

Das Kundenmagazin von Harro Höfliger

Ausgabe 10 | Juli 2020

2020



Zurück in die Zukunft

Seit 1988 produziert AstraZeneca eines seiner onkologischen Medikamente auf Maschinen von Harro Höfliger – und verbesserte die Spritze immer wieder. Nun geht eine neue, hochmoderne Linie an den Start.





Die Mischung macht's

Das Team der Pharma Services entwickelte erstmals Pulver für einen kapselbasierten Inhalator.

Seite 20

2020

2008

2018

1998

1988

Zurück in die Zukunft

Seit 1988 produziert AstraZeneca eines seiner onkologischen Medikamente auf Maschinen von Harro Höfliger – und verbesserte die Spritze immer wieder. Nun geht eine neue, hochmoderne Linie an den Start. INHALT



5 "Der Trend geht zu kleinen Chargen"

General Manager Roberto Zürcher und Sales Manager Jan Paetzold erzählen, wie die Zukunft des Schweizer Pharma- und Medizinmarkts aussieht.

6 Medizin nach Maß

Personalisierte Therapien könnten die pharmazeutische Industrie revolutionieren. Mit strategischen Partnerschaften treibt Harro Höfliger die Entwicklung technologisch voran.

9 Laminiert, gefaltet, verkapselt

Die innovative Accordion Pill® von Intec Pharma Ltd. sorgt für eine kontrollierte und kontinuierliche Wirkstoffabgabe.

12 Doppelt gut

Mölnlycke verpackt und produziert hautschonende medizinische Pflaster zweistöckig.

14 Zurück in die Zukunft

Seit über drei Jahrzehnten gehören ein erfolgreiches onkologisches Medikament von AstraZeneca und Maschinen von Harro Höfliger zusammen.

18 Mikronadeln gegen den Schmerz

Bei der hochpräzisen Beschichtung von Titan-Mikronadeln verlässt sich Zosano Pharma auf das Know-how von Harro Höfliger.

20 Die Mischung macht's

Zwei Wirkstoffe in einem Inhalator unterzubringen, erfordert das perfekte Zusammenspiel von Formulierung, Abfülltechnologie und Device.

22 Freie Fahrt für Linie 13

Eine Maschine muss laufen! Die präventive Wartung durch Techniker von Harro Höfliger vermeidet bei Roche Diagnostics ungeplante Stillstände.

24 Ein Schubs in die richtige Richtung

Bei der Umstellung von manueller Dosierung auf einen semiautomatischen Abfüllprozess von Trockenpulver holte sich PurelMS Unterstützung vom Spezialisten.

4 Neues von Harro Höfliger

Impressum HARRO, das Magazin für Kunden, Interessenten und Freunde. Herausgeber: Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH; Verleger: Thomas Weller, CEO; Gesamtverantwortung: Andreas Streicher; Redaktionsplanung & -koordination: Denise Bernunzo; Redaktionsteam: Rosemarie Christ, Markus von Mallinckrodt, Jan Türk, Michael Waghubinger; Die Magaziniker GmbH Stuttgart: Tina Hofmann, Rebekka Schramke, Monika Unkelbach, Christoph Kalscheuer; Redaktionelle Mitarbeit: Dr. Karlheinz Seyfang; Konzeption und Realisierung: Die Magaziniker GmbH, Stuttgart; Übersetzung: Gabriele Rosenland; Lionbridge; Reproduktion: raff digital gmbh, Riederich; Druck: Druckhaus Götz GmbH Ludwigsburg; Redaktionsanschrift: Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, Helmholtzstraße 4, 71573 Allmersbach im Tal, harro.magazine@hoefliger.de;
Auflage: 2.200 (500 in Deutsch, 1.700 in Englisch); Abbildungen: Titelbild: Helmar Lünig; Umschlagklappe: Illustration Bernd Schifferdecker, Adobe Stock/LIGHTFIELD STUDIOS; Seite 2/3: Intec Pharma Ltd., Shutterstock/Tatiana Barinova, Zosano Pharma, PurelMS, Janine Kyofsky; Rückseite: Freepik/www.freepik.com/free-photos-vectors/mockup



iebe Leserinnen und Leser,
sehr geehrte Geschäftsfreunde,
Corona hat die Welt in eine tiefe Krise gestürzt. Doch
schnell ergriffen eine Vielzahl von Unternehmen die
Initiative: Rund um die Welt wird an Medikamenten und Impfstoffen geforscht. Auch jenseits von Covid-19 steht die Zeit
nicht still. International arbeiten Experten weiter mit Hochdruck
an innovativen Arzneien und Technologien, die Menschen gesund halten, sie heilen – oder ihnen das Leben erleichtern.

Gemeinsam mit unseren Kunden verfolgen wir zukunftsweisende Trends und unterstützen mit unseren Technologien die Entwicklung neuer Darreichungsformen. Ein Beispiel ist die Accordion Pill® von Intec Pharma: Ein gefalteter, mehrlagiger Polymerfilm in einer Hartkapsel gibt den Wirkstoff kontrolliert ab. Für das Biopharmazieunternehmen Zosano Pharma konzipierten wir eine vollautomatische Linie zur hochpräzisen Beschichtung von Titan-Mikronadeln. Sie bilden das Herzstück eines Pflasters, das Migränepatienten künftig schnellere Linderung verschaffen soll. Darüber hinaus haben wir einen großen Schritt im Bereich der zukunftsweisenden Impftechnologie mittels Mikronadeln gemacht. Die langjährige Entwicklungsarbeit mit Vaxxas geht in die nächste Stufe über: den Bau einer Pilotlinie für das neue Microneedle Device mit Unterstützung von Organisationen wie der Gates Stiftung, PATH und der WHO.

Ein Thema, das die Pharmazie revolutionieren könnte, ist die personalisierte Medizin. Auch in diesem Bereich bauen wir unser Netzwerk aus spezialisierten Partnerunternehmen weiter aus und treiben die Umsetzung dieses Trends mit voran. Seit Kurzem besteht zum Beispiel eine strategische Partnerschaft mit DiHeSys Digital Health Systems – gemeinsam entwickeln wir Lösungen für den 2D- und 3D-Druck, um eine personalisierte Herstellung von Arzneimitteln zu ermöglichen.

"Gemeinsam sind wir stark" ist nicht erst seit Corona unsere Devise. Wir leben sie schon seit Jahrzehnten mit stabilen, vertrauensvollen Partnerschaften. Bereits 1988 erhielt Harro Höfliger den ersten Auftrag für die aseptische Montage von Spritzen für ein weltweit führendes Onkologie-Medikament von AstraZeneca. Die Zusammenarbeit dauert bis heute an.

Die Zukunft hält viele Herausforderungen für uns bereit. Lassen Sie uns diese gemeinsam meistern.

Bleiben Sie gesund, Ihr

Thomas Weller

CEO bei Harro Höfliger

ARRO Ausgabe 10 HARRO Ausgabe 10

Medical Device Assembly bei Experic

as US-amerikanische Unternehmen Experic unterstützt Pharmaunternehmen rund um klinische Studien, etwa bei der Produktion, dem Befüllen und Etikettieren von klinischen Prüfmustern sowie globalen Logistikprozessen. Ab sofort ermöglicht das Technologieport-



folio von Experic auch die Montage von medizinischen und pharmazeutischen Devices

Seit Mai 2020 ist eine Assembly Lab von Harro Höfliger bei Experic im Einsatz. Die semiautomatische Montagemaschine kann flexibel auf die Konfektionierung von verschiedenen Devices angepasst werden, darunter Autoinjektoren, Pens und Patch-Injektoren. Zudem ist die Chargengröße individuell bestimmbar - ein klarer Vorteil für die frühen Phasen klinischer Studien, in welchen Kleinserien benötigt werden. Bereits seit der Unternehmensgründung im Juli 2019 decken modernste Dosiermaschinen aus Allmersbach im Tal den Bereich der Kapselbefüllung und Mikrodosierung ab. Für Harro Höfliger ist die enge Kooperation mit Experic eine



Die Assembly Lab erweitert Experics Technologie-Portfolio

Erweiterung des Serviceversprechens, Kunden von der ersten Produktidee bis zur Markteinführung und darüber hinaus zu unterstützen.

Eco-Design Award 2020

Der wiederverwendbare Respimat® Inhalator von Boehringer Ingelheim hat den Eco-Design Award der Pharmapack 2020 in Paris gewonnen. Damit zeichnete die Jury die wiederverwendbare Variante des etablierten Inhalationsgerätes Respimat® für ihre Umweltverträglichkeit aus. Da nun ein mehrfaches Befüllen mit einer Wirkstoffpatrone möglich ist, könnten laut Unternehmensangaben bis zum Jahr 2025 rund 776 Tonnen Kunststoff eingespart und der CO_o-Fußabdruck deutlich verringert werden.

Die Geschichte des Respimat® ist eng mit Harro Höfliger verknüpft. SchonimJahr1997 begannen erste Projektstudien. In den folgenden Jahren lieferte der Maschinenbauer Technologie für die Vormontage, Sprühstrahl- und Funktionskontrolle sowie die Endmontage des Inhalators und der Wirkstoffpatrone. Die Entwicklung der Produktionsanlagen für den wiederverwendbaren Inhalator und dessen neuer Patrone erfolgte ebenfalls in enger Zusammenarbeit von Boehringer Ingelheim und Harro Höfliger.

