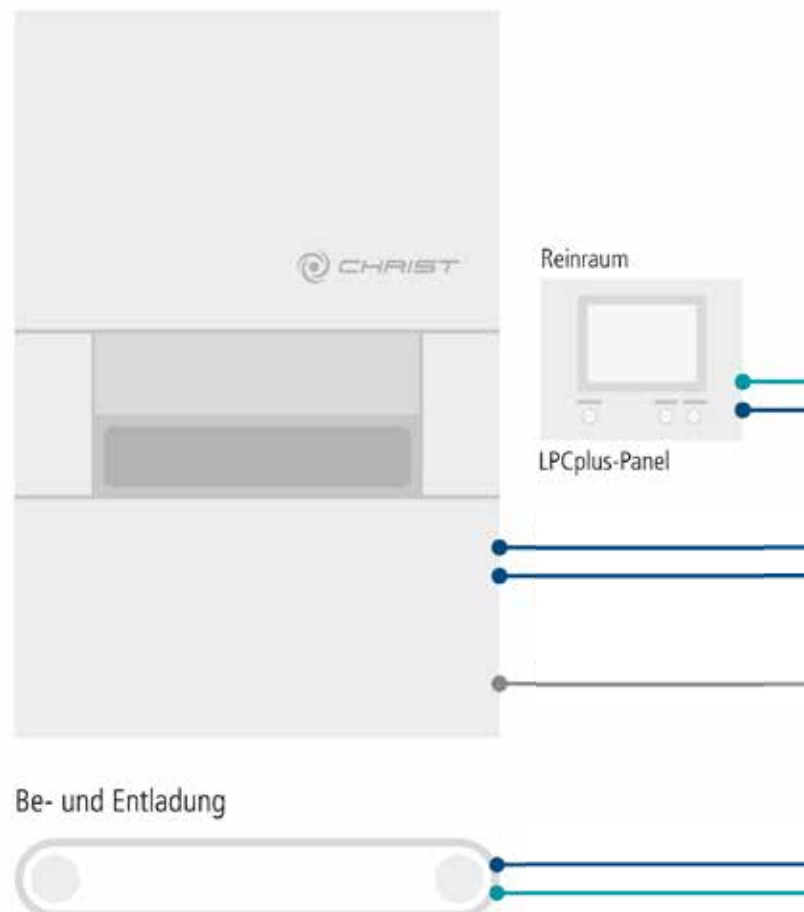
Das Christ-Automationskonzept verbindet die Standards der führenden Prozessautomation mit dem Fokus auf die Gefriertrocknungsprozesse der Pharma-Industrie. So ergibt sich ein abgestimmtes System für die Prozessvisualisierung und das Prozessdatenmanagement.

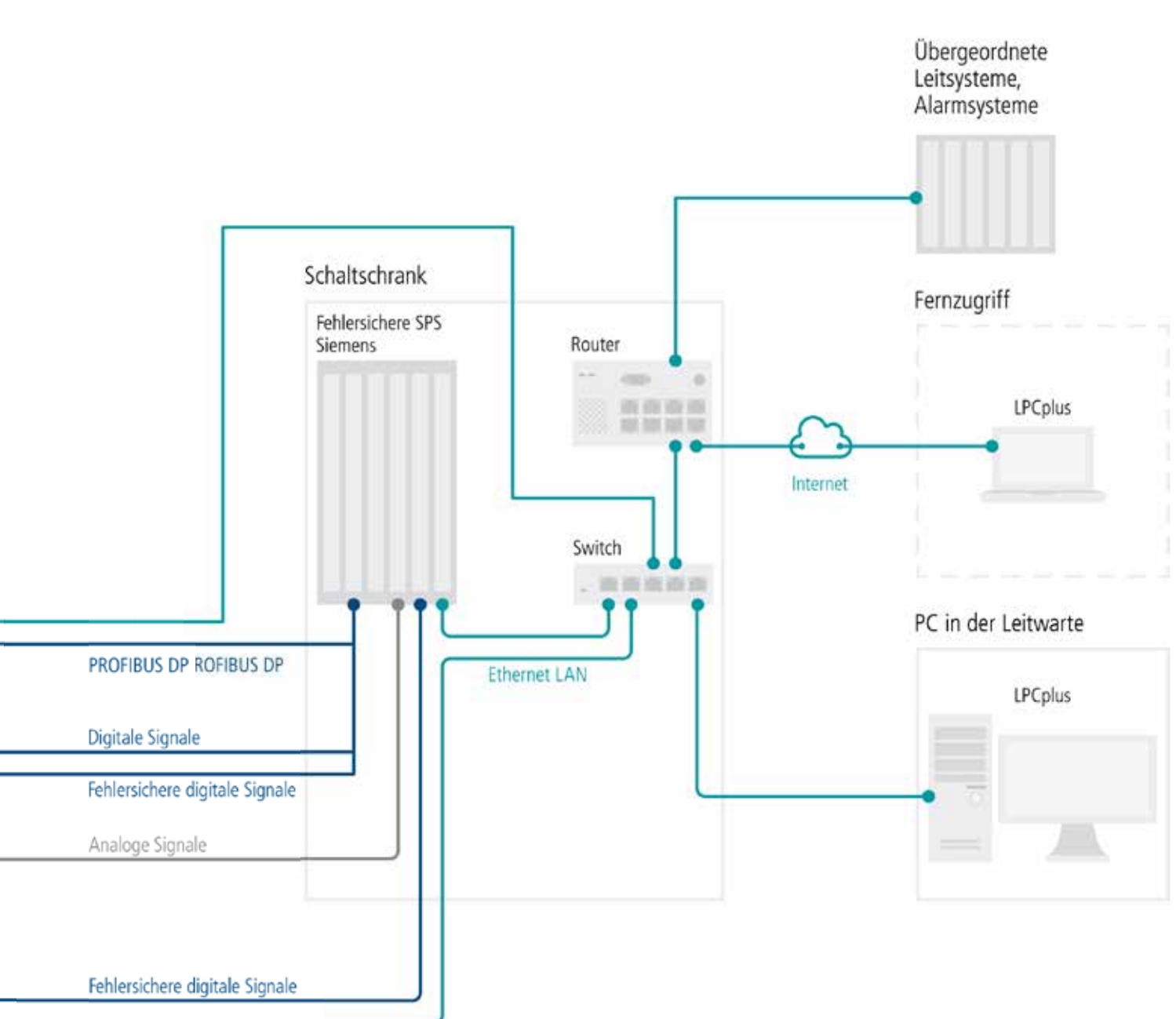
- SPS-Steuerung Siemens S7-400
- Prozessvisualisierung mit dem Martin Christ Prozessleitsystem LPCplus
- Integration und Anbindung von Be- und Entladung und weiteren externen Systemen
- Anlagenbedienung von mehreren Bedienstationen, z. B. im Reinraum und in der Leitwarte
- Eigensichere Steuerungselemente für die sicherheitsrelevanten Funktionen des Druckbehälters
- Kommunikation mit Profibus auf Sensor-Ebene
- Ethernet für die Kommunikation zur Visualisierung und Remote-Zugriff
- Skalierbarkeit für die Steuerung mehrerer Gefriertrocknungsanlagen
- Anwendung aller Standards in der Pharma-Industrie wie Gmp5 und cGMP

Die Kombination aus Industrie-Standards in der Prozess-Automation und der jahrzehntelangen Erfahrung unserer Spezialisten führt zu der optimalen Steuerung von Gefriertrocknungssystemen inklusive der herstellerunabhängigen Kommunikation mit angebundenen unit operations.



