

HARRO

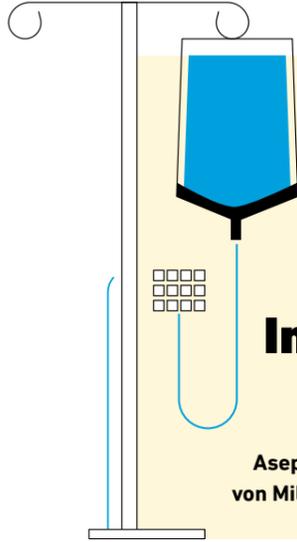
Das Kundenmagazin von Harro Höfliger

Ausgabe 14 | 2023



Bakterien in der Kapsel

Für die Therapie einer Darmerkrankung setzt das Unternehmen Seres auf lebende Mikroorganismen – sicher verkapselt.



8

Innovation in jeder Zelle

Aseptik ist bei den Zelltherapien von Miltenyi Biotec oberstes Gebot

4 Neues von Harro Höfliger

6 Digitaler Assistent
Falk Pfitzer von PYNR gibt Einblick in die neue digitale Plattform des Corporate Start-ups

7 Spotlight
Bakterien sind schädlich? Nein – viele davon benötigen wir für unser Wohlergehen. Eine neue Klasse von Medikamenten macht sich dies zunutze

11 „Zweites Leben für die Anlage“
Ein Umbau durch Harro Höfligers Customer Service machte die Produktionsline der AEROPHARM GmbH fit für neue Aufgaben

14 5 Fragen an Natalie Wittlinger
Die Expertin im Bereich Packaging Technologies von Harro Höfliger kennt die aktuellen Trends

18 Bakterien in der Kapsel
Das Unternehmen Seres Therapeutics setzt bei einer Darmerkrankung auf lebende Mikroorganismen



16

Die neue MKT

Die Kartonniermaschine punktet mit höherer Leistung und vielen weiteren Vorteilen

21 Shuttle-Service
Die neue Plattform MOT Flex zeigt ihre Stärken bei der agilen Montage von medizinischen und pharmazeutischen Produkten

24 Reisebegleitung gesucht?
Ein schneller und sicherer Weg hin zu einem inhalationsfähigen, wirkstoffhaltigen Pulver

32 Form vollendet
Innovative Verfahren für die Produktion von perfekten wasserlöslichen PVOH-Pouches

EDITORIAL



**Liebe Leserinnen und Leser,
sehr geehrte Geschäftsfreunde,**

in diesem Magazin tauchen wir – unter anderem – ein in die spannende Welt der Forschung. Die Möglichkeiten, welche die neuesten Erkenntnisse der Wissenschaft und die Biotechnologie für die Behandlung von Patienten eröffnen, sind riesig. Es geht beispielsweise um maßgeschneiderte Zell- und Gentherapien: Sie könnten die Medizin revolutionieren, denn sie bieten großes Potenzial bei schweren, bisher kaum heilbaren Krankheiten. Auch der gezielte Einsatz von lebenden Mikroorganismen in Medikamenten kann einen Beitrag dazu leisten, Menschen bei ihrer Genesung zu unterstützen.

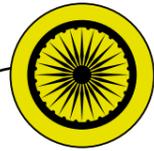
Hand in Hand mit der Entwicklung innovativer Therapien geht auch der Aufbau der Prozesskompetenzen zur Handhabung, Dosierung und Verpackung dieser empfindlichen Produkte. Bei Harro Höfliger sind wir dafür gut aufgestellt. In zahlreichen erfolgreichen Projekten haben wir über viele Jahre das erforderliche Know-how für aseptische Prozesse erarbeitet und passende Hightech-Lösungen entwickelt, um Keimfreiheit beispielsweise bei der aseptischen Beutelbefüllung (siehe Beitrag ab Seite 8) sicherzustellen.

