

HEARRO

Das Kundenmagazin
von Harro Höfliger
Ausgabe 8 | Juni 2019

Cleverer impfen!

Mit Microneedle Patches will VAXXAS Impfkampagnen in Entwicklungsländern künftig vereinfachen.





In Zukunft automatisiert

Eine vollautomatisierte Turnkey-Linie von Bausch+Ströbel und Harro Höfliger gibt der Produktion von AstraZenecas erfolgreichem Medikament ordentlich Schub.

Seite 6



Die DPI-Experten aus dem hohen Norden

Das Start-up Iconovo entwickelt die perfekte Kombination aus Device und Formulierung.

Seite 26



Cleverer impfen!

Mit Microneedle Patches will VAXXAS Impfkampagnen in Entwicklungsländern künftig vereinfachen.



5 „Unsere Techniker sind gleich vor Ort“

Sales Manager Baykal Karadeniz erklärt die Besonderheiten des Standorts Istanbul.

6 Eine runde Sache

In Zusammenarbeit mit dem Excellence United Partner Bausch+Ströbel hat Harro Höfliger eine Turnkey-Linie für AstraZeneca entwickelt.

10 Hält ganz dicht!

Ein innovatives Verfahren zur Wassersiegelung macht wasserlösliche Mehrkammer-Formpackungen sicherer.

13 Scale-up für mehr Sicherheit

Zehn Reinräume und ein hochmodernes Labor bieten Kunden künftig noch mehr Sicherheit.

18 Winzige Revolution

Microneedle Patches sollen das Impfen vereinfachen. VAXXAS und Harro Höfliger ebnen den Weg.

21 Schlagkräftige Alternative

Die Weltgesundheitsorganisation WHO sieht Microneedle Patches als Chance für Entwicklungsländer.

22 Starker Service für kleine Serien

Experic unterstützt kleinere Unternehmen bei der Herstellung von Prüfmustern für klinische Studien.

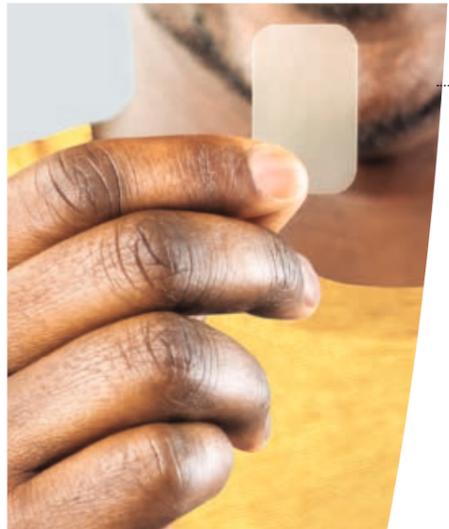
24 Design made in Sweden

Iconovo stellt sicher, dass Devices und Formulierungen perfekt zusammenpassen.

26 Hauchdünn & hochpräzise

Harro Höfliger integriert innovative Beschichtungsprozesse in Produktionsabläufe.

4 Neues von Harro Höfliger
27 Schaufenster



www.innovation-expo.com



Liebe Leserinnen und Leser, sehr geehrte Geschäftsfreunde, bei der Entwicklung von Maschinen und Prozessen für die Produkte unserer Kunden hat die Risikominimierung für uns höchste Priorität. Wenn es aber darum geht, Gewohntes zu hinterfragen und neue Wege zu gehen, scheuen wir das Risiko nicht. Ob es um die Optimierung von Produkt, Device und Prozess geht oder um die Entwicklung neuer Technologien: Unsere Experten sind ganz vorne dabei.

Seit Jahren wird weltweit daran geforscht, wie sich Impfkampagnen in Entwicklungsländern vereinfachen lassen. Microneedle Patches könnten nach Ansicht der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Schlüssel zur Lösung sein. Beispielsweise arbeiten wir mit dem Start-up-Unternehmen VAXXAS daran, dieser Zukunftstechnologie den Weg in die bezahlbare Großserienproduktion zu ebnen.

Dass gut noch besser geht, treibt unsere Spezialisten der Engineering & Innovation Services an. Mithilfe eines innovativen Verfahrens zur Wassersiegelung ist es ihnen gelungen, wasserlösliche Folien siegelfest zu verbinden. Sie haben somit die Dichtigkeit optimiert und die Packungen stabiler gemacht.

Sicherer und skalierbarer machen wir auch Ihren Weg zum optimalen Herstellprozess für Ihr Produkt: Mit dem Ausbau unserer Reinräume für Tests, Verifizierung und Etablierung von Prozessen reduzieren wir Risiken. Die Vergrößerung unserer Laborflächen ermöglicht es uns, Sie schon bei der Formulierungsentwicklung zu unterstützen. Mithilfe einer hochmodernen Ausstattung sowie der Anwendung von Sicherheitsstandards auf höchstem Niveau manifestieren wir unseren ganzheitlichen Ansatz „From Lab to Production“.

Vor knapp 20 Jahren waren wir als Maschinenbauer mit eigenen Reinräumen Vorreiter. Das Risiko dieser Investition hat sich schon lange ausgezahlt, und das tut es auch dieses Mal: Durch mehr Sicherheit für unsere Mitarbeiter, noch bessere Verifizierung der Prozessparameter und durch Ihr Vertrauen in unsere Technologie und unsere Expertise.

Ihr

Thomas Weller,
CEO bei 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 Dreher; **Redaktionsteam:** Rosemarie Christ, Markus von Mallinckrodt, Jan Türk, Michael Waghübinger; Die Magaziniker GmbH Stuttgart: Christoph Kalscheuer, Tina Hofmann, Rebekka Schramke, Monika Unkelbach; **Redaktionelle Mitarbeit:** Dr. Karlheinz Seyfang, John van Tol; **Konzeption und Realisierung:** Die Magaziniker GmbH, Stuttgart; **Übersetzung:** Gabriele Rosenland, Übersetzungen, Auenwald; **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:** 2.050 (500 in Deutsch, 1.550 in Englisch); **Abbildungen:** Titel: Janine Kyofsky, shutterstock.com/VladK; Seite 3: Tom Philippi



Harro Höfliger

* 24. April 1937 † 12. Mai 2019

Erweiterung des Standorts Aspach

Das 2013 eröffnete Fertigungs- und Logistikzentrum in Aspach ist um ein zweigeschossiges Industriegebäude mit rund 1.500 Quadratmetern pro Stockwerk erweitert worden. Neben einer größeren Logistikfläche bietet die Halle Platz für einen hochmodernen Maschinenpark, mit dem sich Aufträge künftig schneller abwickeln lassen. Ab Mai ziehen sukzessive 15 neue Fertigungs- und Fräsmaschinen ein. Darunter sind auch Fünffachs-CNC-Bearbeitungszentren für großformatige Werkstücke, die bislang zugeliefert wurden. Der Standort Aspach versorgt das Stammwerk in Allmersbach im Tal sowie die Werke in Backnang und Satteldorf mit Bauteilen und Material. ■



In Aspach lassen sich Aufträge künftig noch schneller abwickeln.

„Unsere Techniker sind gleich vor Ort“

Harro Höfliger hat seit 2014 eine Niederlassung in Istanbul. Sales Manager Baykal Karadeniz erzählt, was den türkischen Standort besonders macht.

Was unterscheidet Ihren Standort von anderen Niederlassungen?

Wir sind die erste Niederlassung weltweit, die alle Unternehmen der Excellence United Allianz vertritt! Bis 2014 waren lokale Vertriebspartner für den Markt zuständig. Als die Nachfrage stieg, gründeten wir das gemeinsame Büro. Der Geschäftsführer der Allianz Fikret Uslu vertritt Glatt, Fette Compacting und Bausch+Ströbel, ich bin als Vertriebsleiter für Uhlmann und Harro Höfliger zuständig. Unser Fokus liegt auf dem Verkauf von neuen Maschinen sowie dem After-Sales, der den technischen Support durch unsere drei eigenen, gut ausgebildeten Techniker umfasst. Der lokale Service ist sehr wichtig für unsere Kunden, denn dadurch können wir schnell und für sie günstig helfen. Unsere Techniker kommen am Tag des Anrufes oder am darauffolgenden Tag zum Kunden.

Was sind die Besonderheiten des türkischen Marktes?

Die türkische Pharmaindustrie stellt bislang hauptsächlich Generika in großen Mengen auf einem sehr niedrigen Preisniveau her. Daneben importiert der Medizinsektor auch viele Produkte aus an-

deren Ländern, hauptsächlich aus Südostasien. Doch langsam verändert sich der Markt, Medizintechnik gewinnt an Bedeutung und die Pharmaproduktion wächst. Das liegt vor allem an einem neuen Gesetz des türkischen Gesundheitsministeriums, das die lokale Produktion von Medikamenten fördert und Importe verteuert. Im ersten Schritt führt das dazu, dass mehrere internationale Unternehmen ihre Produktion durch Auftragsfertigung hierher verlagern, in Zukunft werden sie auch stärker vor Ort investieren. Wir bekommen dadurch vermehrt Anfragen nach Produktionsanlagen für Pharma und Medizintechnik.

In welchen Bereichen sehen Sie die größten Wachstumschancen?