Gefriertrocknungsanlage





Prozessvisualisierung speziell für die Gefriertrocknung

Gefriertrocknungsanlagen in der Pharma-Industrie sollten nicht nur über ein umfassendes Monitoring der ablaufenden Prozesse – z. B. für die Qualitätssicherung – verfügen. Vielmehr sind die hochwertigen Kundenprodukte in Christ-Anlagen durch die vollautomatische Verfahrensführung mit direkter Parameterkorrektur optimal gegen Batch-Verlust geschützt.

Prozessvisualisierung LPCplus

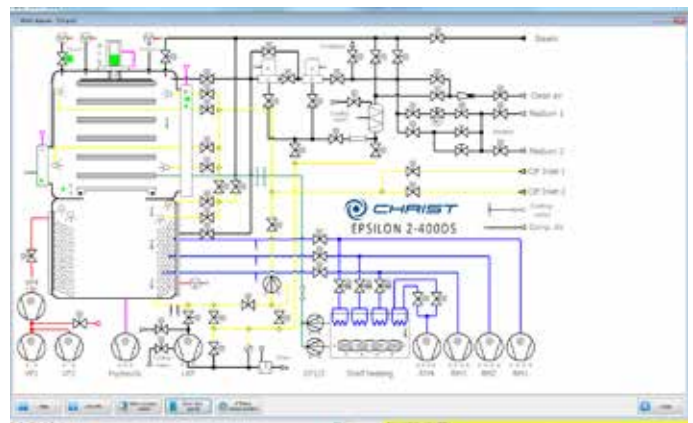
Unsere bedienerfreundliche Prozess- und Anlagensteuerung bündelt die Bedienung aller Gefriertrocknungsfunktionen und der zugehörigen Verwaltungsaufgaben unter einer einheitlichen Benutzeroberfläche. Die SCADA-Software LPCplus wurde in house über 3 Jahrzehnte ständig weiterentwickelt und für die Gefriertrocknung optimiert. Die folgenden Funktionsbereiche werden abgedeckt:

- Bedienschnittstelle zur Prozesssteuerung (des manuellen, voll-automatischen und programmgesteuerten Trocknungsablaufs)
- Prozessvisualisierung
- Prozessaufzeichnung (Messdaten und Audit-Trail)
- Prozessdokumentation
- Datensicherung
- Verwaltung von Gefriertrocknungsprogrammen / Rezepten
- Benutzerverwaltung

Die LPCplus-Software wurde unter Beachtung der Vorschriften gemäß 21 CFR Part 11 der FDA über elektronisch gespeicherte Daten entwickelt.

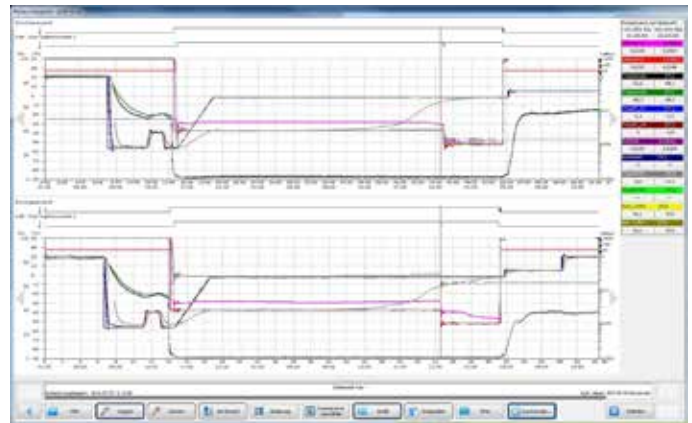
Das Prozessleitsystem LPCplus kann auf Windows-basierten PC-Betriebssystemen betrieben werden. Auch ein Remote-Zugriff z. B. für Wartungsaufgaben ist natürlich möglich.

Auch die CIP, SIP- und FIT-Prozesse sind durch LPCplus konfigurierbar und werden vollautomatisch durchgeführt.

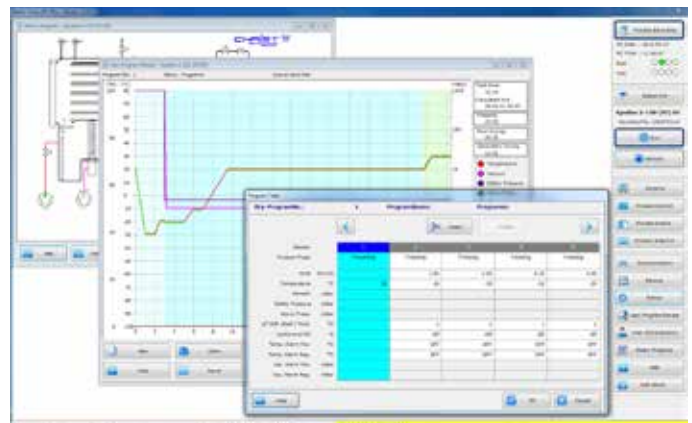


Einige Highlights der über Jahrzehnte ständig weiterentwickelten Prozess-Steuerung und -Visualisierung LPCplus:

- Intuitive Anlagenbedienung mit Sprachauswahl
- Kontext-sensitive Hilfefunktion (integrierte detaillierte Bedienungsanleitung)
- Optimierte für Touchscreen und Maus/Tastatur-Bedienung
- Analyse mehrerer GT-Läufe mit paralleler Darstellung der Prozessgrafik, Zoomfunktion
- Tabelle sämtlicher Ereignisse des aktuellen Prozesses (Logbuch) mit Filterfunktion
- Grafikorientierte Erstellung von Trocknungsprogrammen (Rezepturen)
- Ermittlung des Erstarrungspunktes/Gefrierpunktes mit Vorschlag des Trocknungsvakuums (Pilotanlagen)
- Vollautomatischer Prozessablauf, inklusive Reinigung und Sterilisation
- Vermeidung nicht befugter Sollwert-, Konfigurations- und Programmänderungen, Plausibilitätskontrollen durch detaillierte Benutzerverwaltung
- 6 User-Level
- Optimum an Daten- und Prozessintegrität durch Verwendung nicht manipulierbarer binärer Formate sowie nur einem einzigen „Audit-Trail“
- Steuerung über Remote-PC durch Client/Server-Architektur
- Freie Konfiguration von Meldungen und Alarmen, Weiterleitung via E-Mail und/oder SMS möglich