Aber auch in anderen Bereichen legen wir die Messlatte für unsere eigene Innovationsfähigkeit hoch: sei es die von unserem Corporate Start-up PYNR entwickelte Software-Plattform für die pharmazeutische Produktion oder ein spezielles Formverfahren für die Herstellung wasserlöslicher Pouches.

Aber lesen Sie selbst. Ich wünsche Ihnen dabei viel Freude.

Ihr

Thomas Weller,
CEO bei Harro Höfliger



10 Jahre HH India

Mit einer traditionellen Zeremonie hat Harro Höfliger indische Niederlassung ihren neuen Standort in Bangalore eröffnet. Gefeierte wurden nicht nur die größeren Räumlichkeiten, sondern auch das 10-jährige Bestehen von HH India. Mit dem Umzug in ein neues Gebäude stehen den aktuell rund 45 Mitarbeitenden insgesamt fast 1.200 qm Fläche zur Verfügung. Es gibt nicht nur großzügige Büros, sondern auch genügend Platz für das Ersatzteillager – beste Voraussetzungen für die schnelle, eigenständige Abwicklung der Aufträge vor Ort und das geplante weitere Wachstum von HH India.



Messen

CPHI

24.–26. Oktober 2023, Barcelona

COMPAMED/MEDICA

13.–16. November 2023, Düsseldorf

P-MEC INDIA

28.–30. November 2023, Greater Noida

DDL

6.–8. Dezember 2023, Edinburgh

ATX West

6.–8. Februar 2024, Anaheim

FESTIVAL OF BIOLOGICS

15.–17. April 2024, San Diego

ACHEMA

10.–14. Juni 2024, Frankfurt am Main

Kooperation rund um pMD-Inhalatoren

Dosieraerosol-Inhalatoren (pressurized Metered Dose Inhaler; pMDI) spielen eine wesentliche Rolle in der Behandlung verschiedener Atemwegserkrankungen. Sie enthalten Wirkstoff und Treibmittel, beim Auslösen entsteht daraus ein inhalierbares Aerosol. Zusammen mit Koura, einem führenden Hersteller von medizinischen Treibgasen und dem pMDI-Spezialisten Pharmatec Solutions arbeitet Harro Höfliger an einer speziellen Dosiertechnologie in diesem Bereich. Bei der sogenannten Zwei-Stufen-Befüllung (two-stage-filling) wird der Behälter zunächst mit Wirkstoff und erst später mit Treibmittel beladen. Das ermöglicht eine exakte Dosierung und die vereinfachte Verwendung von neuen, klimafreundlicheren Treibmitteln. Schwerpunkt der Zusammenarbeit sind gemeinsame Dosierversuche, wobei ein besonderer Fokus auf der Skalierbarkeit der Prozesse liegt.



Koura
An Orbia business.

Pharmatec
+Solutions Ltd.

HH Harro Höfliger



Die Fachkräfte von morgen

29 Auszubildende und dual Studierende haben im Herbst 2023 ihre Berufslaufbahn bei Harro Höfliger begonnen. Im eigenen Ausbildungszentrum, der Academy am Stammsitz Allmersbach im Tal, erlernen sie unabhängig vom gewählten Ausbildungsberuf gemeinsam in den ersten Wochen Grundfertigkeiten in der Metallbearbeitung sowie in der Elektro- und Steuerungstechnik für den Maschinenbau.

Neue Führungsriege

Im April 2023 ist Alexander Herb (links im Bild) vom Aufsichtsrat zum neuen Chief Financial Officer (CFO) berufen worden. Er folgt auf Turgay Güngormus. Zudem ergänzt Thomas Heckner (rechts) das Führungsteam um CEO Thomas Weller in der Position des Chief Operating Officer (COO). Heckner übernimmt sukzessive die Aufgaben von Heinrich Havenstein, Geschäftsführer Produktion, der das Unternehmen im Herbst 2024 verlassen wird.