Das größte Potenzial sehe ich bei der Produktion von Trockenpulverinhalatoren. Hier bieten wir DPI-Maschinen zum Befüllen von Blistern und für die Montage der Inhalatoren – als Teil unseres Portfolios für Medical & Pharmaceutical Device Assembly – sowie Kapselfüllmaschinen an. Dieser Bereich wird von der Regierung besonders gefördert. Außerdem sehe ich Wachstumschancen durch die Automatisierung der Naht-

materialherstellung. Hier wird noch viel per Hand gemacht. Aber auch transdermale und orale Darreichungssysteme, Produkte für die Wundversorgung und



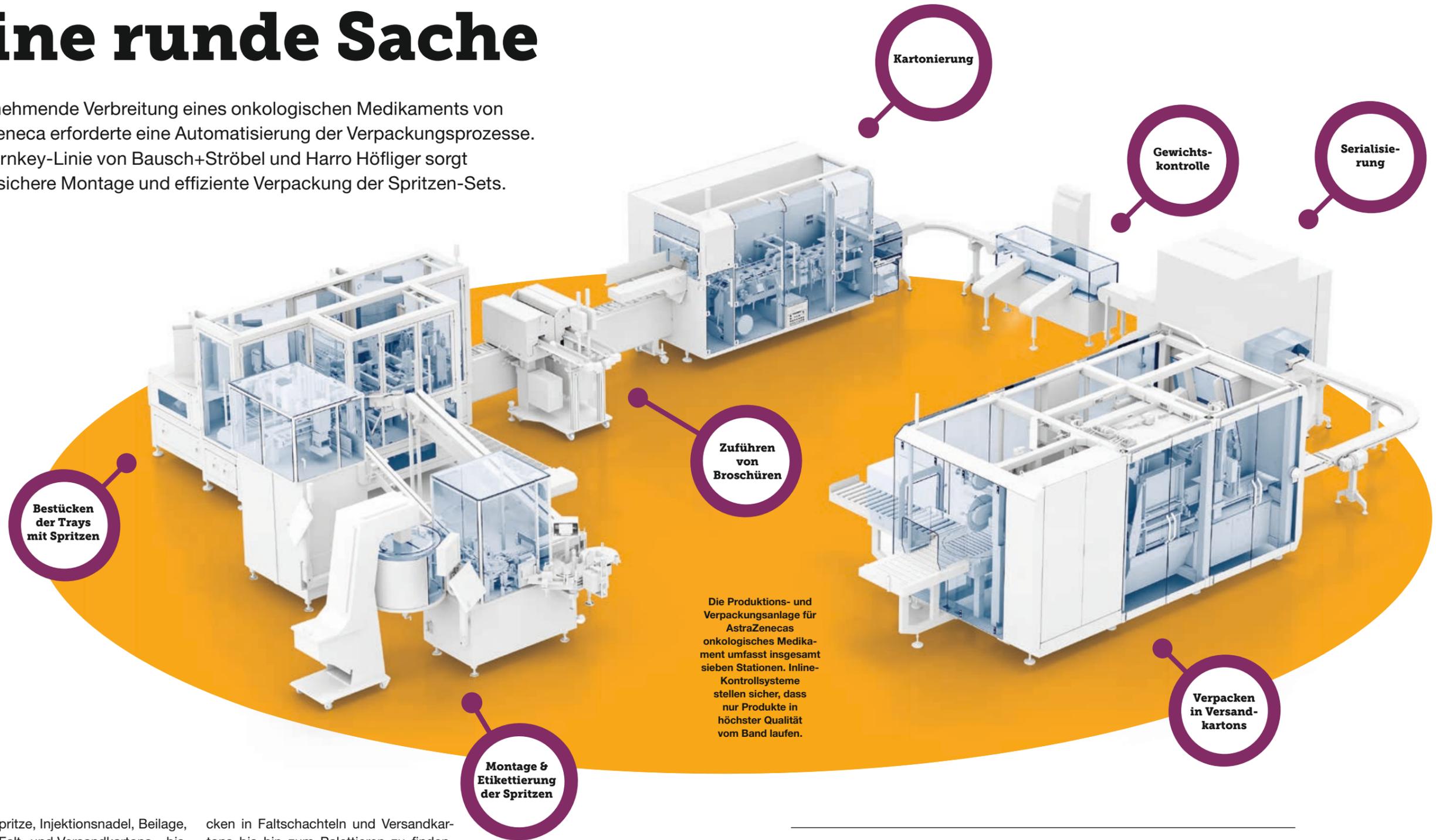
Sales Manager Baykal Karadeniz sieht das größte Potenzial für Wachstum bei der Produktion von Trockenpulverinhalatoren.

New Drug Delivery Systems werden immer wichtiger. Mein Ziel ist es, einen Schlüsselkunden zu finden, der seine Produktion erfolgreich automatisiert. Solch ein Positivbeispiel wird auch andere Unternehmen überzeugen. ■



Eine runde Sache

Die zunehmende Verbreitung eines onkologischen Medikaments von AstraZeneca erforderte eine Automatisierung der Verpackungsprozesse. Eine Turnkey-Linie von Bausch+Ströbel und Harro Höfliger sorgt für die sichere Montage und effiziente Verpackung der Spritzen-Sets.



Spritze, Injektionsnadel, Beilage, falt- und Versandkartons – bis vor Kurzem wurde ein Großteil des Verpackungsprozesses für dieses Produkt von AstraZeneca manuell erledigt. Die weltweit gestiegene Nachfrage nach dem Medikament machte es jedoch erforderlich, die Verpackungsprozesse innerhalb der Produktionslinie zu automatisieren. Für Harro Höfliger bedeutete das, Lösungen für das Bestücken der Kunststoff-Trays mit Spritze und Injektionsnadel sowie für das Verpa-

cken in Faltschachteln und Versandkartons bis hin zum Palettieren zu finden, inklusive Serialisierung und Aggregation, um die derzeitigen und künftigen Marktanforderungen erfüllen zu können. Gefordert waren auch Systeme zur engmaschigen Qualitätskontrolle.

Es galt außerdem, die maschinellen Prozesse weitestgehend dem bisher verwendeten Packmaterial mit dem komplexen Design anzupassen. Das gelang unter anderem mit einer maßgeschneiderten Lösung für das knifflige Vereinzeln

RAFF Digital, AstraZeneca

„Die gemeinsame Herangehensweise während des Projekts hat deutlich gemacht, dass wir mit Harro Höfliger den richtigen Partner für die Turnkey-Linie gewählt hatten.“



Paul Bradley, Projektmanager bei AstraZeneca

Der leistungsfähige Sammelpacker MCP (Modular Case Packer) von Harro Höfliger punktet mit optimaler Zugänglichkeit, schneller Formatumstellung und reproduzierbaren Einstellmöglichkeiten.



der genesteten Kunststoff-Trays und -deckel. Im Projekt war auch der Excellence United Partner Bausch+Ströbel vertreten, der die Maschinen für die Montage der vorgefüllten Spritzenkörper und -kolben plus Etikettierung lieferte. Ergebnis der engen Zusammenarbeit mit dem Kunden, Bausch+Ströbel sowie weiteren Technologielieferanten ist eine Turnkey-Linie, in der Harro Höfligers horizontale Kartoniermaschine MKT und der Sammelpacker MCP (Modular Case Packer) ihre Stärken ausspielen.

„Um die Nachfrage nach unserem Medikament bedienen zu können, sind zuverlässige Prozesse und eine lückenlose Qualitätskontrolle ein Muss“, sagt Paul Bradley, Projektmanager bei AstraZeneca. Die Aufgabe war anspruchsvoll, wie er betont: „Ein Medikamentensatz kann sowohl mit zwei Fertigspritzen inklusive Nadeln als auch nur mit einer Spritze plus Nadel geliefert werden. Deshalb standen für Harro Höfliger zwei Formate ohne Formatumbau im Lastenheft.“

Sanftes Handling

Insgesamt sieben Stationen umfasst die Produktions- und Verpackungslinie, dazu zahlreiche Inline-Kontrollsysteme. Sie stellen sicher, dass die empfindlichen

Spritzen nicht brechen, splintern oder verkratzen, die sterilen Komponenten nicht beschädigt werden und nur komplette, einwandfrei verpackte Produkte zum Patienten kommen. Den Anfang bildet die Bereitstellung, Zuführung, Montage und Etikettierung der befüllten Spritzen. „Mit unserem gemeinsamen Know-how und exakt aufeinander abgestimmten Prozessen, sowohl in der Technik wie im Projektmanagement, konnten wir schnell die Lösung für die reibungslose Integration unserer Anlage finden“, sagt Martin Kern, Sales Group Leader bei Bausch+Ströbel. Im nächsten Schritt werden die vereinzelt Kunststoff-Trays dem Prozess zugeführt. Servogetriebene Übergaben neigen die Spritzen in einem definierten Winkel, um sie passgenau in das Einer- beziehungsweise Zweier-Tray einsetzen zu können.

Die Zuführung der verblisterten Injektionsnadeln mit Sicherheitssystem erfolgt weiterhin manuell. Die Bediener legen sie als Fünferstreifen in Produktaufnahmen ein, die durch ihre spezielle Form sicherstellen, dass nach dem automatischen Trennen in Einzelpackungen nur richtig orientierte, flach liegende Nadeln in das Tray gelangen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass sich später der Kunststoffdeckel optimal auf-

setzen und montieren lässt. Eine taktile Qualitätskontrolle überprüft bei jedem Produkt, ob der Deckel zu 100 Prozent korrekt sitzt, denn nur einwandfrei verschlossene Trays werden dem Kartonierer zugeführt. Die Zuführung ist speziell auf die Faltschachtel mit der charakteristischen schrägen Verschlussklappe zugeschnitten.

Zuverlässige Kartonierung

Kein Set ohne Patienteninformation oder Broschüren – je nach marktspezifischen Vorgaben wird die entsprechende Beilage während des Transports zum Kartonierer auf das Tray gelegt. In der MKT erfolgt der Einschub horizontal in die Faltschachtel, mit einer Leistung von 30 Packungen pro Minute für beide Formate.

Die anschließende Gewichtskontrolle stellt genau fest, ob jede Faltschachtel korrekt bestückt ist. Liegt eine Abweichung vor, schleust ein Ausstoß die betreffende Packung aus. Für den erforderlichen Schutz gegen Manipulation und die Erfüllung der marktspezifischen Anforderungen sorgt die Applikation von Tamper-Evident-Etiketten oder Vignetten über den Einstecklaschen. Auch hier überprüft eine Kontrolleinheit die korrekte Positionierung ebenso wie die Vollständigkeit und Lesbarkeit der Bedruckung mit variablen Daten wie zum Beispiel Chargennummer, Herstellungs- und Ablaufdatum und anderen marktspezifischen Anforderungen an Serialisierung und Aggregation.