Eco-Design Award
Respimat® re-usable inhaler
Boehringer Ingelheim
Supported By
adelphe HPRC

Die wiederverwendbare Variante des Respimat® hat den Eco-Design Award

Messen und Events

Bleiben Sie auf dem Laufenden: Eine aktuelle Übersicht der Messen und Konferenzen, auf denen wir vertreten sind, finden Sie online unter

www.hoefliger.com/ newsroom/events



Helmar Lünig, Experic, Boehringer Ingelheim microParts GmbH, Adobe Stock/E



"Der Trend geht zu kleinen Chargen"

General Manager Roberto Zürcher und Sales Manager Jan Paetzold erzählen, wie die Zukunft des Schweizer Pharma- und Medizinmarkts aussieht.

Wann wurde der Standort in der Nähe von Basel gegründet?

Zürcher: Die Uhlmann Höfliger Schweiz GmbH gibt es seit 2005. Es war die erste Vertriebs- und Servicegesellschaft, die Harro Höfliger gemeinsam mit Uhlmann gründete. Sie war somit ein wichtiger Vorreiter für die Excellence United Allianz, die sechs Jahre später ins Leben gerufen wurde. Wir fingen damals zu zweit an, später kam ein Servicetechniker dazu. Inzwischen arbeiten sieben Kollegen am Standort.

Was zeichnet den Pharmamarkt in der Schweiz aus?

Paetzold: Die Pharmabranche hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt. Anbieter haben ihre Massenproduktionen von verhältnismäßig einfach zu produzierenden Produkten in andere Länder verlagert. In der Schweiz liegt der Fokus vermehrt auf "Small Volume &

High Value Produkten". Das heißt, komplexe Pulverfülltechnologien, kleine Chargen und Entwicklungsprojekte von hochkomplexen Produkten wie Pens, Autoinjektoren oder Wearable Pumps sind unser Alltagsgeschäft. Mit unseren Consulting-, Device- und Pharma Services unterstützen wir Start-ups und kleine Firmen dabei, schnell Know-how aufzubauen, um Devices zu entwickeln. Wir helfen aber auch großen Unternehmen, neue Produkte schnellstmöglich auf den Markt zu bringen.

Was bedeutet die Umstellung auf kleine Chargen für Harro Höfliger?

Zürcher: Der Fokus auf kleine Chargen stellt neue Anforderungen an unsere Maschinen. Da ist nicht mehr wichtig, wie schnell eine Maschine laufen kann, sondern wie flexibel man sie für Chargengrößen von zehn bis 200 Stück umrüsten kann. Auch im Medizinbereich geht die

Entwicklung durch die personalisierte Medizin immer mehr zu Kleinchargen. Der Extremfall ist die Zell- und Gentherapie, bei der ein Medikament für nur eine Person hergestellt wird. Dazu wird dem Patienten Blut abgenommen und nach genetischer Veränderung bestimmter Zellen wieder injiziert. Hier handelt es sich auch um Einmaltherapien, welche Krankheiten komplett heilen und eine lebenslange Medikamenteneinnahme ersparen können. Die großen, in der Schweiz ansässigen Pharmaunternehmen arbeiten bereits intensiv an dieser neuen Therapieform.

Wo sehen Sie weiteres Wachstumspotenzial in der Medizintechnik?

Paetzold: Obwohl die Schweiz ein Land mit hohen Löhnen ist, gibt es im Medizinbereich noch viele Unternehmen, die Prozesse manuell abbilden, denn die Prozesse sind bei Implantaten oder Instrumenten für Operationen einfach sehr kompliziert. Mit neuen Technologien werden wir in Zukunft die Möglichkeit haben, auch Prozesse zu automatisieren, die bislang als nicht automatisierbar galten. Um ein Beispiel zu nennen, gibt es Kamerasysteme mit Deep Learning Software, welche uns heute erlauben, Dinge zu detektieren, die noch gestern als nicht erkennbar galten.



Für Roberto Zürcher (links) und Jan Paetzold liegt die Zukunft in der personalisierten Medizin.

HARRO Ausgabe 10 HARRO Ausgabe 10

Medizin nach Maß

"One size fits all" war gestern. Personalisierte Therapien könnten den Gesundheitsmarkt in vielen Bereichen revolutionieren. Durch technologische Innovationen treiben Harro Höfligers Experten die Entwicklungen mit voran, um Patienten eine

maßgeschneiderte Behandlung zu ermöglichen.

Dosis/mg

eder Mensch ist einzigartig – doch medizinische Behandlungen sind es oft nicht. Dabei sind Körpergewicht, Geschlecht und Genetik nur einige der Faktoren, die eine Therapie beeinflussen können. Ein Beispiel für den gängigen "One size fits all"- Ansatz: Medikamente in Tablettenform gibt es für gewöhnlich nur mit festen Wirkstoffdosierungen. Eine individuelle Einstellung ist damit nicht möglich; stattdessen behelfen sich viele Patienten mit ungenauen Dosierverfahren wie dem Halbieren oder Vierteln von Tabletten.

"Bei der Behandlung kommt es aber auf jedes Milligramm Wirkstoff an", erklärt Peter Brun, Pharmazeut und Team Leader im Bereich Pharma Services bei Harro Höfliger. "Eine personalisierte Medizin, bei der zum Beispiel die Wirkstoffmenge genau auf den Bedarf des einzelnen Menschen abgestimmt ist, würde darum in vielen Fällen den Behandlungserfolg steigern und Nebenwirkungen minimieren." Das Potenzial einer solchen Präzisionsmedizin für Patienten und Gesundheitssystem ist

immens; allein in Deutschland soll es durch Fehlmedikationen jedes Jahr zu zehntausenden Todesfällen kommen. Neben erhöhter Sicherheit und verbessertem Behandlungserfolg ermöglicht es personalisierte Medizin, verschiedene Medikamente in einer Verabreichungsform zu bündeln. Viele Menschen müssen beispielsweise über den Tag verteilt zahlreiche Kapseln oder Tabletten einnehmen. In Zukunft könnte es genügen, einmal täglich ein individuell abgestimmtes Kombinationsprodukt einzunehmen, was zu einer höheren Lebensqualität von Patienten beitragen kann.

Ein Markt mit Zukunft

HARRO Ausgabe 10

Gewicht

Alter

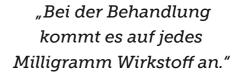
Thomas Weller, CEO bei Harro Höfliger, ist sich wegen dieser Vorteile sicher, dass die Bedeutung personalisierter Medizin in den kommenden Jahren zunehmen wird. "Einer unserer Grundsätze ist es, zukunftsorientiert zu denken. Deswegen verfolgen wir die Trends im Bereich der personalisierten Medizin sehr intensiv, möchten hier von Anfang an vorne mit dabei sein und die Entwicklungen technologisch vorantreiben. Dabei setzen

Entwicklungen technologisch vorantreiben. Dabei setzen wir unter anderem auf ein Netzwerk aus spezialisierten Partnerunternehmen. Beispielsweise bietet unser US-amerikanischer Partner Experic die Möglichkeit, Produktmuster in kleinen Chargen herzustellen. Das ist während der Entwicklung personalisierter Arzneimittel ein großer Vorteil."

Innovative Lösungen

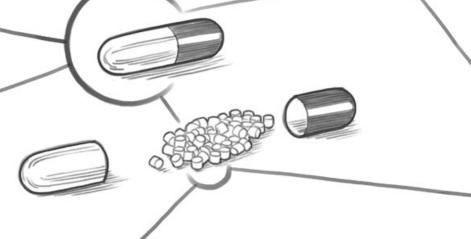
Auch das auf medizinische und pharmazeutische Devices spezialisierte Unternehmen DS Technology ist Teil von Harro Höfligers Netzwerk im Bereich der personalisierten Medizin. Peter Brun berichtet von der Zusammenarbeit: "Wir liefern die gesamte Maschinentechnologie für die Produktion des von DS Technology vertriebenen XStraw®. Dabei handelt es sich um ein Device, mit dem der Wirkstoff durch einen Strohhalm aufgenommen wird – ideal für Kinder oder Patienten mit Schluckbeschwerden. Mit unseren Maschinen kann die exakt benötigte Dosis eines Medikaments in den XStraw® eingefüllt werden, indem Mikrotabletten oder Pellets mit eingebettetem Wirkstoff einzeln dosiert werden. Eine Kombination verschiedener Medikamente lässt sich so ebenfalls umsetzen."

Auch im Kapselbereich ist die Personalisierung mit Mikrotabletten vielversprechend. "Die genaue Dosierung verschiedenster Füllmedien in Kapseln gehört zu unseren Spezialgebieten", sagt Marco Laackmann, Director Inhalation Technology bei Harro Höfliger. "Unsere Technologie ermöglicht eine stückgenaue Dosierung von Mikrotabletten in Hartkapseln. So können wir nicht nur eine exakte Abstimmung des Wirkstoffs in kleinen, auf den Patienten abgestimmten Schritten realisieren – durch unterschiedliche Dosierstationen ist es außerdem möglich, eine beliebig hohe Anzahl verschiedener Medikamente mit nur einer Kapsel zu verabreichen."