Besuchen Sie auch die Online-Ausgabe unseres Kundenmagazins:

www.harro-magazine.com



Eigene Niederlassung in der Schweiz

Seit 1. September 2023 ist Harro Höfliger mit einer eigenen Vertriebs- und Servicegesellschaft in der Schweiz vertreten. Aus der 2005 gegründeten Uhlmann Höfliger Schweiz GmbH, einer gemeinsamen Tochtergesellschaft von Uhlmann Pac-Systeme und Harro Höfliger, sind zwei eigenständige Unternehmen hervorgegangen: die Harro Höfliger (Schweiz) AG in Reinach bei Basel sowie die Uhlmann Schweiz GmbH in Arlesheim. Das Team von Harro Höfliger unterstützt die eigenständigen Kunden weiterhin in allen Belangen rund um Produktionsprozesse und Serviceleistungen und plant, seinen erfolgreichen Wachstumskurs fortzusetzen.

DIGITALER ASSISTENT

PYNR entwickelt digitale Lösungen, die exakt auf die Anforderungen der pharmazeutischen Produktion abgestimmt sind. Falk Pfitzer, Senior Sales Manager des Corporate Start-ups von Harro Höfliger, gibt Einblicke in die neue Software-Plattform.

Wie ist die Idee zur neuen Plattform entstanden?

Wir haben in vielen Kundengesprächen festgestellt, dass es in der pharmazeutischen Produktion einen großen Bedarf an Digitalisierung direkt an der Maschine gibt. Und genau da setzt unsere neue Plattform an: Auf dem Shopfloor, wo die Daten entstehen. Ein solches „Anzapfen der Quelle“ ermöglicht unter anderem eine Reaktion auf Ereignisse in Echtzeit. So hilft die Plattform dabei, Maschinendaten zu analysieren, Probleme frühzeitig zu erkennen, als digitaler Assistent Anleitungen zu liefern und vieles mehr. Einfach gesagt: Sie verbessert den Umgang mit Maschinen und steigert die Effizienz. Die Apps sind auf allen internetfähigen Geräten nutzbar, sogar auf Smart Glasses.

Wie ist das System aufgebaut?

Dreh- und Angelpunkt ist unser App-Manager. Er bietet vorinstallierte Werkzeuge wie den Audit Trail, der Veränderungen an Daten lückenlos dokumentiert. Darüber hinaus kann man den Manager durch individuelle Funktionen erweitern und nach den eigenen Bedürfnissen gestalten. Ganz individuell ist auch die integrierte Nutzerverwaltung. Maschinenbediener

interessieren zum Beispiel oft andere Daten als Produktionsleiter. Mit der Plattform enthalten alle exakt auf sie zugeschnittene Informationen. Kundensysteme zur Nutzerverwaltung binden wir ganz einfach über eine Schnittstelle an.

Was ist ein konkreter Anwendungsfall?

Beim „Guided Troubleshooting“ erhalten Bediener Schritt-für-Schritt-Anleitungen, mit denen sie Fehler beheben können. Das verkürzt Stillstandzeiten und schont Ressourcen. Durch solche Echtzeitreaktionen an den Maschinen reduziert sich auch der Ausschuss, was nicht zuletzt der Umwelt zugute kommt. Ein geführtes Vorgehen eignet sich aber nicht nur für Troubleshooting – unsere Kunden können es zum Beispiel auch für effiziente Formatwechsel und die Maschinenpflege einsetzen. Unsere Apps ergänzen perfekt die Anwendungen unseres Customer Service.