Effizienz im neuen Design

Das Ende der Linie bildet Harro Höfligers modularer Sammelpacker MCP. Er punktet nicht nur mit höchster Effizienz beim automatischen Stapeln, Verpacken und Verschließen, sondern auch mit dem neuen Turnkey-Maschinendesign von



AstraZenecas erfolgreiches Medikament kann aus zwei Glasfertigspritzen mit Injektionsnadel oder auch nur aus einer Spritze mit Nadel bestehen. Daher sah das Lastenheft für Harro Höfliger zwei Formate ohne Formatumbau vor.

Harro Höfliger. Der Maschinenschutz ermöglicht optimale Sicht auf den Verpackungsprozess, noch bessere Zugänglichkeit und ein ergonomischeres Arbeiten. Jeweils 15 Faltschachteln werden einbahnig zugeführt, automatisch gruppiert und gestapelt und dann schonend seitlich in den Umkarton eingeschoben (Sideloadung). Mittels eines Kamerasystems werden die gestapelten Faltschachteln aggregiert, also auch datentechnisch zu größeren Gebinden zusammengeführt. Erst danach wird der Umkarton mit Klebeband verschlossen, etikettiert, serialisiert und mit einem Corner-Wrap Label gekennzeichnet. Nach einer letzten Prüfung des Codes durch ein Kamerasystem erfolgt die Palettierung der Kartons. ■

Über AstraZeneca

AstraZeneca plc ist ein globales, wissenschaftlich orientiertes biopharmazeutisches Unternehmen, dessen innovative Medikamente von Millionen Patienten weltweit verwendet werden.



Hält ganz dicht!



Ein völlig neues Verfahren zur kontaktlosen Siegelung wasserlöslicher Mehrkammer-Pouches ermöglicht kompaktere Siegelnähte, eine bessere Haptik und eine effizientere Produktion. Angestoßen vom Markt, wurde das Projekt „Wassersiegelung mit InkJet-Drucker“ von den Tüftlern und Machern der Engineering & Innovation Services von Harro Höfliger entwickelt und umgesetzt.

Gut ist nicht gut genug – diese Motivation ist Treiber im Hause Harro Höfliger und speziell im Team Engineering & Innovation Services. Wenn es darum geht, bewährte Lösungen zu verbessern oder zukunftssträngige Technologien zu entwickeln, gehen die 16 Mitarbeiter abseits der Tagesroutine kreativ ans Werk und stellen Prozesse im wörtlichen Sinn auf den Prüfstand. Auch die Heißsiegelung von wasserlöslichen, mit Wasch- oder Reinigungsmittel befüllten Mehrkammer-Formpackungen aus Polyvinylalkohol (PVOH) nahmen sie unter die Lupe. Ergebnis: Harro Höfliger setzt bei der Produktion der Pouches nun auf ein innovatives Verfahren zur Wassersiegelung auf Basis eines modifizierten Tintenstrahldruckkopfes. Mit seiner Hilfe wird punktgenau und kontrolliert Wasser auf die Deckfolie aufgebracht, welches diese anlöst. Eine Walze bringt sie dann exakt auf die thermogeformte, mit Pulver oder Gel befüllte Bodenfolie auf.

Beim Kontakt der Folien entsteht eine sehr homogene, dichte und äußerst strapazierfähige Siegelnaht, die zudem deutlich schmaler ausfällt als bei der Heißsiegelung. Dies ermöglicht nicht nur eine größere Designvielfalt der Mehrkammerprodukte, sondern auch eine kompaktere Form. Bei gleicher Folien-

„Kreativität ist bei uns kein Selbstzweck. Wir entwickeln grundsätzlich anwendungsorientiert.“



Achim Wolf,
Leiter Engineering &
Innovation Services bei
Harro Höfliger

breite können somit pro Takt mehr Packungen hergestellt werden. Zudem verursacht der kontaktlose Wasserauftrag keinerlei Verschmutzung und reduziert den Aufwand für Reinigung und Wartung der Anlage. Für den Verbraucher wiederum bedeutet die bessere Druckstabilität noch mehr Sicherheit beim Handling.

Erst Tüftler, später Prozessoptimierer
„Kreativität ist bei uns trotzdem kein Selbstzweck. Wir entwickeln grundsätzlich anwendungsorientiert am Bedarf im Markt“, betont Achim Wolf, Leiter der Abteilung Engineering & Innovation Services. „Triebfeder bei diesem Innovationsprojekt waren die neuen Anforderungen unserer Kunden an das Design von Mehrkammerprodukten und an die Haptik. Wir wollten ihnen Möglichkeiten für attraktivere Formpackungen eröffnen und ihre Produktion noch effizienter machen.“ Gemäß den Prozessen des internen Innovationsmanagements bei Harro Höfliger ging das Team auch bei der Wassersiegelung in mehreren Phasen systematisch vor. „Den Anfang machen bei uns Prinzipversuche. Wir hatten vier verschiedene Ideen für die Wassersiegelung und haben alle ausgiebig getestet. Der Druckkopf erwies sich als optimal, da jeder einzelne Wassertropfen exakt steuerbar ist und der kontaktlose Auftrag



Links: Die PVOH-Folie wird in Form tiefgezogen, dann werden die Kammern mit den verschiedenen Medien wie Pulver, Gel oder Flüssigkeit sauber befüllt. Rechts: Nach der Wassersiegelung von Deck- und Bodenfolie werden die Mehrkammerpackungen ausgestanzt oder ausgeschnitten.

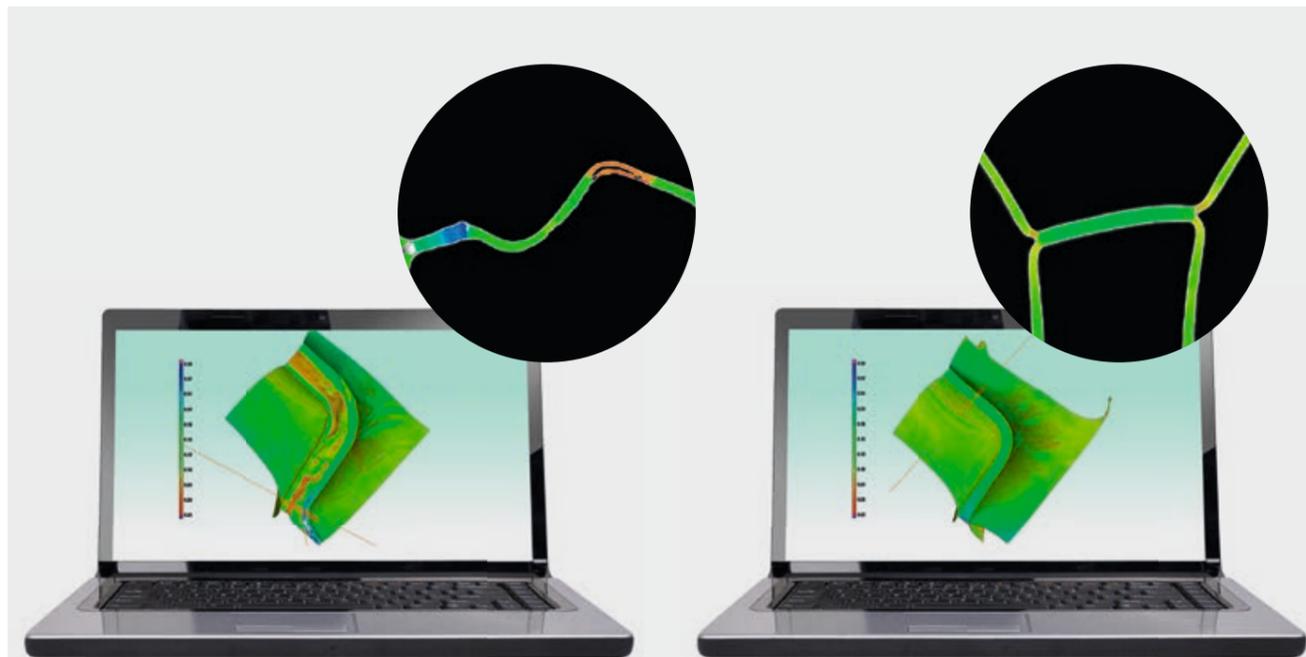
viele Vorteile bietet“, erläutert Wolf. In der nächsten Phase, der Prüfung der Prozessfähigkeit an einem Prototyp, hatte sein Team von Beginn an die Anforderung einer 24/7-Produktion bei hoher Geschwindigkeit im Blick. Auf der semi-automatischen Maschine Omni FS wurden wassergesiegelte Muster hergestellt, die Drucktests, Fall- und Auflösetests überstehen mussten. Erst danach folgte die Integration in die Produktionsanlage des Kunden. „Bei Bedarf sind meine Mitarbeiter bis zur Optimierung beim Kunden vor Ort. Durch die Versuche bei uns im Haus ist komplexes Wissen entstanden, das wir gerne weitergeben. Anfangs sind wir Tüftler, später Prozessoptimierer“, erklärt Wolf.



Das neue Verfahren ermöglicht eine größere Designvielfalt von Mehrkammerprodukten sowie mehr Sicherheit beim Handling durch den Verbraucher.

Mehr Genauigkeit, weniger Material

Die Wassersiegelung ist allerdings nur ein Puzzleteilchen bei der ständigen Optimierung von Produktionsprozessen der Mehrkammer-Pouches. Achim Wolfs Team feilt auch an technischen Lösungen und Prozessparametern für den Formungsprozess, um beispielsweise den Materialeinsatz von PVOH-Folie zu reduzieren. Ein neues Dosierverfahren, mit dem die Pulverformulierungen noch präziser und sauberer abgefüllt werden können, ist bereits funktionell entwickelt. In der nächsten Phase wird es für die Anwendung adaptiert werden. Achim Wolf: „Wir überarbeiten permanent den Gesamtprozess und entwickeln immer wieder neu für den Kunden.“ ■



Die 3D-Computertomographie der Siegelkontur zeigt: Bei der Heißsiegelung wasserlöslicher Formpackungen weist die Naht minimale Brüche auf.