Peter Brun, Pharmazeut und Team Leader im Bereich Pharma Services bei Harro Höfliger





Gedruckte Arzneimittel

DiHeSys (Digital Health Systems) mit Sitz in Ulm verfolgt ebenfalls die Vision einer genau auf den einzelnen Patienten abgestimmten Behandlung. Statt Dosiertechnik steht hier aber das Drucken von Medikamenten im Mittelpunkt. "Mithilfe von 2D-Druck stellen wir personalisierte Dünnfilme her, wobei wir den Wirkstoff oder die Wirkstoffe in exakter Menge auf ein Trägermaterial auftragen", erklärt Dr. Markus Dachtler, CEO bei DiHeSys. "Für den individualisierten Druck von Tabletten – auch mit mehreren Schichten für verschiedene Wirkstoffe – setzen wir dagegen auf GMP-gerechte 3D-Drucker."

Als Partner für den Bau dieser Pharmadrucker wählte DiHeSys Harro Höfliger: "Durch die Zusammenarbeit erhalten unsere Kunden Drucker, Kartuschen und die digitale Infrastruktur für eine optimierte Behandlung aus einer Hand. Unter Berücksichtigung persönlicher Daten eines Patienten, beispielsweise zu Gewicht, Größe und Lebensgewohnheiten, könnte so in Zukunft personalisierte Medizin vom Arzt verschrieben und in der Apotheke direkt hergestellt werden."

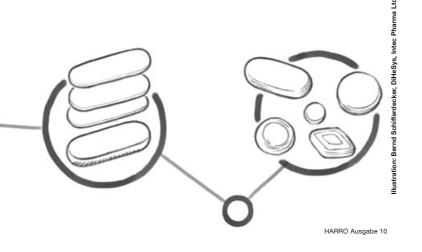
Individuell aus Tradition

Thomas Weller ist sich sicher, dass Harro Höfliger mit seinem starken Netzwerk, innovativen Engineering und der Unternehmensphilosophie gut für die weiteren Entwicklungen im Bereich der personalisierten Medizin gerüstet ist. "Einer unserer großen Vorteile ist eine breite Basis an Kerntechnologien, beispielsweise für Dosier-, Montage- und bahnverarbeitende Prozesse, die wir kombinieren und auf das individuelle Produkt zuschneiden. Es hat bei Harro Höfliger also Tradition, dass individuelle Bedürfnisse im Mittelpunkt stehen – und damit haben wir in meinen Augen die besten Bedingungen, um die Erfolgsgeschichte der individualisierten, personalisierten Medizin mitzuschreiben."

"Durch die
Zusammenarbeit
erhalten unsere Kunden
Drucker, Kartuschen
und die digitale
Infrastruktur für
eine optimierte
Behandlung aus
einer Hand."



Dr. Markus Dachtler, CEO bei DiHeSys





Laminiert, gefaltet, verkapselt

Von wegen Kapseln können nur mit Pulver, Pellets, Mikrotabletten oder Liquida befüllt werden! Die Accordion Pill® von Intec Pharma Ltd. besteht aus einer Hartkapsel, die einen gefalteten, mehrlagigen Polymerfilm mit eingebettetem Arzneistoff enthält. Sie ermöglicht im Vergleich zu herkömmlichen peroralen Formen eine längere Verweildauer im Magen und eine kontrollierte Wirkstoffabgabe. Die Technologie zur Herstellung des innovativen Produkts wurde in enger Zu-

sammenarbeit mit Harro Höfliger entwickelt.

s ist ein Problem, das Millionen von Patienten auf der ganzen Welt betrifft: Nach der Verabreichung von Medikamenten steigt der Wirkstoffspiegel im Blut an, erreicht einen Höhepunkt und flaut anschließend ab. Um sicherzustellen, dass die Menge des Wirkstoffs im Körper immer im gewünschten Konzentrationsbereich liegt, ist eine Einnahme in regelmäßigen Abständen erforderlich. Für viele Patienten stellt dies aber eine enorme Herausforderung bei der Bewältigung des Alltags und eine Ein-

schränkung der Lebensqualität dar. Häufig liegt der optimale Wirkstoffspiegel durch die Schwankung nur in einem begrenzten Zeitfenster vor. Das israelische Unternehmen Intec Pharma hat sich dieser Probleme mit der Entwicklung der Accordion Pill®-Plattform angenommen.

Die Accordion Pill® sieht aus wie eine normale Kapsel, doch ihr Inneres enthält ein kleines, gefaltetes GRDF, kurz für "gastro retentive dosage form", das aus mehreren Schichten biologisch abbaubarer Polymerfilme und dem Wirk-

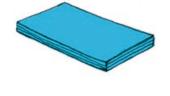
HARRO Ausgabe 10

BEST PRACTICE

BEST PRACTICE

Die Accordion Pill®

Die Accordion Pill® ist eine Plattform zur Wirkstoffabgabe auf der Basis gefalteter, mehrlagiger Polymerfilme. Sie ermöglicht eine Verbesserung der Freisetzungskinetik von Wirkstoffen mit einem engen Absorptionsfenster oder schlechter Löslichkeit. Darüber hinaus sind Kombinationspräparate möglich. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Accordion Pill® wurde in mehr als 30 klinischen Studien mit Zehntausenden von Verabreichungen getestet.







"Es war ein langer Weg bis zur heutigen, komplett automatisierten Produktion."



Ronny Reinberg, Vice President Technology Affairs bei Intec Pharma

stoff besteht. Namensgebend für die Accordion Pill® ist die charakteristische Faltung des GRDF, welche an das Musikinstrument erinnert. Wird eine Accordion Pill® geschluckt, dann löst sich die Kapsel im Magen auf, das GRDF entfaltet sich und gibt den Wirkstoff über einen Zeitraum von acht bis zwölf Stunden kontinuierlich ab – und dies auch bei Substanzen, deren Wirkdauer bei üblicher oraler Einnahme nur zwei bis drei Stunden beträgt. So innovativ diese

Darreichungsform ist, so komplex ist auch die Herstellung. "Für das GRDF müssen je nach Anwendungsform zunächst verschiedene Bahnmaterialien laminiert und verschweißt werden. Danach folgt das Ausstanzen und Falten des Laminats, bevor es verkapselt wird", erklärt Ronny Reinberg, Vice President Technology Affairs bei Intec Pharma.

Von manuellen Stationen zur Hochleistungslinie

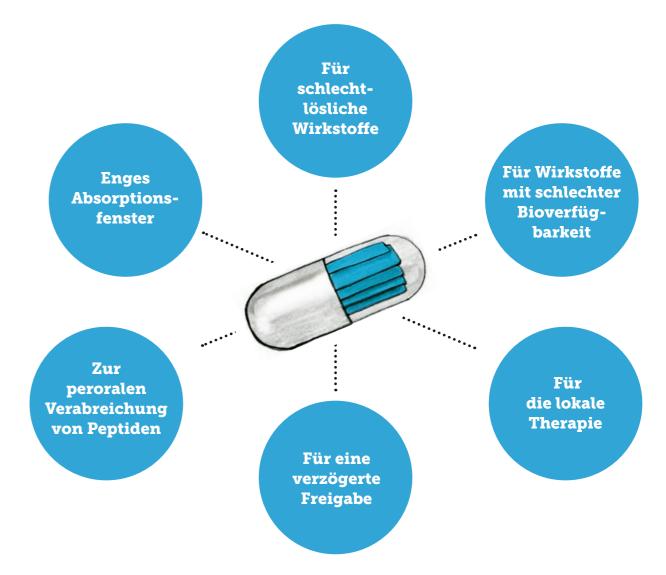
Entsprechend aufwändig war auch die Entwicklung: "Während der frühen Phase haben wir die Accordion Pill® noch komplett mit manuellen Prozessen hergestellt. Dabei kam zum Beispiel eine selbst konstruierte Falteinrichtung zum Einsatz. Es war ein langer Weg bis zur heutigen, komplett automatisierten Produktion", erinnert sich Ronny Reinberg. Als Harro Höfliger im Jahr 2013 mit der Entwicklung einer Laboranlage für die Produktion klinischer Muster der Accordion Pill® beauftragt wurde, konnte auf den Erfahrungen mit den manuellen Stationen aufgebaut werden. "Bei komplexen Produkten und Sonderlösungen wie der Accordion Pill® ist es immer sinnvoll, mit kleineren Maschinen einzusteigen, um Produktionserfahrung zu gewinnen", erklärt Frank Erbach, Senior Sales Director bei Harro Höfliger. "Da-

Über Intec Pharma Ltd.

Intec Pharma Ltd. ist ein biopharmazeutisches Untenehmen, das sich auf die Entwicklung von Arzneimitteln im klinischen Stadium auf Grundlage der Accordion Pill®-Plattformtechnologie konzentriert.