Prozessvergleich zur Rezeptoptimierung



Grafikorientierte Erstellung von Trocknungsprogrammen

Überlegene PAT-Tools für die Qualitätssicherung

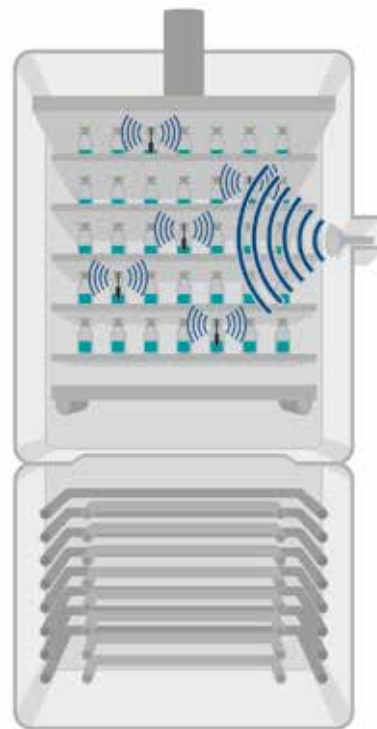
Die Notwendigkeit zur Überwachung der Prozesse in der Gefriertrocknung hat mit der PAT-Initiative zusätzlich an Gewicht gewonnen. Neben der Validierung der konsistenten Prozessabläufe steht dabei auch die Prozess-Optimierung im Vordergrund.

Unsere Gefriertrocknungsanlagen sind bereits in der Grundausstattung für viele Erfordernisse von PAT-Tools ausgestattet bzw. können optional sehr einfach darauf ausgelegt werden.

Alle PAT-Tools sind vollständig in unsere Prozess-Steuerung und -Visualisierung LPCplus integriert und können somit zur Regelung und zum optimalen Prozessablauf verwendet werden. Natürlich werden alle Daten GAMP 5-konform in der Prozessaufzeichnung abgelegt.

Produkt-Temperatur

Die Produkt-Temperatur ist eine der wichtigsten Größen zur Prozesssteuerung und Überwachung. Neben der klassischen, kabelgebundenen Methode mit robusten PT100-Sensoren bieten wir auch die drahtlose WTMplus-Technologie an. Durch die Verwendung von kleinen GMP-konformen, ohne Energieversorgung ausgestatteten Mess-Sensoren wird hiermit die Messung der Produkt-Temperatur auch in Produktions-Batches praktisch möglich. Die Messdaten sind auch hier vollständig in unser Prozessleitsystem LPCplus integriert.



Prinzip der drahtlosen Produkttemperaturmessung

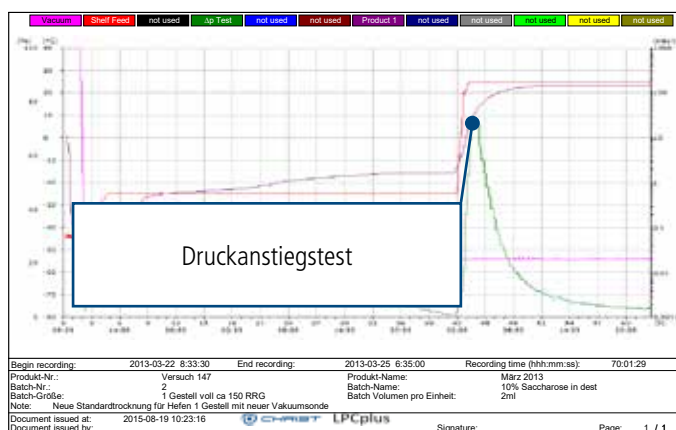


Drahtlose Produkttemperatursensoren WTMplus

Druckanstiegstest

Der Übergang zwischen Haupt- und Nachtrocknung kann mit Hilfe des Druckanstiegstests ermittelt werden. Bedingt durch das spezielle Design mit unterhalb der Produktkammer direkt integriertem Eiskondensator, kann der Druckanstiegstest ohne zusätzliche Bauteile durchgeführt werden.

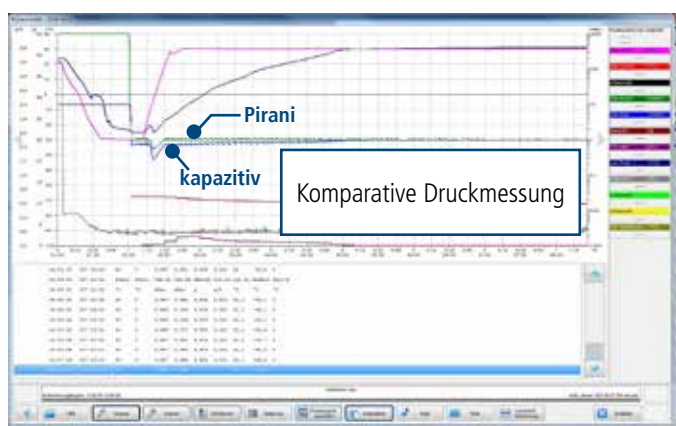
Bleibt der Druckanstieg in der Produktkammer bei geschlossenem Zwischenventil unterhalb eines Grenzwertes, ist kein sublimierendes Eis mehr im Produkt vorhanden und die Nachtrocknung kann gestartet werden. Der gesamte Ablauf wird durch die Steuerung vollautomatisch gesteuert und dokumentiert.



Komparative Druckmessung

Auch durch Verwendung von zwei unterschiedlichen Vakuummesssonden (Pirani- und kapazitives Messprinzip) kann auf das Ende der Haupttrocknung geschlossen werden. Unterschreitet die Differenz der Druckmessungen einen vorgewählten Grenzwert, wird automatisch die Nachtrocknung gestartet. Die verwendeten Messsonden sind CIP-/SIP-fähig.

Neben den beschriebenen PAT-Tools können problemlos auch weitere Messverfahren, z. B. Massenspektrometer integriert werden.





Maßgeschneiderte Be- und Entladung

Automatisches Be- und Entladen

In der aseptischen Fertigung ist eine automatische Be- und Entladung des Gefriertrockners nahezu unumgänglich geworden.