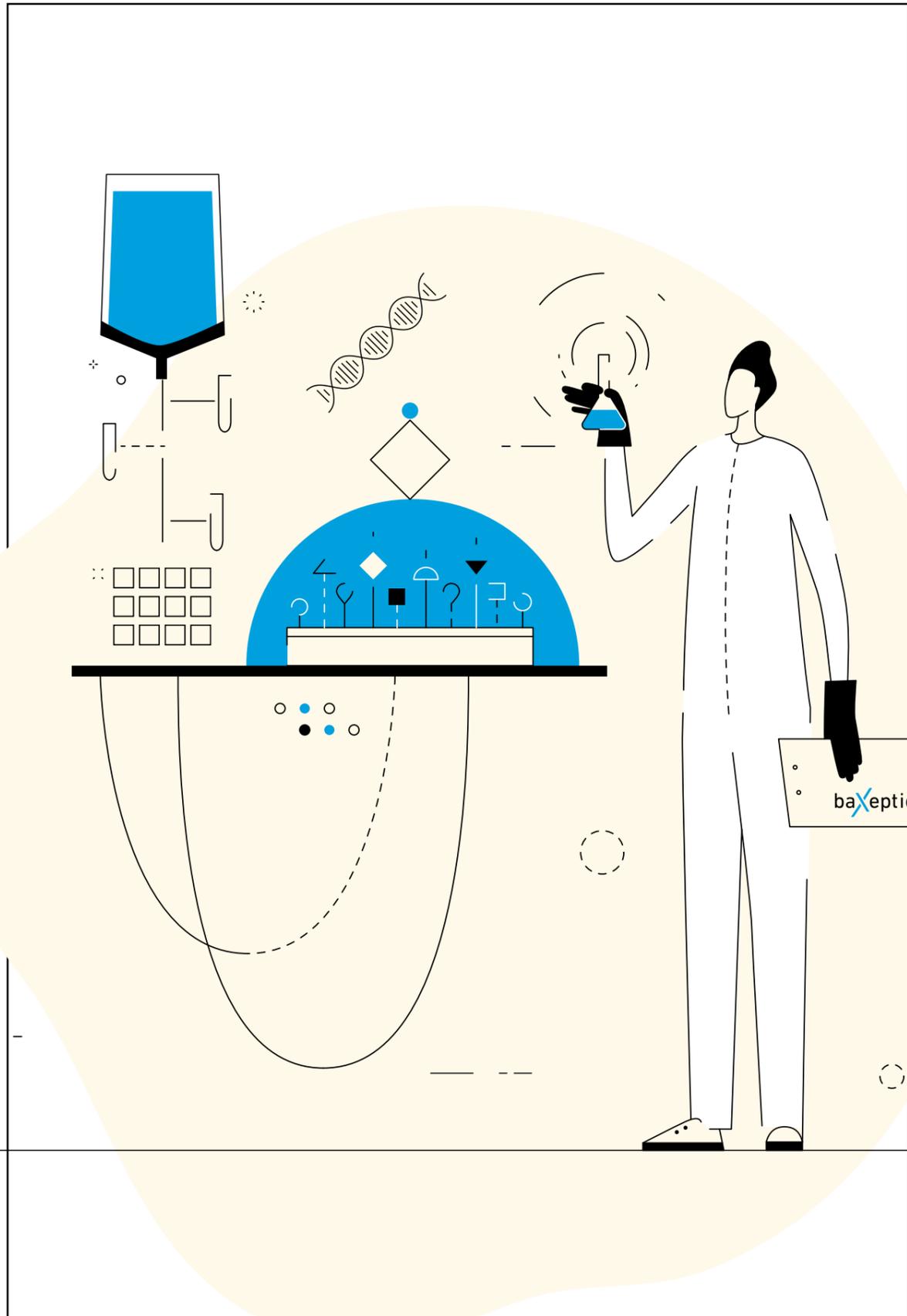
Falk Pfitzer,
Senior Sales Manager bei PYNR



Viele kleine Helfer



Im Körper jedes Menschen leben Billionen von Bakterien. Viele der Stämme spielen eine entscheidende Rolle für unsere Gesundheit und Vitalität. Zum Beispiel unterstützen sie in unserem Darm die Verdauung, stärken das Immunsystem und produzieren wichtige Stoffwechselprodukte. Das US-amerikanische Unternehmen Seres Therapeutics hat nun ein orales Mikrobiom-Medikament namens VOWST™ entwickelt, das Personen mit wiederkehrenden Clostridium-difficile-Infektionen gesundheitsfördernde Bakterien liefert. Mehr über das neue Produkt und die Zusammenarbeit mit Harro Höfliger lesen Sie ab Seite 18.