Bei der Wassersiegelung mithilfe eines modifizierten Tintenstrahldruckers entsteht eine homogene, strapazierfähige und schmale Siegelnaht.



Scale-up für mehr Sicherheit

Mit der Erweiterung der Reinräume und einem hochmodernen Labor baut Harro Höfliger sein Angebot für Kunden weiter aus. Neue Analyse-möglichkeiten und Sicherheitsvorkehrungen minimieren das Risiko für Kunden, aber auch für Mitarbeiter. Vier Mitarbeiter erzählen von den Möglichkeiten, Vorteilen und Chancen der Expansion.

Als der Apotheker Dr. Karlheinz Seyfang vor knapp 20 Jahren die Abteilung Pharma Services bei Harro Höfliger ins Leben rief und die ersten Reinräume einrichtete, machte er das Unternehmen damit zum Vorreiter unter den Maschinenbauern. Seitdem ist dieser Bereich kontinuierlich gewachsen und heute fes-

ter Bestandteil der Serviceidee ALL YOU NEED. Beim Kauf von Maschinen und bei der Entwicklung von Prozessen gehört Risikominimierung zur höchsten Priorität. Mit dem Angebot der Division Process Services begleitet Harro Höfliger Kunden auf ihrem Weg von der ersten Idee bis zur Produktion. Die Erweiterung der Reinräume und das neue Labor

waren unerlässliche Schritte, um dieses Angebot weiter auszubauen. Die Erweiterung ist Teil des kontinuierlichen Verbesserungsgedankens, der Harro Höfliger antreibt: Mehr Service für unsere Kunden, der bestmögliche Schutz für unsere Mitarbeiter und die Umwelt sowie die Chance, Maschinen stetig weiter zu optimieren. ■

Helmar Lünig, shutterstock.com/Haywiremedia, Harro Höfliger

Die Planung zum Ausbau unserer vier Reinräume begann vor drei Jahren. Bereits zu diesem Zeitpunkt war klar, dass wir mit den vorhandenen Kapazitäten an unsere Grenzen stoßen. Ein Raum wird beispielsweise während des Factory Acceptance Tests (FAT) bis zu mehreren Wochen mit einer Maschine belegt. Zudem wünschen sich viele unserer Kunden, Versuche auszulagern, weil sie selbst nicht über die entsprechenden Räumlichkeiten verfügen. Die Entscheidung für die Erweiterung war daher rasch gefällt. Wir haben jetzt insgesamt zehn Reinräume mit einer Gesamtfläche von mehr als 500 Quadratmetern und zusätzlich 60 Quadratmeter Laborfläche zur Verfügung. Der größte Raum misst rund 10 x 5 Meter. Drei der Reinräume sind als High-Potent-Bereich definiert. Eine zusätzliche Schleuse mit einer Luftdusche ermöglicht es, gefahrlos mit hochpotenten Wirkstoffen bis OEB 5 zu arbeiten. Vier der zehn Reinräume können mithilfe von Zusatz Trocknern bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von zehn Prozent betrieben werden. Eine Ringleitung versorgt alle Reinräume mit vollentsalztem Wasser (VE). Die Luftfeuchte, der Luftstrom sowie die Temperatur lassen sich in jedem Raum bedarfsgerecht steuern. Die Messwerte werden auf einem Display angezeigt und für das Monitoring gespeichert. Zum Schutz der Umwelt filtern wir nicht nur die Abluft, sondern trennen auch das Abwasser: Kontaminiertes Wasser leiten wir zur Verbrennung durch einen Entsorger in einen speziellen Tank. Ganz wichtig war uns aber auch der Schutz unserer Mitarbeiter und unserer Kunden: Die Luftdusche, absenkbare Türdichtungen und ein leichter Unterdruck in allen Räumen verhindern die Kontamination der Umgebungsbereiche bei der Verarbeitung von Wirkstoffen in den Reinräumen. Spezielle Luftabzugssysteme an den Laborarbeitsplätzen sorgen zudem für mehr Komfort bei der Arbeit. ■



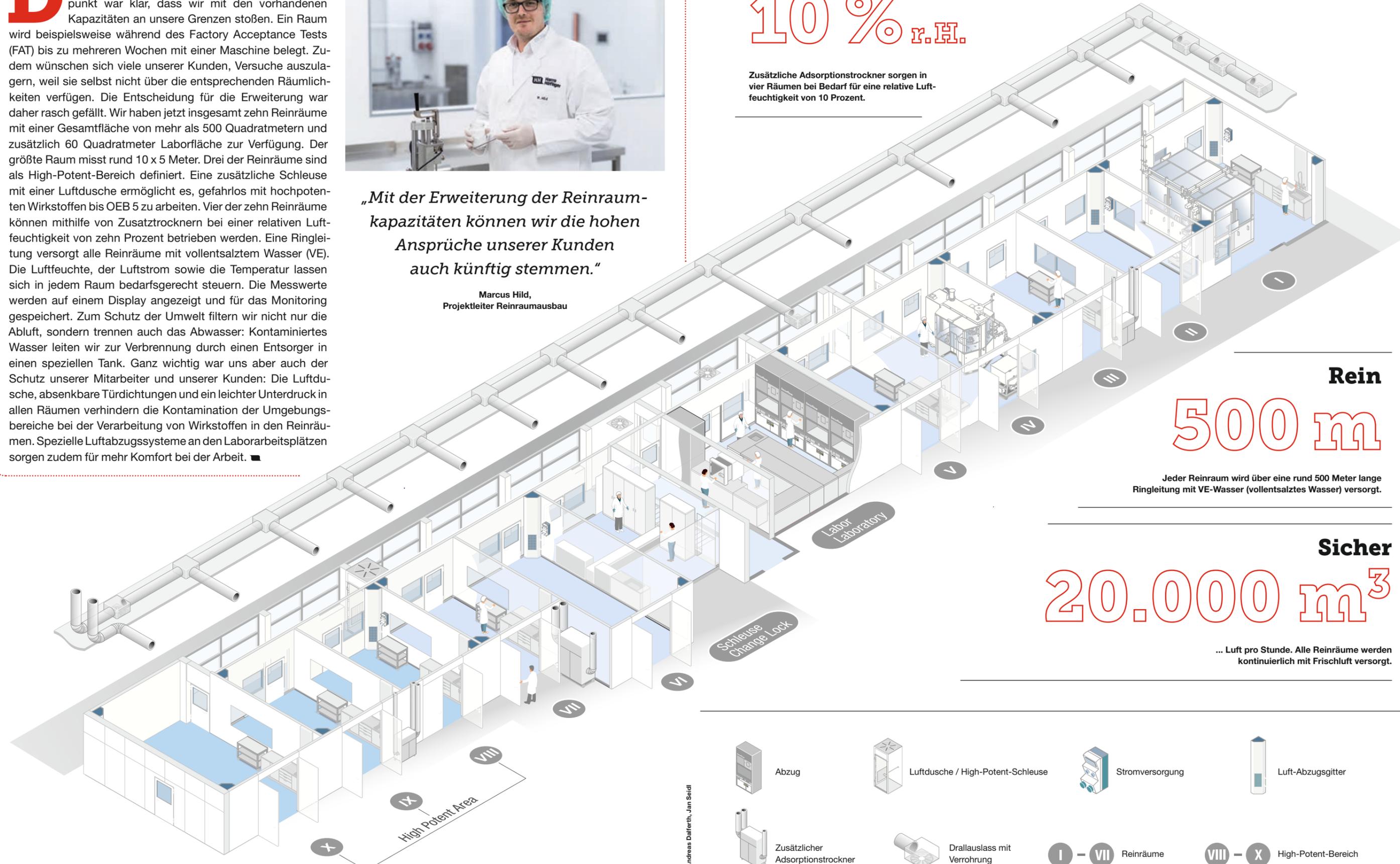
„Mit der Erweiterung der Reinraumkapazitäten können wir die hohen Ansprüche unserer Kunden auch künftig stemmen.“

Marcus Hild,
Projektleiter Reinraumausbau

Trocken

10 % r.H.

Zusätzliche Adsorptionstrockner sorgen in vier Räumen bei Bedarf für eine relative Luftfeuchtigkeit von 10 Prozent.



Rein

500 m

Jeder Reinraum wird über eine rund 500 Meter lange Ringleitung mit VE-Wasser (vollentsalztes Wasser) versorgt.

Sicher

20.000 m³

... Luft pro Stunde. Alle Reinräume werden kontinuierlich mit Frischluft versorgt.



Andreas Daferth, Jan Seidl



Die meisten Mitarbeiter der Pharma Services kommen aus der pharmazeutischen Industrie. Wir kennen die umfangreichen regulatorischen Anforderungen unserer Kunden, sprechen ihre Sprache und verstehen, was sie brauchen. Das sind wichtige Voraussetzungen dafür, sich auf Augenhöhe auszutauschen. Schon jetzt profitieren unsere Kunden davon, dass wir täglich mit einem breiten Spektrum an Produkten und Formulierungen arbeiten. Aufgrund der Erfahrung jedes einzelnen Mitarbeiters haben wir einen Blick dafür, was funktioniert und was Probleme bereiten könnte. Somit können wir dem Kunden konkrete Lösungen wie etwa ein bestimmtes Dosiersystem für sein Produkt vorschlagen, wobei wir immer einen möglichen Scale-up im Blick behalten. Der Dialog zwischen Pharma Services, Konstruktion und

„Wir sprechen die Sprache unserer Kunden und tauschen uns auf Augenhöhe miteinander aus.“

Dr. Elke Sternberger-Rützel,
Leitung Pharma Services

dem Kunden ist das Erfolgsrezept für optimal auf das Produkt abgestimmte Maschinen. Auf Basis der umfangreicheren Möglichkeiten, die uns die neuen Reinräume und die Laborfläche bieten, können wir in enger Zusammenarbeit mit den Kollegen aus der Maschinenentwicklung Füllprozesse entwickeln und verifizieren. Zu einem ganz frühen Zeitpunkt stellen wir eine zuverlässig reproduzierbare Produktgüte über alle Scale-up-Schritte hinweg sicher und tragen damit von Zeit zu Zeit auch dazu bei, die Zulassung des Produktes mit dem Kunden zu beschleunigen. Mithilfe der Methodik des Design of Experiment (DoE) führen wir Versuche, beispielsweise mit unterschiedlichen Maschinengeschwindigkeiten und variablen Filtereinsätzen, durch und ermitteln ein Prozessfenster mit Parametern, die zuverlässig funktionieren. ■



Die Luftdusche ermöglicht das gefahrlose Arbeiten mit hochpotenten Stoffen.