Eine Lösung für Herausforderungen der Pharmakokinetik



rum haben wir eine Version der PML – unserer Kleinserienmaschine zur Bahnverarbeitung – konstruiert, die genau auf die Erfahrungen mit den manuellen Maschinen abgestimmt war." In der PML werden die Bahnmaterialien ultraschallverschweißt, bepulvert und ausgestanzt.

Im Jahr 2017 folgte der Auftrag für eine Hochleistungslinie. Während das Bahnmaterial auf der Laboranlage noch getaktet und zweibahnig verarbeitet wurde, verfügt die kontinuierlich arbeitende Hochleistungslinie über zehn Spuren und erreicht eine Ausbringung von bis zu 360 Produkten in der Minute. Das Herz der Anlage bildet die PMK, eine Produktionsplattform zur Bahnverarbeitung. Wie in der PML-Maschine werden dabei zunächst die verschie-

denen Schichten des GRDF miteinander verbunden und in Form gestanzt. In mehreren Faltstationen werden die GRDFs danach in eine kompakte Form gefaltet, bevor die Verkapselung mit einer Modu-C-Maschine erfolgt.

Abgeschlossen wird die Linie mit der Accura-C, einem Kapselwägesystem zur Qualitätssicherung. Ronny Reinberg zeigt sich mit der Zusammenarbeit zufrieden: "Unsere Accordion Pill® ist alles andere als ein alltägliches Produkt. Harro Höfliger hat darum beispielsweise umfassende Proof-of-Principles der kritischen Stationen durchgeführt. So ist uns gemeinsam ein erfolgreicher Transfer von den manuellen Maschinen über die Laboranlage bis zur Hochleistungsproduktion gelungen."

10 HARRO Ausgabe 10 HARRO Ausgabe 10 11

Doppelt gut

Ein beeindruckendes vertikales Projekt ist die zweistöckige PMK, die in Finnland steht. Auf ihr produziert und verpackt Mölnlycke besonders hautschonende medizinische Pflaster.

enau 30 Jahre ist es her, dass der schwedische Konzern Mölnlycke seine Safetac®-Technologie für Wundverbände vorgestellt hat. Eine Kontaktschicht mit Silikonhaftung sorgt dafür, dass das Pflaster fest auf der Haut anliegt, sich aber sanft ablösen lässt. Der Wechsel wird vom Patienten daher als deutlich angenehmer empfunden als bei üblichen Kleberandprodukten. Beim Entfernen des Wundverbands kommt es außerdem nicht zum Gewebetrauma, was der Wundheilung zuträglich ist.

Über 100 Millionen mehrlagige Borderprodukte der Mepilex®-Reihe produziert
Mölnlycke Health Care pro Jahr –
überwiegend im US-amerikanischen
Bundesstaat Maine und im finnischen
Mikkeli. Gut zwei Autostunden von
Helsinki entfernt, ist der traditionsreiche
Standort in den letzten Jahren zu einer
hochmodernen, leistungsstarken Produktionsstätte speziell für HightechWundprodukte ausgebaut worden.
Jeden Tag verlassen Container voller
Wundverbände das Werk und werden
in die ganze Welt verschickt. In Mikkeli

ist auch eine Forschungs- und Entwicklungsabteilung angesiedelt, um Produktverbesserungen in enger Zusammenarbeit und räumlicher Nähe zur Produktion umsetzen zu können.

"Uns waren bei der Produktionsund Verpackungslinie eine hohe Flexibilität bei der Konfigurierung, eine große Vielfalt an möglichen Formaten und kurze Umbauzeiten wichtig, um schnell zwischen unseren verschiedenen Produkten wechseln zu können", sagt Timo Saahko, General Manager und Managing Director im Werk Mikkeli. "Eine schnelle Markteinführung ist von wesentlicher Bedeutung, deshalb sollte die Anlage leicht zu modifizieren sein, damit wir neben den heutigen Produkten jederzeit auch die Materialien der Zukunft darauf verarbeiten können. Wir arbeiten seit über einem Jahrzehnt mit Harro Höfliger zusammen und waren uns sicher, dass das Unternehmen der richtige Partner für diese Aufgabe ist."

Zukunftsfähigkeit ist von jeher die Spezialität der modular aufgebauten PMK. Ein Novum war dagegen das Layout der Linie: Um die zahlreichen Stationen für die komplexen Produktionsund Verpackungsprozesse möglichst kompakt unterzubringen, fiel die Entscheidung, in zwei Etagen zu bauen.

Über fünf Meter hoch ist die Highspeed-Anlage. Im Obergeschoss werden die diversen Bahnmaterialien automatisch ab- und aufgewickelt: Multilayer-Laminat, Wundkissen aus Schaummaterial, Safetac®-Wundkontaktschicht, Release-Liner und das Packmaterial für die Siegelbeutel. Im unteren Bereich findet die Konfektionierung statt. Die Wundkissen werden

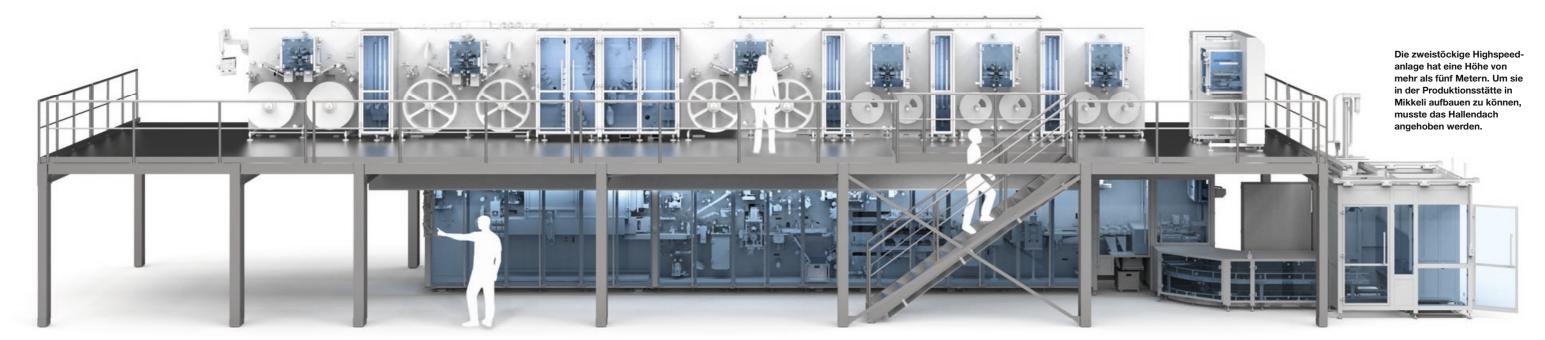
"Wir arbeiten
seit über einem
Jahrzehnt mit
Harro Höfliger
zusammen und
waren uns sicher,
dass das Unternehmen der richtige
Partner für diese
Aufgabe ist."



Timo Saahko, General Manager und Managing Director in Mölnlyckes Werk Mikkeli

per Cut & Place exakt zugeschnitten und auf die Trägerfolie gelegt. Nach dem Laminieren der verschiedenen Folienschichten und dem Konfektionieren werden die Produkte einzeln in Beutel verpackt. Zahlreiche Kamerastationen überwachen die Prozesse und stellen unter anderem auch sicher, dass die Siegelbeutel korrekt mit allen batchrelevanten Daten und dem UDI-Code für Track & Trace bedruckt werden. Am Ende der Linie werden alle einwandfreien Produkte abgestapelt und verpackt.

Für Timo Saahko ist der Hightech-Doppeldecker eine Investition in die Zukunft von Mölnlycke: "Um die Anlage bei uns aufzustellen, musste eigens das Hallendach angehoben werden. Aber es hat sich gelohnt: Die Linie arbeitet effizient und bietet uns durch ihre Modularität langfristig Produktionssicherheit für unsere aktuellen und künftigen Pflasterprodukte." Mittlerweile hat die Anlage Gesellschaft bekommen: Es stehen weitere zweistöckige Linien von Harro Höfliger dort, von denen jede im Dreischichtbetrieb Borderprodukte herstellt.



Borderprodukte

Borderprodukte haben einen Haftrand, mit dem sie sicher auf der Haut befestigt werden können. Bei den Mepilex®-Produkten von Mölnlycke sorgt die Safetac®-Technologie dafür, dass Wunde und Haut des Patienten bei einem Wechsel der Wundauflage intakt bleiben. Dadurch werden Schmerzen beim Verbandwechsel vermieden.

Über Mölnlycke Mölnlycke, ein globales produkten und -lösung

Mölnlycke, ein globales Unternehmen mit schwedischer Herkunft, ist weltweit führend bei Medizinprodukten und -lösungen, mit denen medizinische Fachkräfte die besten Ergebnisse für den Patienten
sowie optimale klinische und wirtschaftliche Resultate erzielen. Kunden in mehr als 100 Ländern
verwenden diese Lösungen – und Mölnlycke besitzt Betriebe in mehr als 40 Ländern. Der Hauptsitz
befindet sich in Göteborg, unweit der Stadt Mölnlycke, wo das Unternehmen 1849 gegründet wurde.