Meist kommen hier Reiheneinschieber sog. Conveyor Push Pull Systeme zum Einsatz. Ein Bandsystem transportiert die Vials von einer Füllmaschine zum Gefriertrockner. Der Einschieber (Pusher) befördert die Vials Reihe für Reihe durch eine Schlitztür auf die Stellflächen.

Am Ende des Gefriertrocknungsprozesses wird der Gefriertrockner entladen. Ein Pusher fährt bis ans Ende der Stellfläche und schiebt die Vials über die Stellfläche zurück auf das Bandsystem zum Abtransport.

Diese Push Pull Systeme sind unter RABS-Einheiten und Isolatoren einsetzbar.

Ab mehreren parallel betriebenen Gefriertrocknern sind auch Transfer Carts oder Sonderlösungen wie Reinraumroboter sinnvoll.

Semi-automatisches Be- und Entladen

Für einen sicheren Transport der Gefäße unter Berücksichtigung der Reinraumklassifizierung ist ein Transport-Trolley eine passende kostengünstige Lösung.

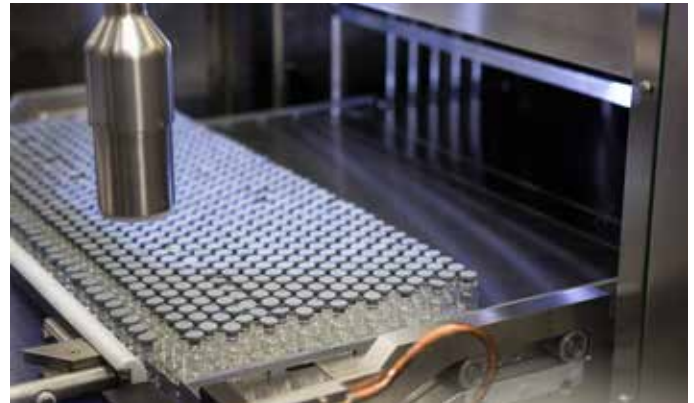
Je nach Ausführung des Trolley können die Gefäße von der Abfüllung zum Gefriertrockner durchgängig unter LF-Bedingungen transportiert werden. Eine in der Höhe verstellbare Transportplatte des Trolleys wird mit den Stellflächen des Gefriertrockners in Kontakt gebracht und die Rahmen mit den Gefäßen können so sicher auf den Stellflächen platziert werden.

Zum Entladen werden die gekoppelten Rahmen mit Hilfe eines Werkzeugs wieder manuell aus dem Gefriertrockner auf die Tischplatte des Trolleys gezogen.

Manuelles Be- und Entladen

Der Gefriertrockner wird manuell mit Hilfe von Rahmen oder Schalen beladen. Die Schalen kommen bei der sog. Bulk-Trocknung zum Einsatz.

Rein manuelles Handling kommt heute nur im Pilotmaßstab oder bei Sonderanwendungen zum Tragen. Teilweise im Bereich der tiermedizinischen Herstellung.



Innovative Be- und Entladesysteme LyoShuttle

Eine Ergänzung zum bestehenden Produktspektrum der Firma Martin Christ sind die neuen, automatischen Be- und Entladesysteme LyoShuttle. Diese zum Patent angemeldete innovative Lösung wird in zwei Varianten angeboten, die sich im Wesentlichen in der eingesetzten Antriebstechnik unterscheiden.

Die LyoShuttle-Systeme von Martin Christ haben überzeugende Vorteile, die Produktqualität und Produktionssicherheit gewährleisten:

Keine beweglichen Teile über den Vials

Bei vielen der bekannten Systeme bewegt sich ein Entladebalken oberhalb der mit Produkt gefüllten Vials. Unter GMP-Gesichtspunkten soll eine Bewegung oberhalb von Vials vermieden werden. Beim LyoShuttle von Martin Christ wird zum Entladen der Vials das Stellflächenpaket um einige Zentimeter angehoben. Der LyoShuttle fährt den Entladebalken unterhalb der Stellflächen in eine Parkposition hinter dem Stellflächenpaket. Die zu entladene Stellfläche kann dann auf die Entladehöhe (constant loading level) bewegt werden. Zu keinem Zeitpunkt wird beim LyoShuttle ein Bauteil über die Vials, die mit Produkt gefüllt sind, bewegt – auch nicht nach dem Stoppen. Fazit: Wir bewegen uns ausschließlich vor, hinter und unter den Vials.

Kein zusätzlicher Platzbedarf über den Vials

Bei den bekannten Push/Pull-Systemen ist für das Entladen des Gefriertrockners mit einem Entladebalken zusätzlich bis zu 50mm Platz oberhalb der verschlossenen Vials notwendig – und das je Stellfläche. Dadurch muss der Gefriertrockner 0,5 bis 1 Meter höher gebaut werden und ist somit in der Produktion deutlich teurer. Der Entladebalken des LyoShuttle-Systems kann sich auch unterhalb von mit Vials beladenen Stellflächen bewegen. Es wird kein zusätzlicher Raum oberhalb der Vials benötigt, so dass der Gefriertrockner niedriger ausgeführt werden kann.

Variabler Stellflächenabstand

Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Systemen: der Abstand der Stellflächen beim Entladen kann auf die Höhe der Vials angepasst werden. Durch einen geringen Abstand ist es zum Beispiel möglich, „hängende“ Vials nach dem Verschließen gezielt im hexagonalen Verbund zu fixieren. Glasbruch kann so vermieden werden.

Von den Stellflächen unabhängige Seitenführungen

Bei bekannten Systemen am Markt sind die Führungen zur seitlichen Begrenzung des Vial-Verbunds mit einem fixen Abstand zu den Stellflächen verbunden. Je nach Durchmesser und Toleranz der verwendeten Vials ergibt sich eine vom optimalen Hexagonal-Verbund abweichende Anordnung der Vials. Es kann zum Verkeilen von Vials auf der Stellfläche und sogar zu Glasbruch kommen. Beim LyoShuttle-System können die Abstände der Seitenführungen rezeptgesteuert auf bestimmte Abmessungen der Vials angepasst werden.

Kompakte, leicht zu reinigende und isolatorgerechte Bauform

Beim Design des LyoShuttle-Systems wurden konsequent alle GMP-Aspekte berücksichtigt. Insbesondere wurde auf eine kompakte Bauform zur Verwendung in Isolatoren bzw. LAF-Units bei guter Zugänglichkeit und exzellenter Reinigungsfähigkeit Wert gelegt.

Eine Frage des Antriebs

Die zwei Varianten des innovativen LyoShuttle-Systems unterscheiden sich in der eingesetzten Antriebstechnik. Grundsätzlich sind die beweglichen Elemente des LyoShuttle nicht mit dem Gesamtsystem verbunden und können unabhängig von der Position der Stellflächen bewegt werden.

Daraus ergeben sich erhebliche Vorteile gegenüber anderen am Markt erhältlichen Push/Pull- oder Push/Push-Systemen.