Mithilfe klassischer und hochmoderner Messsysteme lassen sich umfangreiche Analysen durchführen.



Der größte Reinraum misst 10 x 5 Meter und bietet Platz für komplette Anlagen.

Andreas Daiferth, Harro Höfliger



„Mit der Erweiterung des Labors hat sich die Art der Analytik komplett verändert.“

Karin Marek,
Laborleitung

Noch vor zwei Jahren haben wir uns auf rein physikalische Messmethoden beschränkt. Jetzt können wir eine wesentlich größere Bandbreite von Analysen durchführen. Mit den neuen Partikelmesssystemen lassen sich Feinstpartikel messen, die einen großen Einfluss darauf haben, wie sich ein Produkt später verarbeiten lässt. Neu sind unsere Möglichkeiten im nasschemischen Bereich: Mithilfe von Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) können wir Gehaltsbestimmungen durchführen, um festzustellen, ob und in welchem Umfang sich Wirkstoffpartikel an Maschinenoberflächen anreichern. Wir wollen damit sicherstellen, dass es beispielsweise bei Abfüllprozessen zu keinen unkontrollierten Wirkstoff-

verlusten kommt. Mit der Messung der Gleichförmigkeit des Gehalts der Mischung prüfen wir, wie sich ein Produkt bei unterschiedlichen Herstellbedingungen verhält und ob diese Einfluss auf das Abfüllverhalten haben. Für den Bereich Inhalation haben wir jetzt einen New Generation Impactor (NGI), eine Art aerodynamisches Strömungsmodell der Lunge. Der NGI gibt uns die Möglichkeit, die Feinpartikelfraktion (FPF) und die Feinpartikeldosis (FPD) zu bestimmen. Diese Analysemöglichkeit gehört zu den komplexesten, die ich kenne. Insgesamt können wir jetzt den Füllprozess viel besser kontrollieren und damit die CPP (Critical Process Parameter) und auch die CMA (Critical Material Attributes) und ähnlich relevante Informationen für unsere Kunden analysieren oder über unsere bereits umfangreiche Produktdatenbank direkt abfragen. All das bietet die besten Voraussetzungen dafür, unseren Konstrukteuren und Maschinenentwicklern fundierte Daten zur Verfügung zu stellen, die sie für die zielgerichtete, zügige und erfolgreiche Konzeption einer Anlage oder für die Verbesserungen bestehender benötigen. Jetzt macht Analytik richtig Spaß! ■

Unsere Kunden haben meistens bestimmte Vorstellungen von der Art des Dosiersystems, mit welchem ihr Produkt zu verarbeiten beziehungsweise abzufüllen ist. Mithilfe der Analysen in unserem Labor können wir zu einem sehr frühen Zeitpunkt feststellen, ob sich diese auch umsetzen lassen oder wir mit unseren gewonnenen Erkenntnissen Einfluss auf die Maschinenentwicklung nehmen müssen. Aufgrund der regulatorischen Anforderungen in der Pharmaindustrie lassen sich nach der Zulassung eines Produkts nur sehr kostspielig und aufwändig Veränderungen an der Maschine oder am Produkt realisieren. Daher ist die frühe Gewissheit über die Funktionalität des Prozesses besonders wertvoll. Wir als Prozessverantwortliche arbeiten Hand in Hand mit unserem Laborteam und der Konstruktion, um spezifischen Anforderungen des Kundenprodukts gerecht zu werden. Für unsere interne Weiterentwicklung sind diese Erkenntnisse ebenso unverzichtbar. Unsere neuen Reinräume geben uns die einmalige Gelegenheit, die beim Kunden vorliegenden Produktbedingungen nachzubilden, dessen Probleme besser zu verstehen und Prozesslösungen dafür zu finden. Durch die Nachstellung der Realbedingungen kann ein aufwändiges Testprogramm zur Qualifizierung und Validierung neuer Maschinen reduziert und Tests für Parameter-Setups oder für Sonderlösungen zu Harro Höfliger verlagert werden, wofür der Kunde vorzugsweise seine wirkstoffhaltigen Originalformulierungen oder Placebo bereitstellt. Durch Schulungen und Produktionsunterstützung beim Kunden kann das teure, zeitaufwändige Einfahren der Maschine ebenfalls reduziert werden. ■

„Die Erweiterung der Reinräume und der Analytik gibt uns ganz neue Möglichkeiten, Prozesse zu erkennen und zu verbessern.“

Michael Renz,
Prozessingenieur Engineering &
Innovation Services





Die winzige Revolution

Microneedle Patches haben das Potenzial, Impfkampagnen deutlich zu vereinfachen. Auf der Suche nach einer bezahl- und skalierbaren Lösung ziehen das australische Start-up VAXXAS und Harro Höfliger mit viel Enthusiasmus und Sachverstand ins Feld.

Ein Nanopatch™ ist mit mehreren tausend wirkstofftragenden Nadeln bestückt. Mit dem praktischen Applikator lässt sich das Pflaster auch von Laien aufbringen.

Die junge Frau entnimmt der Verpackung einen runden Behälter und platziert ihn sorgfältig am Oberarm ihres Kindes. Mit dem Daumen löst sie einen Impuls aus, der ein winziges Patch auf die Hautoberfläche katapultiert. Das Pflaster ist mit tausenden Nadeln versehen, die mit dem erforderlichen Impfstoff beschichtet sind. Nach den Vorstellungen der Weltgesundheitsorganisation WHO und anderen NGOs (Non-Governmental Organisations) sowie privaten Gruppen sollen konventionelle Impfkampagnen künftig durch die sogenannten MAPs (Microneedle Array Patches) ergänzt werden. Schluss mit Spritzen, die nur von qualifiziertem Fachpersonal gegeben werden können. Schluss mit Flüssigimpfstoffen, für die eine durchgehende Kühlkette erforderlich ist. Vor al-

lem für Entwicklungsländer ist eine einfache Impfung per Microneedle Patch eine vielversprechende Alternative. Das australische Start-up VAXXAS und Harro Höfliger arbeiten an der Umsetzung dieser Technologie, mit Blick sowohl auf die Kostenaspekte als auch auf den Prozess des Scale-up.

Der Blick fürs Machbare

Das aus einem Spin-off des Australian Institute of Bioengineering & Nanotechnology der University of Queensland entstandene Technologieunternehmen konzentriert sich auf neuartige Technologien zur Impfstoffverabreichung. Das von VAXXAS entwickelte Nanopatch™ ist vorwiegend für bekannte Impfstoffe vorgesehen. Schon in einem frühen Stadium wollte das interdisziplinär aufgestellte Forscherteam sicherstellen, dass sich die Ideen und Prozesse von Laborstudien zuverlässig in eine großvolumige Serienfertigung übertragen lassen.

Michael Junger, Head of Medical Device and Process Engineering bei VAXXAS, erklärt: „Wir haben uns daher an Harro Höfliger gewandt und uns sehr gefreut, dass die Experten schnell dazu bereit waren, uns bei der Entwicklung des Devices mit Blick auf ein späteres Skalieren des Produktionsprozesses zu unterstützen.“ Für Stefan Bernsau, Director

„Eine großartige Technologie, die das Impfen in Zukunft sehr vereinfacht.“



Stefan Bernsau,
Director Needle Technology
bei Harro Höfliger

und unseren Ressourcen.“ Das Projekt mit VAXXAS verknüpft viele Technologieplattformen von Harro Höfliger: die aseptische Montage, die Automatisierung sowie die Befüll- beziehungsweise Dosiertechnologie.

Bernsau: „Das Gesamte ist eine äußerst anspruchsvolle Prozessentwicklung, da nach dem Beschichten und vor der Montage auch der Trocknungsprozess der unterschiedlichen Wirkstoffe unter aseptischen Bedingungen berücksichtigt werden muss.“ Mit der Thematik Microneedle Patches beschäftigt sich Harro Höfliger schon länger und Stefan Bernsau nimmt hierzu regelmäßig an Konferenzen teil, unter anderem bei der WHO. Er hat sich inzwischen ein weltweites Netzwerk aufgebaut, um gemeinsam mit anderen Experten an praktikablen Lösungen für diese Zukunftstechnologie zu arbeiten. Bernsau: „Das ist eine großartige Technologie mit vielen Herausforderungen, die das Impfen in Zukunft sehr vereinfacht. Die konsequente Herangehensweise an neue Prozesse und Entwicklungen unter Berücksichtigung aseptischer Anforderungen gemeinsam mit VAXXAS entspricht genau der Philosophie von Harro Höfliger.“

Das geht unter die Haut

Das Nanopatch™ von VAXXAS besteht aus einem Polymerquadrat, das einen Quadratzentimeter groß und mit mehreren tausend lediglich 0,25 Millimeter hohen nadelförmigen Mikrostrukturen bestückt ist. Diese sind mit Impfstoff beschichtet und injizieren ihn direkt in die immunzellenreichen Hautschichten.

Mithilfe des Applikators lässt sich das Nanopatch™ auch von Laien ganz einfach anbringen. Das spezielle Design stellt dabei sicher, dass der Impfstoff – unabhängig von alters- und geschlechtsbedingter Hautbeschaffenheit – konsistent verabreicht wird. Eine Kühlung des Wirkstoffes ist aufgrund seines festen Aggregatzustandes nicht erforderlich.