12 HARRO Ausgabe 10 HARRO Ausgabe 10 13

Turuckin Internet

Zoladex ist eines der weltweit führenden onkologischen Medikamente von AstraZeneca. Schon seit der Markteinführung in den 1980er-Jahren sorgen Anlagen von Harro Höfliger dafür, dass die Fertigspritzen im englischen Werk Macclesfield automatisch mit dem Depot befüllt, montiert und steril verpackt werden. Jetzt entsteht mit einer hochmodernen neue Linie die nächste Anlagengeneration.

ine schnelle Zeitreise ins Jahr 1988: Die Welt tanzt zu den Songs von Michael Jackson. Das World Wide Web, besser bekannt als Internet, hat erstmals mit einem Computervirus zu kämpfen. Die erste Digitalkamera wird vorgestellt, die - welch Sensation! -Speicherplatz für bis zu zehn Fotos bietet. Und Harro Höfliger erhält den ersten Auftrag für die Montagemaschine HH20, die nach Macclesfield geliefert werden soll. Die Maschine öffnet automatisch die vormontiert angelieferten Spritzen, prüft Länge und Anwesenheit des Depots, setzt das empfindliche wirkstoffhaltige Implantat ein, schließt die Spritzen und transportiert sie zur Entnahmestelle. 20 hochwertige Spritzen pro Minute werden auf diese Weise hergestellt - ein gewaltiger Fortschritt im Vergleich zur bis dahin rein manuellen

Das brüchige Depotstäbchen händisch in eine Spritze einzusetzen war ein kniffliger und zeitaufwendiger Arbeitsschritt. Jeweils 24 montierte Spritzen wurden im Tray an den "Class A"-Arbeitsplatz mit laminarer Strömung geliefert. Der Bediener entnahm eine Spritze, trennte obere und untere Hälfte, maß das Depot mithilfe einer Schablone, setzte es mit einer Pinzette in die untere Spritzenhälfte ein, setzte die Spritze wieder zusammen und schloss und versiegelte sie in einer Tischhalterung.

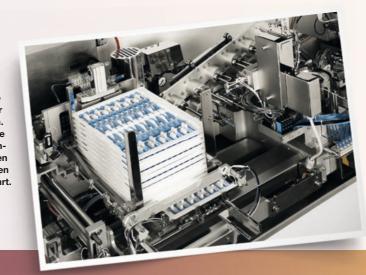
Auch das selbstklebende Etikett wurde von Hand aufgebracht. Anschließend wurde die Spritze weitergereicht, in einen Beutel verpackt und dieser versiegelt.

Aseptische Produktion als Herausforderung

Zu jenem Zeitpunkt wurde das onkologische Produkt vom damaligen britischen Chemieriesen ICI (Imperial Chemical Industries) vertrieben. Das Implantat setzt den Wirkstoff über einen Zeitraum von rund vier Wochen frei, während es sich im Körper auflöst. Wolfgang M. Rauch, Gründer der Raupack Ltd., die 2012 eine 100-prozentige Tochtergesellschaft von Harro Höfliger wurde, erinnert sich an die ersten Gespräche mit ICI im Sommer 1988: "Wir bauten einen Teststand zum Trennen und Sortieren der etwa zehn Millimeter langen Depotstäbchen und konnten im Herbst unsere funktionierende Maschine präsentieren."

Ein Meilenstein, denn es war das erste Aseptikprojekt in der Geschichte von Harro Höfliger und die Grundlage für das heute fundierte Know-how im Bereich der sterilen Produktion. Bei der HH20 setzte der Bediener den Tray ein, woraufhin alle 24 Spritzen nacheinander automatisch entnommen und verarbeitet wurden. Nach dem Erfolg der Spritzenfüll- und Montagemaschine HH20 entwickelte Harro Höfliger ein automatisches Füll- und Siegel-

Die HH20 ermöglichte die Produktion von 20 Spritzen pro Minute. Die Maschine wurde vom Bediener mit den Trays beladen. Jede Spritze wurde automatisch entnommen, geöffnet und den weiteren Prozessen zugeführt.



PARTNERSCHAFT

system für die Verbeutelung, einen Kartonierer mit Zuführ- und Versiegelungsstation sowie ein automatisiertes Etikettiersystem – es entstand eine komplette Turnkey-Linie.

Raupack erstellte auch die Anforderungsspezifikationen für ICI sowie später die erste Validierungs- und Qualifizierungsdokumentation. Hier betrat Harro Höfliger ebenfalls absolutes Neuland. In enger Zusammenarbeit mit ICI wurde die erforderliche Dokumentation zur Vorlage bei den Aufsichtsbehörden entwickelt. "Als er den Dokumentationsstapel sah, meinte Unternehmensgründer Harro Höfliger, dieser wiege fast soviel wie die Maschine selbst. Wir sind Maschinenbauer, sagte er, keine Produzenten von Papierbergen", erinnert sich Dr. Neil Calder von HH Packaging Systems Ltd. schmunzelnd. "Niemand von uns ahnte damals, wie wichtig Validierungs- und Qualifizierungspakete für die Lieferung unserer Anlagen an die pharmazeutische Industrie werden würden."

Als ICI 1993 sein gesamtes Pharmageschäft an die Zeneca-Gruppe übertrug, hatte Harro Höfliger bereits vier HH20-Linien geliefert. 1999, zum Zeitpunkt der Fusionierung von Zeneca mit dem schwedischen Unternehmen Astra, hatte sich der Maschinenbestand um weitere Linien erhöht.

State-of-the-art

Angesichts der steigenden regulatorischen Anforderungen an die aseptische Produktion und infolge der großen internationalen Nachfrage nach dem Produkt standen AstraZeneca und Harro Höfliger vor der Herausforderung, eine neue, leistungsfähigere Maschinengeneration zu projektieren. Eine begebbare Laminar-Airflow-Einheit wurde entwickelt. Im

Jahr 1992 wurde die HH60 geboren, eine hochmoderne Linie für das vollautomatische Füllen, Montieren, Etikettieren, Verbeuteln und Verpacken mit einer Leistung von 60 Spritzen pro Minute. Sie war auf moderne aseptische Prozesse ausgelegt und verringerte das Risiko einer mikrobiellen Kontamination, indem sie ein direktes Eingreifen der Bediener in kritischen Bereichen der Herstellung unterband. Insgesamt wurden vier HH60-Linien an AstraZeneca geliefert, und diese Turnkey-Linien haben die Produktion von Millionen gefüllter Spritzen ermöglicht.

Im Laufe von drei Jahrzehnten wurde das Spritzendesign aufgrund regulatorischer Anforderungen mehrfach modifiziert. Ein Beispiel ist die Schutzhülse, mit der Nadelstichverletzungen verhindert werden sollen. Alle HH60 wurden erfolgreich umgerüstet, um diese neue Technologie zu integrieren.

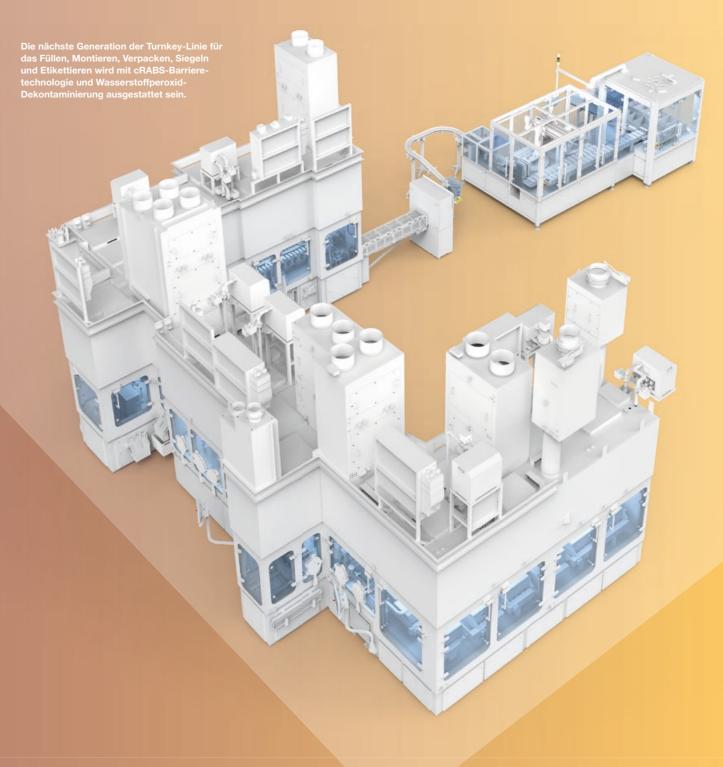
Über 30 Jahre Partnerschaft

Harro Höfliger ist auch an der nächsten Anlagengeneration zur Unterstützung der Produktion in Macclesfield beteiligt. Die neue, hochmoderne Linie umfasst unter anderem cRABS-Barrieretechnologie (Restricted Access Barrier System) und eine Dekontaminierung mit verdampftem Wasserstoffperoxid. Eine automatische 100%-Dichtheitsprüfung des Siegelbeutels stellt sicher, dass die Linie auf Jahre hinaus dem höchsten Standard der aseptischen Produktion entsprechen wird.