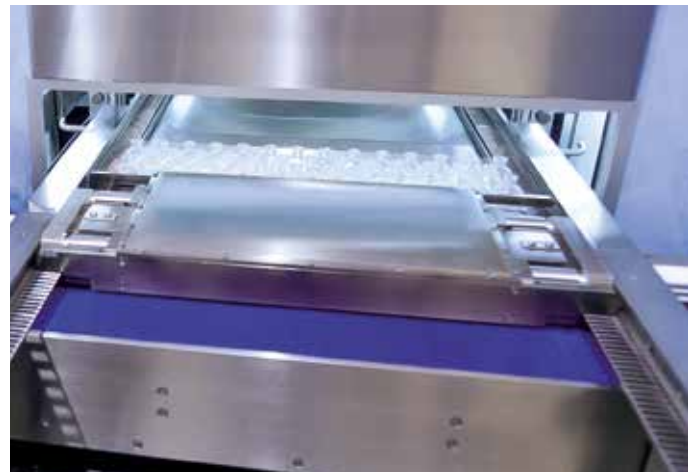
Und das bei deutlich kleinerem Bauraum. Das Martin Christ LyoShuttle-System bietet somit im Vergleich zu Fremdsystemen erhebliche Vorteile. Einzelne Funktionen, wie z.B. die verstellbaren Seitenführungen, sind optional und können je nach Anforderungen ausgeführt werden.

LyoShuttle drive

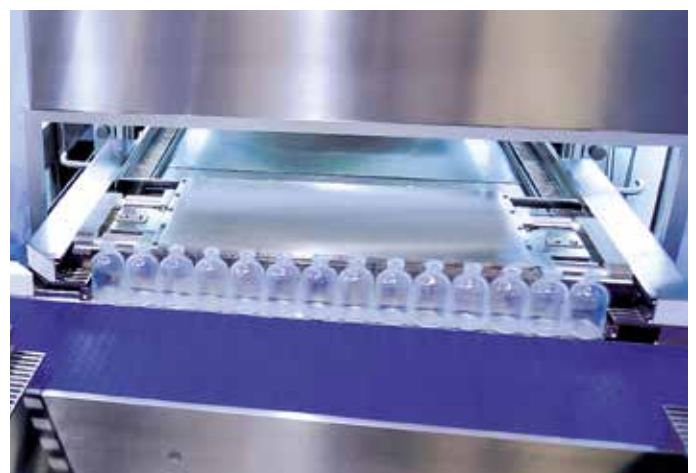
Bei der Variante **LyoShuttle drive** wird die Beladung über einen Beladeroboter gesteuert, der sich mittels Zahnriemen horizontal bewegen kann. Alle eingesetzten Bauteile sind nach cGMP-Gesichtspunkten ausgewählt.

Der Beladeroboter bewegt sich auf einem Schienenpaar, das auf dem constant loading level seitlich neben dem Stellflächensatz fest montiert ist. Der Antrieb erfolgt über Elektromotoren, die über Akkus mit Strom versorgt werden. Das Laden der Akkus erfolgt in der Parkposition des Beladeroboters. Die Kommunikation des Beladeroboters mit dem LyoShuttle-System wird über Funk realisiert.

Durch die flexible und raumsparende Ausführung kann der **LyoShuttle drive** insbesondere für kleinere und mittlere Produktionsgefrieretrockner verwendet werden.



Beladung – LyoShuttle drive



Entladung – LyoShuttle drive

LyoShuttle rapid

Beim **LyoShuttle rapid** erfolgt der Antrieb über zwei synchron arbeitende Linearmotoren, die mit einem Be- und Entladebalken gekoppelt werden.

Die aktiv angesteuerten Elemente (Spulen) der Linearantriebe sind seitlich neben den Stellflächen im Gefriertrockner und auf dem Beladetisch angeordnet. Die passiven Elemente (Permanentmagnete) der Linearmotoren sind in den beweglichen Läufern untergebracht. Die beiden Läufer sind durch einen Balken verbunden, mit dem das Vialpaket in und aus dem Gefriertrockner bewegt werden kann. Die Regelung erfolgt über zwei hinter dem Gefriertrockner angeordneten Laser, die zur exakten Positionsbestimmung der beiden Läufer eingesetzt werden.

Die innovative, elektromagnetische Antriebstechnik ist nahezu reibungsfrei. Mechanisch bewegliche Bauteile sind auf ein Minimum reduziert, so dass das gesamte System äußerst wartungsfreundlich ist. Der Beladeschlitten kann bei Bedarf auch im Gefriertrockner gereinigt und sterilisiert werden.

Durch die robuste Ausführung können auch große Kräfte übertragen werden. Das System **LyoShuttle rapid** ist bestens für mittlere und große Gefriertrockner für pharmazeutische Anwendungen geeignet.



Beladung – LyoShuttle rapid



Entladung – LyoShuttle rapid

Isolatortechnologie für höchste aseptische Anforderungen

Barriertechnologie Isolator

Bei der Verwendung eines Isolators für den Gefriertrocknungsprozess geht es in erster Linie um ein Höchstmaß an Produktschutz und Personenschutz. Dies wird durch eine negative bzw. positive Druckkaskade über die Isolatorlänge je nach Anforderung realisiert.

Bei einer Produktionslinie innerhalb des Isolators ist der Gefriertrockner mit einem automatischen Be- und Entladesystem in den Produktionsablauf eingebunden und gasdicht mit dem Isolator verbunden.

Barriertechnologie RABS-Systeme

Eine weitere Barriertechnologie sind sog. RABS-Systeme (RABS = Restricted Area Barrier-System).

Sie sind ähnlich wie die Isolatoren mit einer festen Maschinenverkleidung, versiegelten Sicherheitstüren und Handschuheingriffen ausgestattet. Es sind verschiedene Sicherheitsausführungen und Lüftungsprinzipien erhältlich.

Ein Martin Christ Produktionsgefriertrockner für aseptische Fertigung kann mit beiden Systemen kombiniert werden. Wir arbeiten traditionell eng mit den entsprechenden Herstellern zusammen.