„Die Nanotechnologie wird in der sterilen Herstellung künftig die Norm sein.“



Mike Junger,
Head of Medical Device and Process
Engineering bei VAXXAS

Mike Junger erzählt: „Unsere Unternehmensphilosophie ist ‚Do it yourself‘. Ich vertraue auf die Fähigkeiten meiner Mitarbeiter. Sie verstehen unser Produkt, und sie haben die Werkzeuge, um ihren Job besser zu erledigen als jeder andere. Wir hatten deshalb nicht die Erwartung,

Über VAXXAS

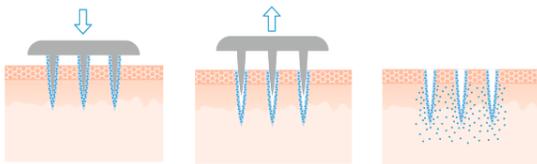
VAXXAS ist ein Technologie-Start-up-Unternehmen und basiert auf Forschung am Australian Institute of Bioengineering & Nanotechnology der University of Queensland. Es beschäftigt sich mit der Verbesserung der Wirksamkeit von Impfstoffen durch die Verabreichung in die Haut mithilfe des Nanopatch™.



Viele Wege führen zum Ziel

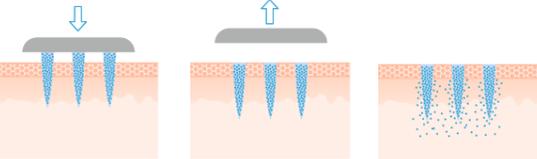
Mikronadeln sind für mehrere Märkte attraktiv: Zum einen für Impfkampagnen in Entwicklungsländern, zum anderen aber auch für Hochpreisprodukte, wie beispielsweise Mittel gegen Migräne. Bei der Entwicklung der Mikronadel-Technologie verfolgen die diversen Entwicklungsteams und Forscher sowohl bei der Wahl des Materials als auch bei der Form des Wirkstoffauftrags beziehungsweise der -abgabe unterschiedliche Strategien.

Beschichtete Mikronadeln



Die aus Metall oder Kunststoff hergestellten Mikronadeln werden mit flüssigem Wirkstoff versehen, der sich später in der Haut auflöst. Dazu werden sie entweder in Wirkstofflösung getaucht oder bedruckt und anschließend getrocknet.

Selbstauflösende Mikronadeln



Aus einem geeigneten Polymer (PVP, PVOH) sowie dem zu verabreichenden Wirkstoff werden die Mikronadeln geformt. Bei der Herstellung mit einem Druckverfahren sind die Nadeln bereits Bestandteil des Trägerpflasters, in einem anderen Herstellungsverfahren werden sie nachträglich aufgeklebt. Nachdem die Nadeln in die Haut eingedrungen sind, lösen sie sich komplett auf, wobei sie den Wirkstoff abgeben.

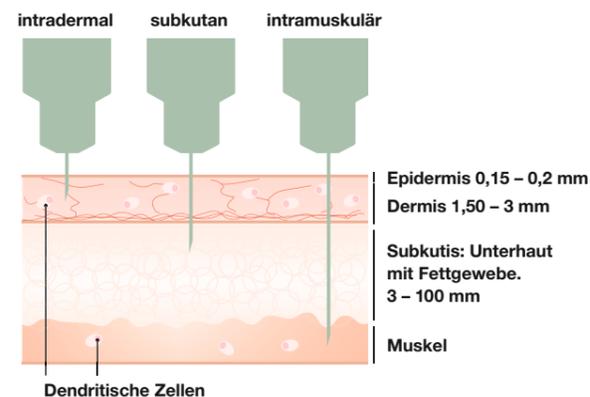
Hohle Mikronadeln



Hohle Mikronadeln (HM) sind für die Verabreichung höherer Wirkstoffdosen vorgesehen. In die Nadeln aus Edelstahl werden dazu Kanäle gebohrt, beispielsweise mit einem Laser. Die auf der Trägerfolie in einem Reservoir enthaltene Wirkstofflösung gelangt durch die Hohlnadeln in die Haut.

Gezielter schützen

Neueste Studien haben ergeben, dass die intradermale Impfung Vorteile gegenüber der bisher üblichen Verabreichung des Impfstoffs in die Unterhaut (Subkutis) oder in den Muskel haben kann. Anders als in der Unterhaut und dem Muskel, wo sich nur wenige Abwehrzellen des Immunsystems befinden, kommen in der oberen Hautschicht (Dermis) Abwehrzellen vom dendritischen Typ sehr häufig vor. Diese Zellen sind für die Einleitung der Immunabwehr zuständig. Wird der Impfwirkstoff hier verabreicht, sorgen sie für eine stärkere Immunantwort und damit für einen verbesserten Impfschutz. Diesen Ansatz verfolgen auch Microneedle Patches. VAXXAS verspricht sich davon die Möglichkeit, geringere Dosen von Impfstoffen gezielter zu verabreichen und so ihre Wirksamkeit zu optimieren.



dass Harro Höfliger alle Herausforderungen allein löst. Uns war es wichtig, in enger Zusammenarbeit mit den Maschinenbauspezialisten mit viel Erfahrung unsere Ideen so weiterzuentwickeln, dass sie sich am Ende garantiert praktisch umsetzen lassen.“

Harte Tatsachen

VAXXAS hat sich den Beschichtungsprozess der Mikronadeln mit Impfstoff patentieren lassen. Nun steht die anspruchsvolle Aufgabe an, eine Anlage zu konzipieren, auf der sich die VAXXAS-Technologie kostengünstig und automatisiert in Großserie realisieren lässt. Die größten Herausforderungen sind das hochpräzise Beschichten der Nadeln mit Impfstoff, der anschließende Trocknungsprozess sowie die Siegelung – und das alles in aseptischer Umgebung. Bernsau: „Um eine ausreichende Menge von Wirkstoff aufzubringen, müssen die Nadeln mehrfach beschichtet werden. Dazu benötigen wir ein kontaktloses hochpräzises, automatisiertes und kameraüberwachtes Dosiersystem, das unter sterilen Bedingungen arbeitet.“

Noch gibt es einiges zu tun. Die Ideenschmiede VAXXAS und die Spezialisten von Harro Höfliger stehen daher in ständiger Verbindung. Junger erklärt: „Wir sind der Ansicht, dass die Micro- und Nanotechnologie in der sterilen Herstellung künftig die Norm sein wird. Aber davon müssen wir die Regulierungsbehörden und die Industrie überzeugen, damit Vorgaben und Standards angepasst werden. Mit unserem Nanopatch™ leisten wir einen wichtigen Beitrag dazu.“



Schlagkräftige Alternative

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sieht Microneedle Patches als Chance für die Impfstoffverabreichung in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

Um die 20 Millionen Kinder zu erreichen, die jedes Jahr nicht vollständig immunisiert sind, braucht es dringend neue Mittel und Ansätze.¹ Krankheiten, die durch Impfung verhindert werden können, sind für 1,5 Millionen Todesfälle verantwortlich. Die meisten davon in einigen wenigen Ländern mit sehr schwacher Gesundheitsinfrastruktur, wo es eine große Herausforderung ist, abgelegene Gegenden oder Konfliktgebiete zu erreichen. In diesen Ländern wird eine Impfung durch mehrere Faktoren erschwert: Die meisten Impfstoffe müssen vom Zeitpunkt ihrer Herstellung bis zu ihrer Verabreichung gekühlt und durch eine Fachkraft korrekt vorbereitet werden; dazu kommt, dass Pflegepersonal und Kinder keine Nadeln und die damit verbundenen Schmerzen mögen.² Um Kosten zu sparen, werden die meisten Impfstoffe in Multidosis-Fläschchen abgefüllt, die aber nur ungern geöffnet werden, wenn zum Impfzeitpunkt nicht genügend Kinder vor Ort sind. Microarray Patches (MAPs) sind so konzipiert, dass sie diese Problematik angehen und das Impfen in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen revolutionieren können. ■

1. UNICEF WUENIC Analytics. (2019)
2. Arya, J. & Prausnitz, M. R. Microneedle patches for vaccination in developing countries. J.Control Release (2016).doi:10.1016/j.jconrel.2015.11.019

7 Argumente für Microneedle Patches

- Verabreichung als Einzeldosis, ohne Vorbereitung des Impfstoffs
- Einfach anzuwenden
- Keine Kühlkette notwendig
- Verabreichung durch minimal geschultes Personal
- Verringerung der Impfdosis, da Immunzellen gezielt erreicht werden
- Kostenreduzierung
- Bei Impfstoffengpässen kann die Zahl der verfügbaren Dosen erhöht werden, da weniger Impfstoff pro Microneedle Patch im Vergleich zur Injektion notwendig ist



Den ganzen Text gibt es online unter:
www.harro-magazine.com



Bei der Entwicklung eines skalierfähigen Prozesses für die künftige Serienproduktion des Devices baut VAXXAS auf das Know-how der Maschinenbauspezialisten von Harro Höfliger.

Harro Höfliger



Starker Service für kleine Serien

Seit Anfang 2019 bietet das neu gegründete US-Unternehmen Experic Dienstleistungen für die Herstellung, Verpackung, Etikettierung und globale Logistik von klinischen Prüfmustern und maßgeschneiderten Sonderanfertigungen für zugelassene Arzneimittel an. Experic richtet sich an kleine, mittlere und spezialisierte Pharmakunden, die einen erfahrenen Partner und persönlichen Service auf hohem Niveau suchen.



Der hochmoderne Experic-Standort in Cranbury, New Jersey dient auch als als Hightech-Showroom, in dem Kunden Technologie von Harro Höfliger und Uhlmann live erleben können.