Gemeinsam mit AstraZeneca möchte Harro Höfliger dafür sorgen, dass Patienten auf der ganzen Welt weiterhin zuverlässig mit Zoladex versorgt werden können.



Im Lauf von über 30 Jahren wurde das Spritzendesign von AstraZenecas Erfolgsprodukt mehrfach verändert



Über AstraZeneca



AstraZeneca ist ein internationales biopharmazeutisches Unternehmen mit Hauptsitz in Cambridge, Großbritannien. Das Unternehmen entwickelt, produziert und vertreibt Arzneimittel schwerpunktmäßig in den Therapiebereichen Onkologie, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie Atemwegs- und Immunerkrankungen. AstraZeneca agiert in über 100 Ländern, die innovativen Medikamente des Unternehmens werden von Millionen Patienten weltweit angewendet.

INNOVATION

Mikronadeln gegen den Schmerz

Auf den ersten Blick scheint es ein gewöhnliches selbstklebendes Pflaster zu sein. Das Besondere offenbart sich darunter: ein Metallplättchen, bestückt mit über 1.800 Mikronadeln. Geht es nach Zosano, sollen Patienten mit ihrer Hilfe bald systemisch wirkende Medikamente – etwa gegen Migräne – über die Haut verabreicht bekommen.

as kalifornische Biopharma-Unternehmen Zosano Pharma zählt zu den Pionieren auf dem Gebiet der intradermalen Verabreichung von Medikamenten mithilfe von MAPs (Microarray Patches). Diese Mikronadelsysteme dringen in die oberste Hautschicht ein. Von dort können die Wirkstoffe schneller in den Blutkreislauf gelangen als bei oraler Verabreichung. Für die Anwendung hat Zosano ein eigenes Device entwickelt: ein intrakutanes Mikronadelsystem. "Das Kernstück unserer Technologie bilden fast 2.000 mikroskopisch kleine Nadeln aus Titan, die mit Wirkstoffformulierung beschichtet sind", erklärt Hayley Lewis, Senior Vice President of Operations bei Zosano Pharma. "Das Pflaster ist etwa so groß wie eine Zwei-Euro-Münze und wird mithilfe eines mehrfach verwendbaren Applikators auf die Haut aufgebracht. Um die Anwendung so bequem und sicher wie möglich zu machen, ist das Mikronadelpflaster in zwei Kunststoffringe montiert. Der Patient lässt den äußeren Ring am Applikator einrasten. Einmal auf die Haut gedrückt, Vor der Anwendung lässt man den äußeren Ring des Devices am Applikator einrasten.

bringt der Applikator das Pflaster mit einer exakt definierten Kraft auf, während der Ring am Applikator verbleibt."

Neue Prozesse, präzise Mechanik

In der obersten Schicht der Cutis, der Epidermis, löst sich die Beschichtung auf und der Wirkstoff ist rasch verfügbar. "Unser mit einem Triptan beschichtetes Pflaster zur akuten Schmerzbehandlung bei Migräne, für das wir Ende 2019 bei der FDA die Arzneimittelzulassung beantragt haben, kann bereits nach 30 Minuten entfernt und entsorgt werden. Die Tragedauer ist deutlich kürzer als die von traditionellen transdermalen Systemen. Diese haben überdies den Nachteil, dass die Wirkstoffabgabe typischerweise langsam sowie ineffizient erfolgt", sagt Hayley Lewis.

Ein innovatives Device wie das intrakutane Mikronadelsystem machte eine Vielzahl neuartiger Prozesse bei der Herstellung notwendig. Beispielsweise musste eine Beschichtungstechnologie gefunden werden, um winzige Mengen an Formulierung auf jede einzelne Mikronadel aufzubringen. Für die Entwicklung und die Skalierung kam Harro Höfliger mit seiner Erfahrung mit Mikronadelsystemen und bei Dosierprozessen in Mikromengen ins Spiel. Hayley Lewis: "Eine Mikrostruktur misst nur rund 340 µm – für eine gleichmäßige, akkurate Beschichtung mit Wirkstoff braucht es präzise Mechanik und High-End-Kontrollsysteme. Unser erster gemeinsamer Meilenstein war ein Coater im Labormaßstab für das Proof-of-Principle (PoP). Harro Höfliger hat das Prinzip einer rotierenden Walze, die einen dünnen Wirkstofffilm produziert, dann für eine höhere Ausbringung skaliert."

Die vollautomatische Anlage von Harro Höfliger beschichtet nicht nur bis zu zwölf Produkte pro Minute in einer Low-Bioburden-Umgebung, sondern übernimmt auch die Endmontage der Devices und verpackt sie einzeln in stickstoffgespülte Becher aus Folie. Pflaster, innerer Ring und Mikronadelelement werden vormontiert in röhrenförmigen Behältern zugeführt. Diese Behälter gelangen mithilfe einer Walking-Beam-Konstruktion zu Robotern, welche die Komponenten entnehmen und für die Folgeprozesse zur Verfügung stellen. Ein weiteres Robotersystem verteilt die Komponenten auf vier Beschichtungsstationen. Dort werden die Mikronadeln in mehreren Durchgängen mit kontrollierter Tiefe und Geschwindigkeit in die Formulie-

RRO Edition 10

Über Zosano



Das biopharmazeutische Unternehmen Zosano Pharma Corporation mit Sitz in Fremont, Kalifornien ist spezialisiert auf die systemische Verabreichung von Arzneimitteln mithilfe seiner selbstentwickelten intrakutanen Mikronadelpflaster-Technologie. Zosano konzentriert sich auf die Entwicklung von Produkten, bei denen eine schnelle Verabreichung von als sicher und wirksam bekannten Substanzen von Vorteil für Patienten ist.

rung getaucht. Eine hochauflösende Kamera überprüft danach, ob alle Nadeln intakt sind und gleichmäßig beschichtet wurden. Nach dem Beschichten wird jede Komponentengruppe in den äußeren Ring eingepresst und das Ganze zum Formen, Befüllen und Versiegeln der Aluminiumverpackungen zu einer individuell angepassten SSP2 Blistermaschine transportiert.

Nach dem Formen der Becher wird eine Kunststoffschale eingesiegelt, in die das Device richtig orientiert eingesetzt wird. Es folgen das Bedrucken der Deckfolie, Spülen mit Stickstoff, Siegeln und Ausstanzen. Qualität und Nachverfolgbarkeit spielen eine große Rolle: Die Produkte laufen auf vier separaten Bahnen aus – für jede Beschichtungsstation eine.

"Harro Höfliger geht an Prozesse und technische Herausforderungen äußerst sorgfältig heran. Wir arbeiten seit langem eng und erfolgreich zusammen und haben viel erreicht", sagt Hayley Lewis. "Als Pioniere in dieser Technologie haben wir gemeinsam unser Verständnis dafür stetig weiterentwickelt. Es ist immer ein Dialog, nie eine einseitige Kommunikation."



Weitere Informationen über die vollautomatische Anlage sowie Fotos finden Sie online unter www.harro-magazine.com

"Harro Höfliger und Zosano sind Pioniere dieser neuen Technologie."

> Hayley Lewis, Senior Vice President of Operations bei Zosano Pharma



18

19



Die erste galenische Entwicklung für einen kapselbasierten Inhaler stellte das Team der Pharma Services von Harro Höfliger vor Herausforderungen. Doch die neuen Analysemöglichkeiten im Labor ebneten den Weg zum perfekten Pulver.

uf einmal bleibt die Luft zum Atmen weg, der Brustkorb fühlt sich eng an und schmerzt, quälender Husten schüttelt den Körper -Asthmasprays helfen, solche Anfälle zu vermeiden. Bald sollen Patienten dabei zu einem neuen Medikament greifen können: einem Inhalator, der die Symptome mit einer Kombination aus zwei Wirkstoffen bekämpft. Das Generikum wird derzeit von einem Pharmaunternehmen gemeinsam mit Harro Höfliger entwickelt. "Das Originalprodukt ist ein Blisterinhaler, in dem die zwei Wirkstoffe getrennt voneinander gelagert werden", sagt Dr. Elke Sternberger-Rützel, Division Leader Pharma Services bei Harro Höfliger. "Für das Generikum hatte der Kunde einen besonderen Wunsch. Er wollte einen kapselbasierten Inhaler, in dem sich beide Wirkstoffe gemeinsam in einem Pulver befinden."

Den Wirkstoff schützen

Keine einfache Aufgabe für das Team, das damit das erste

Projekt im Bereich Inhalationspulverentwicklung umsetzt. Denn die beiden Wirkstoffe dürfen auf keinen Fall miteinander reagieren. "Wir mussten den einen Wirkstoff vor dem anderen schützen, damit beide stabil bleiben", erklärt Dr. Sternberger-Rützel. Wie das funktioniert, erforschten die Experten der Pharma Services im neuen, hochmodernen Labor.