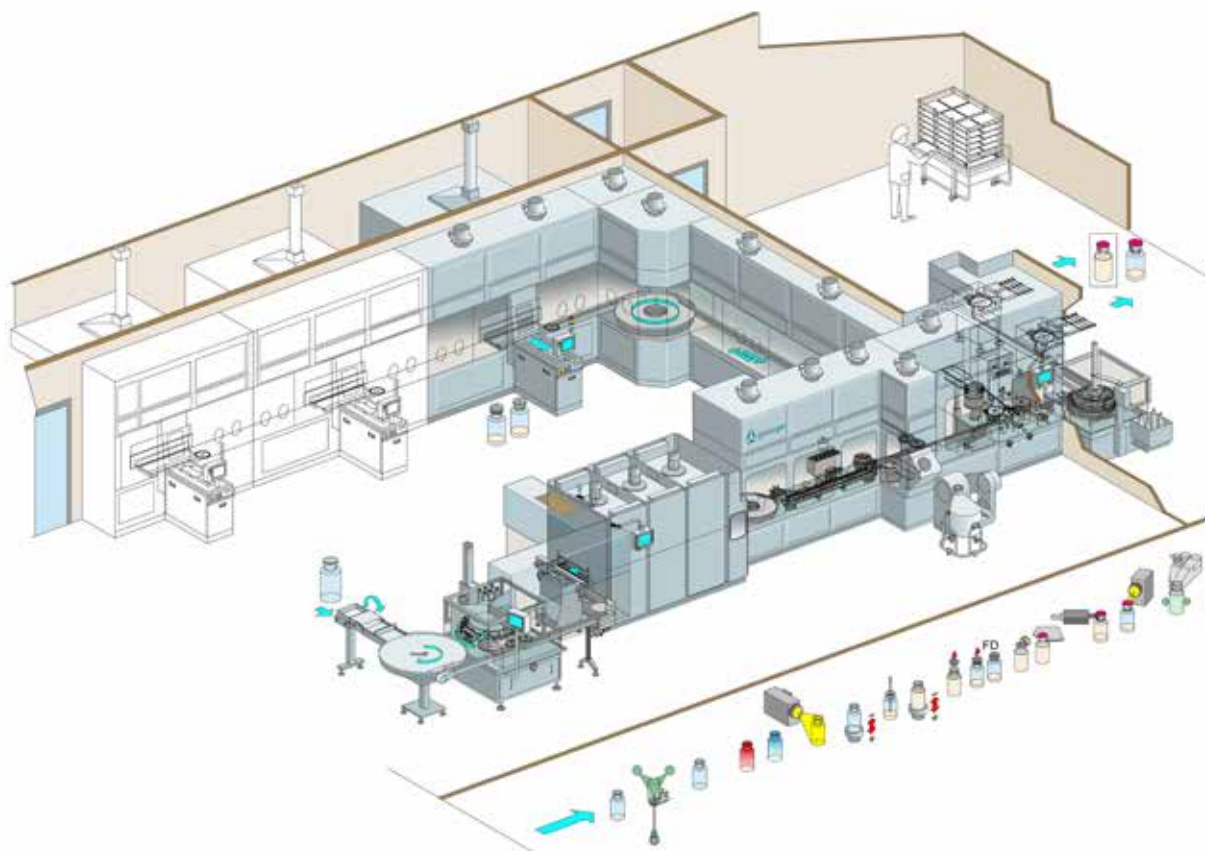
Systemintegration

Die pharmazeutische Gefriertrocknung unter Sterilbedingungen ist immer nur ein Teilschritt in der Kette der unit operations „Herstellung der Wirkstofflösung – Abfüllung in Vials – Transport von und zum Gefriertrockner mit automatischer Be-/Entladung – Capping“.

Spezielle Produkt-/Prozessanforderungen sowie vorhandene Gegebenheiten führen zur Auswahl der optimalen Einzelmaschinen, die oft nicht von einem einzigen Lieferanten bereitgestellt werden können. Hier greift unser Best Partner Konzept, mit dem wir sowohl im direkten Umfeld der Be- und Entladung als auch in der Zusammenarbeit mit Fill/Finish-Spezialisten einen Mehrwert für unseren Kunden generieren.

Beispiele sind die Einbindung von conveyor-push-pull CPP-Systemen unter Isolator oder der Einsatz von Reinraumrobotern zur vollautomatischen Be-/Entladung ohne Operator in unmittelbarer Nähe des Wirkstoffs.

Darüber hinaus ist uns die Umsetzung von in Konsortien durchgeführten Projekten bestens vertraut. Wir arbeiten ebenfalls im Rahmen von Turn-Key-Projekten mit Generalunternehmern zusammen.



Sterilabfüllung und Gefriertrocknung von pharmazeutischen Produkten (Prozesskette, die Gefriertrockner sind rückwärtig zu sehen)

Bildquelle als Beispiel: Fa. Groninger GmbH, Crailsheim

Speziallösungen sind unser Standard

Christ bietet als führender Hersteller die Erfahrung, die Flexibilität und die Kompetenz, um sowohl marktübliche Optionen als auch kundenspezifische Sonderlösungen jeder Größenordnung zu realisieren. Dazu einige Beispiele:

- Alternative Kältesysteme, z. B. mit Schraubenverdichtern, LN₂-Kühlung über Wärmetauscher oder direkt für Eiskondensator
- Anlagenausführung für Trocknung von lösemittelhaltigen Substanzen
- Integrierte Systeme für toxische Produkte
- Umfangreiche PAT-Tools inklusive drahtloser Produkttemperaturmessung WTMplus
- Halb- und vollautomatische Beladekonzepte inklusive Einbindung in RABS- oder Isolator-Systeme
- Alternative Anordnung des Eiskondensators, z. B. seitlich
- Vakuumsystem mit Trockenläuferpumpen
- Variable Verstellung der Stellflächenabstände
- Alternative CIP-Konzepte
- Modifizierte Beladerahmen für Reinigung und Sterilisation direkt in der Trocknungskammer
- Komplett redundante Systeme inklusive Prozesssteuerung („hot PLC“)



Im Gefriertrockner durch CIP/SIP automatisch reinig- und sterilisierbare Rahmen



Modifikation eines Gefriertrockners für bulk API, um eine IR-Kamera zum Prozessmonitoring einsetzen zu können, zusätzlich variable Stellflächenabstände