Die Produktion klinischer Prüfmuster kann eine echte Herausforderung darstellen, insbesondere für kleine Pharmaunternehmen, Nischenanbieter und Start-ups: Die Kleinserien (je nach Phase nehmen an den Studien zwischen 10 und über 10.000 Probanden teil) müssen unter strengen GMP-Richtlinien hergestellt werden. Die geeignete Gerätetechnologie ist eine weitere Schlüsselkomponente, wenn es darum geht, Testsubstanzen für klinische Studien erfolgreich herzustellen. Die Investitionen in die entsprechende Ausrüstung für die Phasen der klinischen Erprobung können für kleine Pharmaunternehmen kostspielig sein. Eine mögliche Lösung besteht darin, einen Vertragsdienstleister zu finden, der die richtige Anlagentechnologie anbietet, die Bedeutung eines skalierbaren Prozesses versteht und der auf die Bedürfnisse kleiner und spezialisierter Pharmakunden reagieren kann. Angesichts der Vielzahl von Fusionen und Übernahmen in diesem Bereich nimmt das Angebot ab, wodurch es für Pharmaunternehmen dieses Segments immer schwieriger wird, den richtigen Partner zu finden.

Hier schafft das US-Unternehmen Experic seit Anfang 2019 Abhilfe. Als Partner kleinerer Unternehmen produziert und verpackt Experic im Auftrag des Kunden klinische Versuchsmaterialien und maßgeschneiderte Sonderanfertigungen für zugelassene Arzneimittel. Ausgestattet mit modernsten Dosier-

maschinen von Harro Höfliger und einer Blisteranlage von Uhlmann deckt Experic das gesamte Spektrum der Kapsel- und Blisterbefüllung ab. „Das Harro-

„Das Harro-Höfliger-Prinzip beruht auf durchgängigen Prozessen vom Labor- bis hin zum Produktionsmaßstab.“

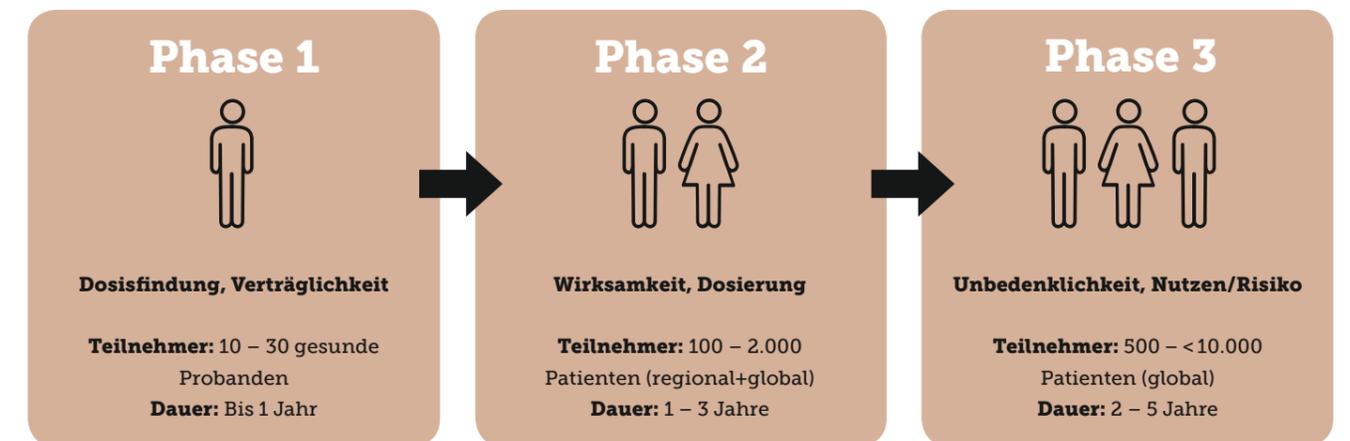


Dr. Justin Lacombe, Director Pharmaceutical Development bei Experic

Höfliger-Prinzip beruht auf durchgängigen Prozessen vom Labor- bis hin zum Produktionsmaßstab“, erklärt Dr. Justin Lacombe, Director Pharmaceutical Development bei Experic. „Nach positiven klinischen Ergebnissen mit Arzneimitteln,

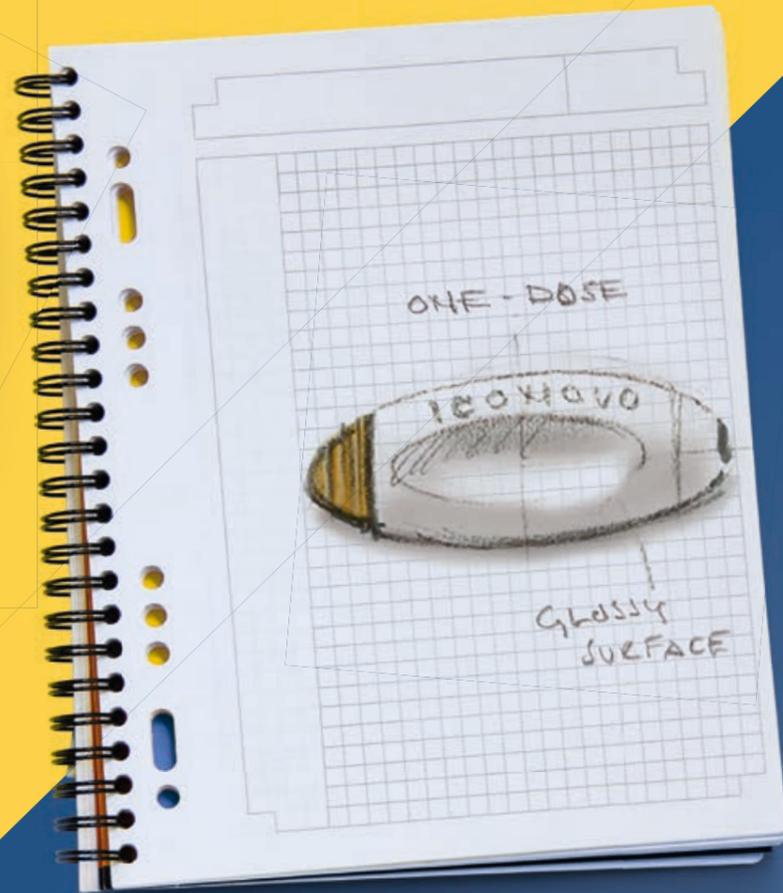
die auf Pilotanlagen hergestellt wurden, kann das Produkt- und Fertigungsprozess-Know-how nahtlos auf Produktionssysteme mit den gleichen zugrunde liegenden Technologien übertragen werden. Dass Schlüsseltechnologien konsequent aus einer Hand geliefert werden, reduziert das Risiko, den Prozess zu einem späteren Zeitpunkt ändern zu müssen. Das spart Zeit und natürlich Geld.“

Die Pläne für die Gründung von Experic reichen zurück ins Jahr 2015. Bereits in dieser frühen Phase war Harro Höfliger an dem Projekt beteiligt und stieg später als Investor mit ein. „Wir sehen mit Experic großes Potenzial für unsere US-amerikanischen Kunden“, sagt Peter Brun, Teamleiter Pharma Services bei Harro Höfliger. „Das Werk schließt eine wichtige Lücke in der Herstellung, Primär- und Sekundärverpackung von Arzneimittel-Kleinserien in den USA. Es dient uns darüber hinaus als Hightech-Showroom, in dem Kunden unsere Technologie live erleben können.“ Das Serviceangebot umfasst nicht nur die Produktion, sondern auch ein GMP-konformes Lager, einen den Anforderungen der Drug Enforcement Administration (DEA) entsprechenden Tresorraum und den weltweiten Vertrieb von Materialien für klinische Studien. „Mit Experic gewinnen Start-ups und kleinere Pharmaunternehmen einen erfahrenen Partner, der sie mit seiner fachlichen Expertise durch die klinischen Studien bis hin zur Zulassung begleitet“, erklärt Thomas Weller, CEO von Harro Höfliger. ■





Iconovo setzt schon bei der Entwicklung auf die perfekte Kombination von Form und Funktion.



Design made in Sweden

Iconovo ist auf die Produktentwicklung kundenspezifischer DPI-Devices spezialisiert – und geht mit einem integrierten Ansatz vor.

Grenzüberschreitendes Netzwerken als Erfolgskonzept – das dänisch-schwedische Medicon Valley ist ein Paradebeispiel dafür. Unzählige Pharma-, Medizintechnik- und Biotech-Unternehmen haben sich auf beiden Seiten des Öresunds angesiedelt und profitieren von

räumlicher Nähe und enger Zusammenarbeit. Eines davon ist das auf Trockenpulver-Inhalatoren (DPI) spezialisierte Start-up Iconovo mit Sitz in Lund. Es hat sich auf die Fahnen geschrieben, seinen Kunden die optimale Kombination aus Inhalations-Device und Formulierung zu bieten und ihnen den Weg zur Markt-

einführung ihres Produkts mit vielfältigen Dienstleistungen zu ebnen. „Damit eine Inhalationstherapie wirksam ist, braucht es ein patientenfreundliches, zuverlässiges Device mit einem guten Design und die exakt darauf abgestimmte Formulierung“, erklärt Dr. Orest Lastow, Mitbegründer, CEO und Leiter Forschung &

Entwicklung von Iconovo. „Unsere Kunden, darunter viele Generikahersteller, verfügen häufig nicht über die Ressourcen, um die langwierige, kostenintensive und risikobehaftete Entwicklungsarbeit inhouse zu leisten. Hier kommt unsere teilweise jahrzehntelange Erfahrung im Inhalationsbereich ins Spiel.“

Vier Plattformen

Lastow und seine 14 Mitarbeiter haben hochmoderne DPI-Devices entwickelt, die exakt auf die zu verabreichende Formulierung angepasst und an Kunden lizenziert werden. Die Palette umfasst derzeit vier Plattformen, die vor allem auf Medikamente für die Behandlung von Atemwegserkrankungen ausgelegt sind: ICOcap (kapselbasiert), ICOpre (diskusbasiert) und ICOone (für den einmaligen Gebrauch). Das Flaggschiff indes ist ICOres, ein reservoirbasiertes Device für multiple Anwendungen. „Aber wir können den Kunden nicht nur Device und Formulierung bereitstellen, sondern ein Gesamtpaket, das analytische Tests, Dokumentation und zusammen mit bewährten Partnern die komplette Lieferkette umfasst“, erklärt Lastow.