Mischen, abfüllen, untersuchen

Dazu wählten sie zuerst die geeigneten Laktosen für die Pulvermischung aus. Diese sind wichtig, um Wirkstoffe in geringer Dosierung zu verdünnen, damit sie überhaupt abfüllbar sind, und um sicherzustellen, dass der Patient bei der Inhalation einen Effekt spürt. Da einer der Wirkstoffe bei direktem Kontakt mit Laktose zerstört wird, wurde die Mischung mit dem Schmiermittel Magnesiumstearat versetzt. Dann folgten Mischversuche. Acht Mischungen pro Wirkstoff sind so entstanden, welche die Experten abfüllten und im Labor untersuchten. Um die Qualität der Pulver zu beurteilen, entwickelte Laborleiterin Karin Marek eine Analyse in sechs Schritten.

In sechs Schritten zum optimalen **Ergebnis**



Fließfähigkeit: Kann ich das Pulver abfüllen?

Zuerst untersuchen die Labormitarbeiter das Verhalten des Pulvers. Fließt es gut oder schlecht? Lässt es sich gut in Kapseln abfüllen?



Blend uniformity: Wie gleichmäßig ist der Wirkstoff in der Gesamtmischung verteilt?

Um zu überprüfen, ob die beiden Wirkstoffe in der Gesamtmischung überall gleichmäßig verteilt sind, nehmen die Experten Proben und messen die Wirkstoffkonzentration. Ist die Mischung nicht homogen, müssen im nächsten Versuch die Mischparameter angepasst werden.



Emitted dose: Wie viel Wirkstoff kommt aus dem Inhaler?

Im nächsten Schritt geht es darum zu prüfen, ob auch genug Wirkstoff beim Patienten ankommt. Dazu nutzt das Team von Harro Höfliger einen sogenannten "Dosage Unit Sampling Apparatus" (DUSA). Das Gerät erzeugt einen Unterdruck und simuliert so das Einatmen eines Patienten. Was DUSA "eingeatmet" hat, wird in eine Lösung gespült. Ein Hochdruckflüssigkeitschromatograph (HPLC) bestimmt den darin enthaltenen Wirkstoff. "Etwas Wirkstoff bleibt immer in der Kapsel kleben",

erklärt Karin Marek. Reicht die emittierte Menge nicht, muss entweder mehr Wirkstoff in die Kapsel gefüllt oder die Formulierung geändert werden.



Wasserkontaktwinkel: Umhüllt das Magnesiumstearat die Laktose?

Dann testen sie, ob die Menge des der Laktose zugesetzten Magnesiumstearats und die Mischgüte stimmt. Dazu entwickelte Harro Höfliger eine eigene Messmethode: Die Forscher geben einen Wassertropfen auf die Oberfläche der Laktose. Bleibt er auf der Laktose stehen, stimmt die Mischung.



Content uniformity: Ist die richtige Menge Wirkstoff in der Kapsel enthalten?

Stimmt die Mischung in der Gesamtmenge, wird die Konzentration in den einzelnen Kapseln überprüft. 25 Mikrogramm von Wirkstoff 1 und 200 Mikrogramm von Wirkstoff 2 sollten in jeder der untersuchten Kapseln enthalten sein. Mit der Bestimmung können Rückschlüsse auf die Güte des Abfüllprozesses gezogen werden.





Bestimmung der aerodynamischen Partikelgröße: Kommt die richtige Menge in den Lungenbläschen an?

Nun messen die Experten, ob auch genug Wirkstoff in den Lungenbläschen ankommt. Dazu verwenden sie den Next Generation Impactor (NGI), eine Art aerodynamisches Strömungsmodell der Lunge, durch das die Partikel nach Anlegen des Unterdrucks gesaugt werden. Je nach Größe bleiben sie dabei in unterschiedlichen Abschnitten hängen, die im Modell den Bronchien und der tiefen Lunge (Lungenbläschen) entsprechen. Die Laboranten messen, wie viel Wirkstoff in welchem Abschnitt gelandet ist. Nur wenn die richtige Verteilung erreicht wird, ist die Pulverentwicklung geglückt.



Immer wieder testen und anpassen

Die perfekte Mischung gelingt natürlich nicht beim ersten Mal. Anpassungen im Prozess sind immer wieder notwendig. Doch trotz aller Hürden ist das Team nach einigen Monaten bereits weit gekommen - das Projekt steht kurz vor dem Abschluss. "Das ist einer der großen Vorteile, wenn der Maschinenbauer die Pulverentwicklung gleich mitmacht", sagt Karin Marek. "Die

Projektzeit verkürzt sich enorm, wenn alle Beteiligten in einem Haus sitzen. Wir können die Optimierungsschritte gemeinsam mit unseren Kollegen aus der Maschinenentwicklung sehr viel zügiger anstoßen." Dr. Sternberger-Rützel pflichtet bei: "Wir haben das Zusammenspiel von Formulierung, Abfülltechnologie und Device von Anfang an im Blick. Das macht unsere Pharma Services so einzigartig."

HARRO Ausgabe 10

CUSTOMER SERVICE CUSTOMER SERVICE

Freie Fahrt für Linie 13

Präventive Wartungen können ungeplante Stillstände vermeiden und die Produktionsleistung steigern. Das gemeinsame Projekt von Harro Höfliger und Roche Diagnostics nimmt Fahrt auf.

ngelo Alletto ist Betriebsinsgenieur bei Roche in Mannheim und seine Aufgabe ist klar: "Seine" Linie 13 muss laufen, damit er die geforderte Stückzahl am Ende jeder Woche erreicht. Das bedeutet: 85 Takte pro Minute, 16 Stunden am Tag und so kontinuierlich produzieren wie möglich. "Die Maschine soll nur stehen, wenn wir das geplant haben. Nicht, weil etwas kaputt ist", sagt Alletto. Mit der Einführung eines Preventive Maintenance Plans beschreiten Roche und Harro Höfliger seit diesem Jahr einen gemeinsamen Weg, der genau dies zum Ziel hat. Die Elecsys®-Technologie von Roche ist seit rund 20 Jahren am Markt. Labore auf der ganzen Welt setzen sie in vielen Bereichen der Immunologie ein. Das erfolgreiche Diagnostikprodukt besteht aus bis zu drei Komponenten in separaten Kunststoffflaschen, welche Roche mit Linie 13 unterschiedlich kombiniert, etikettiert und verpackt. Und mit zahlreichen Kameras, Sensoren und Waagen immer wieder kontrolliert, damit nur perfekt produzierte und damit zu 100 Prozent sichere Produkte das Werk verlassen. "Die vielen Kombinationen, Schachtelformate sowie diverse Einsatzstoffe mit ihren Toleranzen der Verpackungsmaterialien machen den Verpackungsprozess anfällig für Störungen", sagt Alletto und ergänzt: "Gemeinsam mit dem Customer Service von Harro Höfliger konnten wir in den letzten Jahren vieles optimieren und dadurch die Ausbringung kontinuierlich steigern."

14 Maschinen arbeiten eng zusammen

Linie 13 besteht aus unterschiedlichen Maschinentypen: von Trayloadern, einer Montageeinheit, mehreren Etikettierern über Faltschachtelaufrichter bis hin zum Toploader-Kartonierer. Dazu kommen zahlreiche Zuführ- und Kontrollsysteme - ein komplexes Konstrukt aus 14 Maschinen, die eng getaktet zusammenarbeiten. Die gesamte Anlage so zu warten, dass technische Störungen vermieden werden, das soll zukünftig durch den Preventive Maintenance Plan möglich werden. "Wir werden unser Budget nicht mehr für ungeplante Reparaturen zwischen den Wartungsterminen einsetzen, sondern für präventiv durchgeführte, sorgfältig geplante Wartungen. Dadurch kommen wir in einen stabileren Produktionsprozess, der uns Freiräume bietet, weiteren Optimierungsbedarf zu erkennen und umzusetzen", erklärt der Betriebsingenieur.

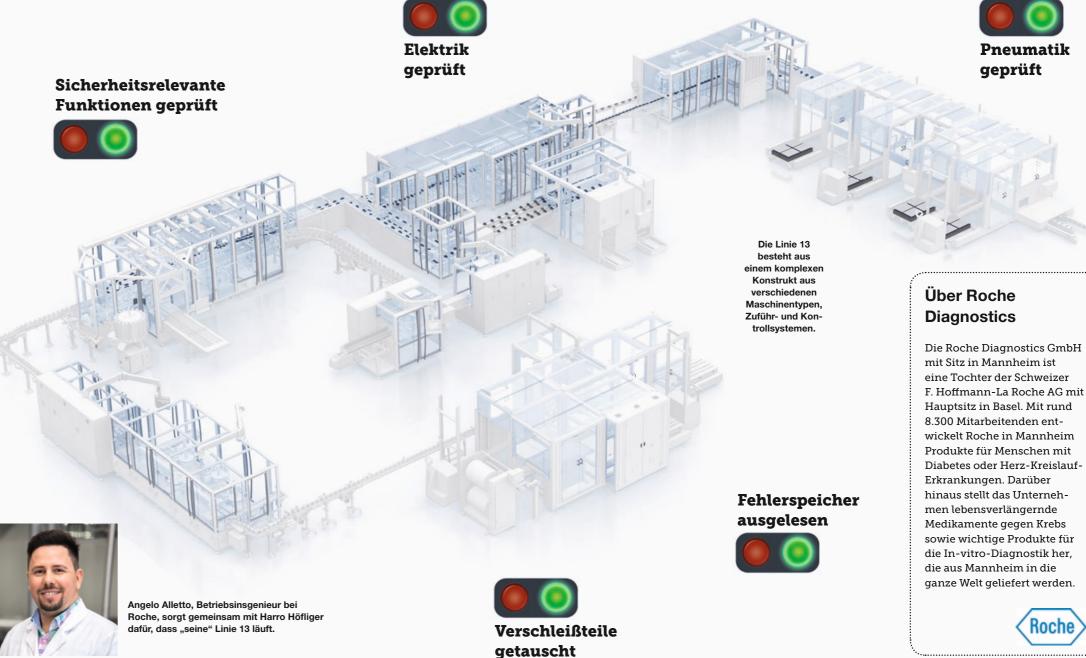
Es gibt aber noch einen weiteren Grund, Wartungen genauer zu planen, weiß Alletto: "Prüfbehörden wie die FDA oder auch der TÜV verlangen heute genauere Dokumentationen, die weit über die Zeit der eigentlichen Zulassung hinaus gehen. Das Abhaken von Wartungs-Checklisten reicht da nicht mehr aus." Durch den Wartungsplan und die damit verbundene Dokumentation kann Roche zukünftig transparent nachweisen, welche Kontrollen durchgeführt wurden und welche Wartungen wann erfolgt sind.