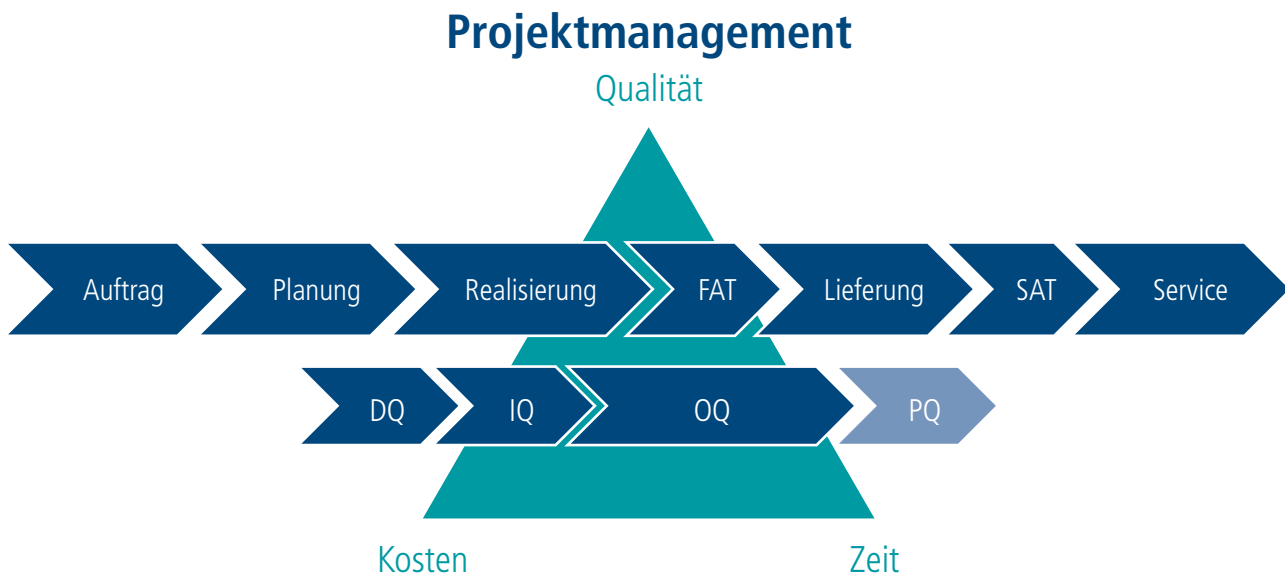
GMP-gerechte Dokumentation von Anfang an

Sie beschreiben Ihre Anforderungen an den Gefriertrockner und seine Ausstattung durch eine URS (User Requirement Specification). Schon in der Angebotsphase erläutern wir die mögliche Umsetzung dieser oft GMP-kritischen Anforderungen. Wir unterbreiten Vorschläge, die Ihre Herstellung unterstützten.

Nach der Erteilung des Auftrags werden die vereinbarten Leistungsmerkmale in Relation zur URS – ggf. in einer Traceability-Matrix – ausgearbeitet und dokumentiert.

Im Rahmen eines gemeinsam durchgeführten FAT (Factory Acceptance Test) werden abgestimmte Merkmale aus der IQ und OQ gemeinsam wiederholt und dokumentiert.

Nach Installation des Gefriertrockners in Ihrem Werk werden die beschriebenen Testschritte – wo erforderlich – wiederholt. Zum Schluss wird in einem gemeinsamen SAT (Site Acceptance Test) erneut bestätigt, dass der Gefriertrockner am Aufstellort seine Aufgabe erfüllen kann.



Im Rahmen einer DQ (Design Qualification) wird mit Hilfe o.g. Unterlagen, einem Layout, der P & ID und der Anschlussliste (list of utilities) dokumentiert, dass Sie und CHRIST ein gemeinsames Verständnis des Projektes haben.

Änderungen gegenüber einer freigegebenen DQ werden von uns im Change Management nachgehalten.

Nach Fertigstellung des Gefriertrockners unterziehen unsere Spezialisten das gesamte System – bereits vor dem FAT – einer vollständigen IQ (Installationsqualifizierung) sowie einer OQ (Funktionsqualifizierung).

Für die kundenseitige Durchführung einer PQ (Prozessvalidierung) stehen wir bei Bedarf mit unserem Fachpersonal unterstützend zur Verfügung.

Auch im weiteren Lebenszyklus kann Sie unser Service durch dokumentierte regelmässige Wartungen sowie Revalidierungen für eine dauerhaft erfolgreiche Produktion unterstützen.

Projektmanagement

Neben einer erstklassigen Anlagenqualität „Made in Germany“ ist für uns die professionelle Umsetzung Ihres Projektes selbstverständlich. Unsere international erfahrenen Projektmanager begleiten sie über die gesamte Projektdauer und darüber hinaus. Neben der Balance der Projektelemente Qualität, Kosten und Zeit ist unser oberstes Ziel Ihre Zufriedenheit.

Bereits in der Planungsphase steht Ihnen ein Projektmanager als Ansprechpartner zur Seite und unterstützt Sie bei Bedarf, um Ihre Anforderungen an Anlagendesign, Steuerungskonzepte und Qualifizierungsmaßnahmen zu definieren.

Der individuell an das Projekt abgestimmte Plan gliedert sich in mehrere Phasen. Der Projektfortschritt in den einzelnen Phasen wird von uns durch Meilensteine abgebildet und überwacht. Unsere prozessorientierte Struktur versetzt uns in die Lage, bei möglichen Zielkonflikten frühzeitig und wirksam gegenzusteuern.

Der verantwortliche Projektmanager begleitet Sie durchgängig, von der Design Qualifizierung (DQ) über die Umsetzung mit dem Änderungswesen, der Qualifizierung (IQ/OQ) bis hin zum Site Acceptance Test (SAT) am Aufstellungsort. Das gesamte Projektteam steht Ihnen bei der Projektrealisierung mit einem fundierten Erfahrungsschatz im Bereich der pharmazeutischen Gefriertrocknung und der vor- und nachgeschalteten Verfahrenstechnik zur Verfügung.

Wir freuen uns auf eine partnerschaftliche Zusammenarbeit!



Qualifizierter Support, ein Leben lang!

Sollte doch einmal eine Reparatur notwendig sein, sind wir kurzfristig bei Ihnen vor Ort. Wir sichern dies weltweit durch ein Netzwerk von im Großanlagenbau und -service erfahrenen Ingenieuren und Technikern – gemeinsam mit kompetenten Partnern, die regelmäßig bei uns im Werk trainiert werden.

Wir prüfen Ihren Produktionstrockner auf Vakuumdichtigkeit mit Hilfe von hochpräzisen Heliumdetektoren. Ebenso führen wir die Dichtheitsprüfung für Ihr Kältesystem gemäß gesetzlicher Verordnung durch. Alle unsere Service-Techniker verfügen über den erforderlichen Sachkundenachweis.

Wir führen für alle unsere Anlagen Wartungen nach anlagenspezifischen Protokollen durch und minimieren hierdurch ungeplante Stillstandszeiten. Wir unterstützen Sie durch Terminverfolgung und erinnern bei Fälligkeit Ihres Wartungsdienstvertrages. Wir kalibrieren Ihre Anlagen und Geräte gemäß GMP-Anforderungen mit zertifizierten Messgeräten und bestätigen Ihnen die Konformität. Unser hochmodernes, automatisiertes Hochregallager ermöglicht eine effiziente Bereitstellung aller verfügbaren Ersatz- und Verschleissteile, selbstverständlich verwenden wir nur Erstausrüster-Qualität.

Auf Wunsch liefern wir per Express- oder Direkt-Service.



Wir vermitteln Applikations-Know-How

Wir bieten Gesamtlösungen.