Zum Netzwerk des Unternehmens gehört auch Harro Höfliger. Als es deshalb um ein Laborgerät für die manuelle, exakte Dosierung von freifließendem Pulver in Reservoirs ging, musste Iconovo nicht lange suchen. „Mehrere meiner Kollegen und ich kennen Harro Höfliger seit langem, auch viele unserer Kunden vertrauen auf deren Maschinen. Wenn es um Inhalation geht, ist Harro Höfliger die erste Adresse und garantiert höchste Qualität“, sagt Lastow. Sein Team brachte bereits die Idee mit, sich beim Dosierprinzip vom Befüllen eines Gewehrs mit Schießpulver inspirieren zu lassen. Harro Höfliger entwickelte diesen Gedanken weiter, wie immer in Hinblick auf ein Scale-up. Ergebnis ist eine Tabletop-Einheit mit einer speziellen Mikrometermessschraube.

Für die Zukunft gerüstet

ICOres verfügt über zwei Reservoirs. Sie können mit Formulierungen gefüllt werden, die ein oder zwei Wirkstoffe enthalten. Ein Zähler zeigt akkurat die verbleibende Dosis an Inhalationsvorgängen an. Iconovo sieht sich damit für künftige

„Wir diskutieren offen“

Marco Laackmann, Director Inhalation Technology bei Harro Höfliger, im Gespräch mit Orest Lastow.

Warum haben Sie sich auf das Gebiet Inhalation spezialisiert?

Eigentlich bin ich eher durch Zufall zur Inhalation gekommen. Ich habe meine Doktorarbeit über Aerosol-Technologie geschrieben, und Inhalation ist eine wichtige Anwendung. Iconovo wurde als Unternehmen für Inhalation gegründet, weil ich und viele meiner Kollegen uns seit Langem mit der Entwicklung von Inhalationsprodukten beschäftigen.

Sie sind Mitglied des Konsortiums MVIC (Medicon Valley Inhalation Consortium). Wie unterstützt es Iconovo?

Genaugenommen habe ich MVIC sogar gegründet und war zwei Jahre lang CEO. Ein großartiges Netzwerk von 70 auf Inhalation spezialisierten Experten und Unternehmen, das Partner in vielen unserer Kundenprojekte ist.

Welche Rolle spielt Harro Höfliger für Sie?

Wir arbeiten schon lange und vor allem sehr gut zusammen. Alle Aspekte bei der Herstellung von Inhalationsprodukten und technische Lösungen diskutieren wir ganz offen. Harro Höfliger ist sehr großzügig mit seinem Know-how und mit gutem Rat. ■



Inhalationsspezialisten: Marco Laackmann und Dr. Orest Lastow (rechts).

Hochmodern



Der Inhalator ICOres verfügt über zwei Behälter, die mit denselben Trockenpulverformulierungen oder mit verschiedenen Formulierungen gefüllt werden können. Dies ermöglicht die gleichzeitige Abgabe von bis zu vier verschiedenen Wirkstoffen.

Produkte (NCE) gut aufgestellt: „Heute inhaliert man normalerweise zwei Wirkstoffe gleichzeitig. Künftig können es drei oder sogar vier sein“, sagt Lastow. Sieht er sich nun eher als CEO oder als Wissenschaftler? Die Antwort kommt prompt: „Ich arbeite seit über 25 Jahren im Inhalationsbereich. Ich sehe mich vor allem als Produktentwickler, als Problemlöser. Ich versuche ständig, bessere technische Lösungen zu finden.“ ■

Hauchdünn & hochpräzise

Die Herstellung pharmazeutischer Produkte erfordert höchste Genauigkeit. Deutlich zeigt sich dies auch beim Coating, dem exakten Auftragen einer wirkstoffhaltigen Matrix auf ein Trägermaterial. Gemeinsam mit spezialisierten Technologiepartnern gelingt es Harro Höfliger, innovative Beschichtungsprozesse in den Produktionsablauf zu integrieren – immer mit Blick auf die Produkteigenschaften.



Das Grundprinzip des Coatings ist einfach: Es geht um die Beschichtung von Bahnmaterial. Wichtig ist dieser Prozessschritt beispielsweise bei der Herstellung wirkstoffhaltiger Pflasterprodukte wie TTS/TDS (Transdermale therapeutische Systeme), die eine schonende Wirkstoffaufnahme über die Haut des Patienten ermöglichen. Doch auch bei der Produktion oral einzunehmender Filme mit wirkstoffhaltiger Polymermatrix wird Coating angewandt. Das gilt für die hauchdünnen, schnell zerfallenden ODF (Orally Disintegrating/Dissolvable Film) ebenso wie für die langsamer löslichen MBF (Mucoadhesive Buccal Films). Damit die notwendige Präzision beim Auftragen der nur wenige Mikrometer dicken Schicht erreicht wird, ist nicht nur hochkomplexe Fertigungstechnik nötig, sondern auch viel Produktwissen und Verständnis für die Prozesse. So müssen die spezifischen Eigenschaften der wirkstoffhaltigen Matrix ebenso einkalkuliert werden wie die Beschaffenheit des Bahnmaterials.

Höchste Qualität

Exakt diese Expertise bietet Harro Höfliger seinen Kunden und unterstützt sie prozessbegleitend. Eine wichtige Grundlage dafür liefert die über Jahrzehnte erworbene Erfahrung in der Verarbeitung von Bahnmaterial;



Janine Kyořsky

doch wird die nötige Präzision ebenfalls durch eine genaue Einstellung auf die individuellen Anforderungen des Kundenprodukts erreicht. Zum Beispiel stehen abhängig von dessen Viskosität verschiedene Beschichtungsprozesse zur Auswahl. Das ermöglicht es, neben hauchdünnen auch verhältnismäßig dicke Schichten aufzutragen oder sehr kohäsive Massen zu verarbeiten. Auch bei der notwendigen Trocknung nach dem Coating kann das optimale Verfahren ausgewählt werden. Natürlich muss bei der Herstellung pharmazeutischer Erzeugnisse die Priorität immer auf der Qualitätssicherung liegen. Die Beschichtungsprozesse finden deshalb im Einklang mit GMP- und GAMP5-Standards statt. Außerdem können während des gesamten Prozesses optische Systeme und Sensoren zur Qualitätskontrolle eingesetzt werden. So ist beispielsweise eine mitfahrende Schichtdickenmessung möglich. Auch an anderer Stelle wird Rücksicht auf die speziellen Notwendigkeiten und Dokumentationspflichten der pharmazeutischen Branche genommen: Alle relevanten Daten lassen sich automatisiert aufzeichnen.

Flexibilität durch Modularität

Vor dem Coating steht die Herstellung der Matrix. Schon dafür stellt Harro Höfliger seinen Kunden die nötigen Mittel zur Verfügung: Die einzelnen Komponenten können gewogen und gemischt werden. Auch die gesamten Prozesse nach dem Beschichten werden abgedeckt – vom Schneiden und Verpacken bis hin zum Kartонieren. Erweiterungen sind wegen des modularen Baukastenprinzips jederzeit möglich. „Auf Wunsch bieten wir unseren Kunden eine schlüsselfertige Anlage, bei der alle Komponenten optimal miteinander harmonieren“, sagt Hartmut Thier, Director Web Converting Technology bei Harro Höfliger. „Aber egal, ob das Ziel die Produktion von Kleinserien oder die Herstellung hoher Stückzahlen ist: Von der ersten Idee an unterstützen wir unsere Kunden bei allen Prozessschritten.“ Eine wichtige Rolle in Hinblick auf Prozesssicherheit spielen die erst kürzlich erweiterten Reinräume am

Standort Allmersbach: „Schon Kleinstmengen eines neuen Produkts können dort auf ihre Prozessfähigkeit getestet werden – damit im Anschluss das Coating und alle anderen Schritte exakt angepasst werden können“, erklärt Hartmut Thier. „Erweiterungs- und Scale-up-Möglichkeiten gehören dabei selbstverständlich immer dazu.“ ■

Besuchen Sie uns:

**Expo Pack
Guadalajara 2019**
Guadalajara, Mexiko
11.06.–13.06.2019

Ilmac 2019
Basel, Schweiz
27.09.2019

**Innovation Expo
2019**
Allmersbach im Tal,
Deutschland
25.06.–26.06.2019

**Inhalation
Insights India 2019**
Mumbai, Indien
25.09.2019

AACC
Anaheim, USA
04.08.–08.08.2019

**Maghreb
Pharma 2019**
Algiers, Algerien
15.10.–17.10.2019

**Inhalation
Insights
UAE 2019**
Abu Dhabi,
Vereinigte Arabische
Emirate
15.09.2019

PODD 2019
Boston, USA
21.10.–22.10.2019

**CPHI Middle East
& Africa 2019**
Abu Dhabi,
Vereinigte Arabische
Emirate
16.09.–18.09.2019

**PDA Pre-filled
Syringes Injection**
Göteborg,
Schweden
22.10.–23.10.2019

Pack Expo 2019
Las Vegas, USA
23.09.–25.09.2019

**CPHI Europe/
Worldwide 2019**
Frankfurt,
Deutschland
05.11.–07.11.2019

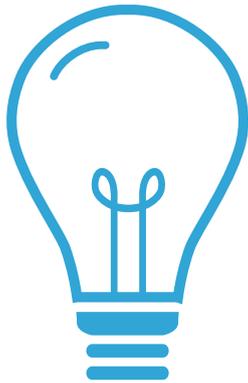
FachPack 2019
Nürnberg,
Deutschland
24.09.–26.09.2019

Compamed 2019
Düsseldorf,
Deutschland
18.11.–21.11.2019

Pharmtech 2019
Moskau, Russland
19.11.–22.11.2019



Weitere Infos zum Thema
gibt es online unter:
www.harro-magazine.com



LIGHTING UP YOUR WAY

WE TAKE YOUR IDEAS FROM LAB TO PRODUCTION

More possibilities through

new cleanrooms

new services

new technologies

Harro Höfliger | **Innovation Expo 2019**
25.–26. June 2019 | Allmersbach im Tal

www.innovation-expo.com