Wartung bedarf Vorbereitung

Um einen präventiven Wartungsplan umzusetzen, bedarf es einiger Vorbereitung. Als Basis dient – neben der Erfahrung aus vorangegangenen Wartungen und dem täglichen Betrieb – eine Bewertung der Maschine. "Dazu analysieren unsere technischen Spezialisten alle Maschinenkomponenten und bewerten sie hinsichtlich Verschleiß, Ausfallwahrscheinlichkeit und Aus-

wirkung", erklärt Sven Fischer, Service Manager bei Harro Höfliger. Fischer betreut Roche seit vielen Jahren und hat das Projekt "Preventive Maintenance Plan" maßgeblich mit

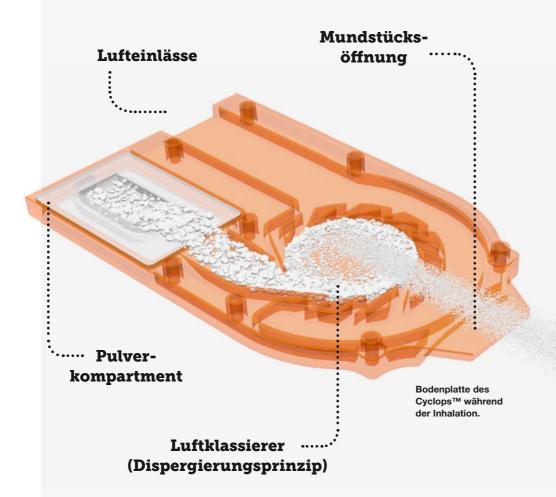
"Wir pflegen mit unseren Kunden eine offene und ehrliche Kommunikation. Die Anlagen von Roche betreuen wir sehr intensiv. Dadurch konnten wir gemeinsam mit Roche individuelle Lösungen entwickeln, mit denen wir die Leistungsfähigkeit der Produktion immer weiter steigern konnten. Der Preventive Maintenance Plan ist für uns ein hoher Vertrauensbeweis und das Ergebnis dieser guten Zusammenarbeit", sagt Sven Fischer. Eine Zusammenarbeit, die sich noch weiter verstärken wird. "Präventive Wartung ist ein laufender Prozess", erklärt Angelo Alletto: "Wartungspläne sind lebendige Dokumente, die wir immer weiter verfeinern und anpassen werden. So werden wir gemeinsam mit Harro Höfliger immer besser und können unsere Produktion immer weiter steigern."





BEST PRACTICE
BEST PRACTICE

Ein Schubs in die richtige Richtung



Manchmal reicht ein Antippen, um etwas Großes ins Rollen zu bringen. Mit seiner Expertise im Bereich der Trockenpulver-Inhalation gab Harro Höfliger dem niederländischen Start-up PureIMS den notwendigen Schub.

as Start-up-Unternehmen PureIMS entwickelt nicht nur Trockenpulver-Inhalatoren (DPIs), sondern produziert diese auch in einem eigenen, GMP-konformen Reinraum. Alle Produkte basieren auf der Cyclops™-Plattform und zeichnen sich durch eine weitere Gemeinsamkeit aus: "Das 'pure' in unserem Firmennamen steht dafür, dass wir in allen Formulierungen so wenig Hilfsstoffe wie möglich verwenden", sagt Floris Grasmeijer, Principal Scientist bei PureIMS. "Die spezielle Dispergiertechnologie unserer DPI-Plattform ermöglicht das, ohne die Wirksamkeit einzuschränken. Meistens benötigen wir für unsere Formulierungen nur wenige Prozent eines Hilfsstoffs, teilweise können wir sogar komplett darauf verzichten. Das ist ideal für hochdosierte Anwen-

dungen." Allerdings bringt diese Spezialisierung auch besondere Herausforderungen mit sich: "Handelsübliche Formulierungen enthalten bis zu 95 Prozent
Laktose. Erst diese macht das Pulver
fließfähig und ermöglicht eine reproduzierbare Dosierung", erklärt Floris Grasmeijer. Formulierungen ohne Hilfsstoffe
haben hingegen schlechte Fließeigenschaften. Herkömmliche Techniken der
Abfüllung sind darum für solche Pulver
meist nicht geeignet.

Lösung zur Automatisierung gesucht

"Zu Beginn haben wir die gesamte Pulverabfüllung manuell durchgeführt. Eine reproduzierbare Dosierung unserer kohäsiven Formulierungen war damals noch kein Thema", erinnert sich Floris Grasmeijer. "Natürlich war das Ganze sehr zeitaufwändig – und wir wollten

unsere begrenzten Ressourcen lieber für die Entwicklung einsetzen. Deshalb haben wir uns über Möglichkeiten informiert, den Prozess zu skalieren und zu automatisieren. Schon damals hatten wir guten Kontakt zu Harro Höfliger und wurden so auf die Dosiermaschine Omnidose mit Walzenfüller-Technologie aufmerksam."

Zahlreiche Füllversuche

Die Umstellung von manueller Dosierung auf einen semiautomatischen Abfüllprozess war knifflig: "Der Walzenfüller der Omnidose formt das Pulver zu kleinen Einzelportionen. Darauf war unsere Inhalator-Plattform zunächst noch nicht abgestimmt", erklärt Floris Grasmeijer. "Deshalb haben wir zahlreiche Füllversuche in Harro Höfligers Reinräumen durchgeführt. Mit Unterstützung der Experten vor Ort konnten wir unseren Inhalator so anpassen, dass eine Dispergierung der Pulverpresslinge möglich wurde. Heute besitzen wir eine eigene Omnidose, die ein echter Blickfang in unserem Reinraum ist."



Die ausführlichen Versuche haben sich bezahlt gemacht: "Wir sind jetzt viel effizienter und können uns mehr auf die Entwicklung und die Suche nach Partnern konzentrieren, mit denen wir die späteren Entwicklungsphasen unserer DPI-Produkte finanzieren werden. Die Skalierbarkeit des Dosierprozesses, aber auch der etablierte Name "Harro Höfliger" haben sich als große Vorteile in Gesprächen mit potenziellen Partnern erwiesen."

Für die Zukunft hat man bei PurelMS große Pläne: "Noch sind wir ein kleines biopharmazeutisches Unternehmen. Das kann sich aber schnell ändern. Wir haben die passenden Produkte, das

CYCLOPS

SPOSABLE

WDER INHALER

Fasier

Das Team des Start-ups PurelMS bei der "Drug Delivery to the Lungs"-Messe 2019.

"Der Walzenfüller formt das Pulver zu kleinen Presslingen. Darauf war unsere Inhalator-Plattform nicht abgestimmt."

passende Produktionsequipment und erweitern kontinuierlich unser Prozesswissen im Bereich der Arzneimittelentwicklung. Wir sind also auf bestem Wege in die etablierte Pharmawelt – auch wenn wir uns nie so verhalten werden", sagt Floris Grasmeijer augenzwinkernd. "Und wenn wir dort angekommen sind, werden wir uns natürlich an den Schubs in die richtige Richtung erinnern, den uns Harro Höfliger einst gegeben hat."



Floris Grasmeijer,
Principal Scientist bei PurelMS

Über PurelMS

Pure Inhalation Medication Systems (PureIMS) ist ein biopharmazeutisches Unternehmen mit Sitz im niederländischen Roden. Seine Kernaktivitäten sind die Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von Inhalationsproduktion, unter anderem für die Anwendung bei Tuberkulose, Parkinson und Anaphylaxie. Der Einweg-Trockenpulver-Inhalator Cyclops™ bildet das innovative Herzstück aller Produkte von PureIMS.





als Einzelportionen.



Harro Höfliger W

Das Kundenmagazin für unterwegs und mit mehr Inhalt: www.harro-magazine.com