Dazu gehört auch die Durchführung von Probetrocknungen und Prozess-Optimierungen mit Kundenprodukten. Wir testen ebenfalls neue am Markt erhältliche Detaillösungen, z. B. im Bereich Packmittel oder PAT.

In unserem hauseigenen Versuchslabor sind Geräte unterschiedlicher Leistungsfähigkeit und Ausstattung vorhanden.

Bei Bedarf binden wir qualifizierte Spezialisten der relevanten Fachrichtungen, z. B. Pharmazie oder Biotechnologie ein.

Die Veranstaltung von wissenschaftlichen Seminaren hat bei Christ Tradition. Dazu laden wir externe Referenten unterschiedlichster Spezialisierung ein, die den Teilnehmern den aktuellen Stand von Forschung und Technik vermitteln können.

Auf Wunsch führen wir Inhouse-Seminare bei Ihnen durch. Fordern Sie uns!



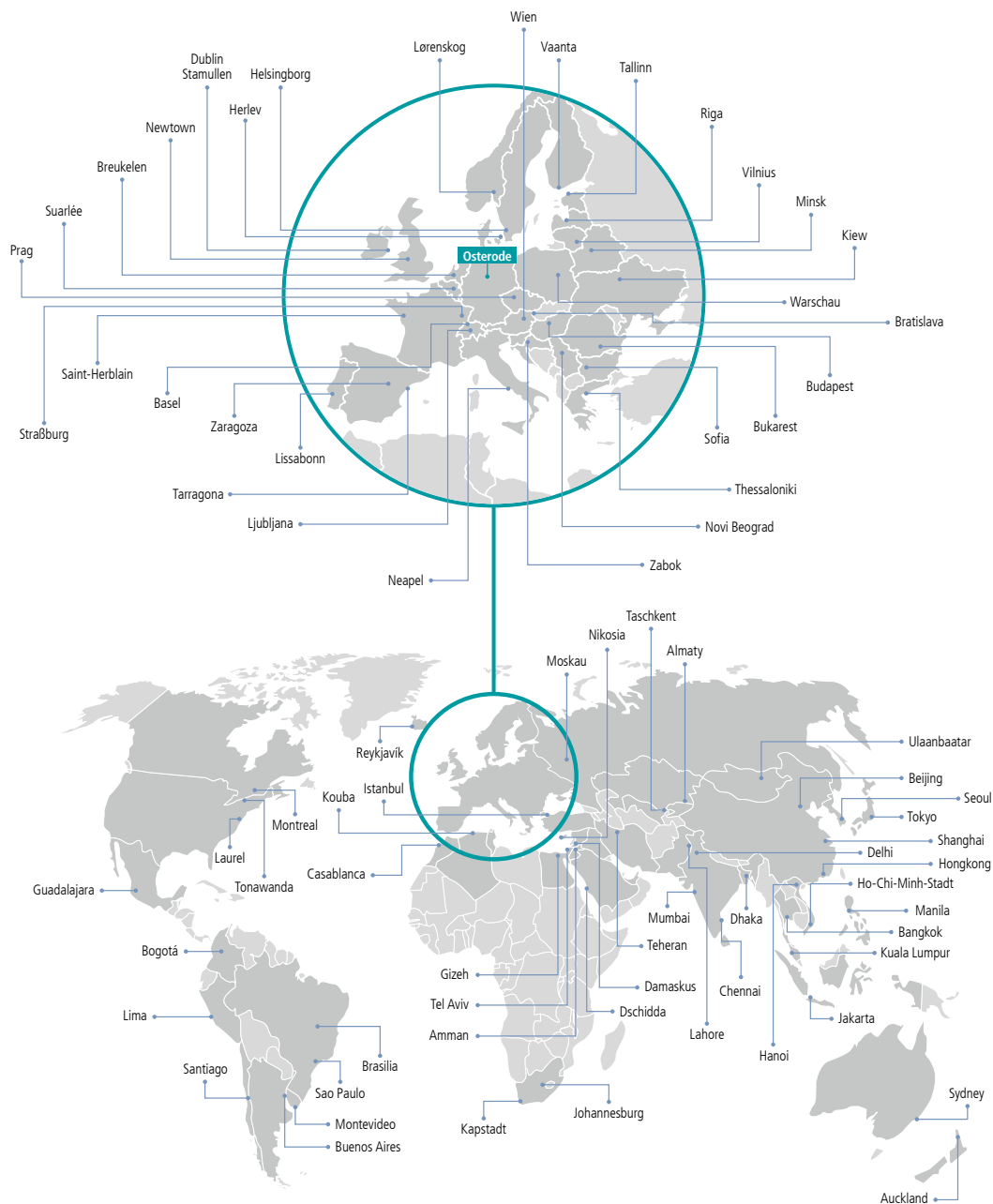
Laborantin bei der Probenentnahme während des laufenden GT-Prozesses



Bedienertraing im Applikationslabor

Globaler Service für lokale Produktionssicherheit

Unsere Anlagen werden erfolgreich in über 70 Ländern weltweit betrieben. Ein internationales Netzwerk von Partnern steht für Service und Qualifizierungsarbeiten zur Verfügung. Ebenfalls können unsere Spezialisten per Remote oder persönlich vor Ort schnell und weltweit tätig werden.



Ausgewählte Standorte unserer Vertretungen.

Eine Übersicht aller Vertretungen mit detaillierten Kontaktinformationen finden Sie unter www.martinchrist.de

Unser Produktspektrum

Mit einem einzigartigen, breit abgestuften Geräte- und Zubehörprogramm liefern wir Gefriertrocknungsanlagen und Vakuum-Konzentratoren für jeden Anwendungsfall. Fordern Sie uns!



- 1 Gefriertrocknungsanlagen für die industrielle Produktion mit Eiskondensatorkapazitäten von 20 bis 500 kg, individuelle Anlagenprojektierung inkl. Be- und Entladesystem (Bild zeigt Revisionstür).
- 2 Pilot-Gefriertrocknungsanlagen für die Prozessentwicklung bzw. -optimierung mit Eiskondensatorkapazitäten von 4 bis 16 kg.
- 3 Gefriertrocknungsanlagen für Routineanwendungen, Forschung und Entwicklung mit Eiskondensatorkapazitäten von 2 bis 24 kg.
- 4 Rotations-Vakuum-Konzentratoren für Routineanwendungen bis zur Eindampfung im High-End-Bereich der Pharmaforschung.



Martin Christ
Gefriertrocknungsanlagen GmbH

An der Unteren Söse 50
37520 Osterode am Harz

Tel. +49 (0) 55 22 50 07-0
Fax +49 (0) 55 22 50 07-12

info@martinchrist.de
www.martinchrist.de