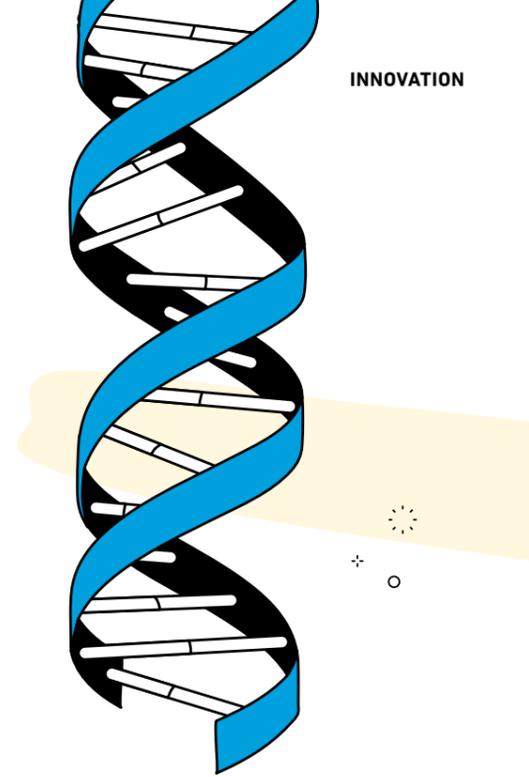


Therapien für schwere Krankheiten zu finden – dies treibt das Unternehmen Miltenyi Biotec seit über drei Jahrzehnten an. Dafür setzt es unter anderem auf den wachsenden Bereich der Zell- und Gentherapien.

INNOVATION IN JEDER ZELLE

Köln, 1989: Der Physikstudent Stefan Miltenyi hat eine geniale Idee. Er beschichtet kleine Eisenpartikel mit Antikörpern und koppelt sie an die Rezeptoren bestimmter Zellen. Durch das Anlegen eines Magnetfeldes gelingt es ihm, diese Zellen aus einer Probe zu isolieren – die Geburtsstunde von „Magnetic Activated Cell Sorting“, kurz MACS, das heute weltweit in der biopharmazeutischen und medizinischen Forschung zum Einsatz kommt.

Mit dieser Technologie legt Miltenyi den Grundstein für sein eigenes Unternehmen Miltenyi Biotec, das er 1989 in Bergisch Gladbach bei Köln gründet. Mehr als drei Jahrzehnte später leitet er noch immer das Unternehmen, das seinen Namen trägt. Seitdem hat es sich zu einem Spitzenreiter im Bereich der Biotechnologie entwickelt.



HOFFNUNG BEI SCHWEREN KRANKHEITEN

Etwa 4.700 Mitarbeiter sind weltweit für Miltenyi Biotec aktiv, davon fast ein Viertel im Bereich R&D – die Leidenschaft für neue Technologien treibt das Unternehmen also immer noch genau so an wie damals den jungen Studenten. Miltenyi Biotecs erklärtes Ziel: Mit seinen Technologien einen Beitrag zur Behandlung von Krebs, Autoimmun- und neurodegenerativen Krankheiten zu leisten. So ist das Unternehmen beispielsweise an klinischen Studien rund um Zell- und Gentherapien beteiligt. Diese Therapien könnten die Medizin revolutionieren, denn sie bieten auch bei schweren, bisher kaum heilbaren Krankheiten großes Potenzial.

„Da die Zellprodukte Patienten verabreicht werden, hat keimfreies Arbeiten oberste Priorität.“



Reiko Jennerjahn,
Manager Liquid Solutions
bei Miltenyi Biotec

ZELLEN IM FOKUS

Bei Zelltherapien kommen lebende Zellen zum Einsatz, oft um beschädigte oder defekte Zellen im Körper zu ersetzen. Dazu werden einem Spender oder dem Patienten Zellen entnommen, außerhalb des Körpers vermehrt und im Anschluss wieder verabreicht. Ein bekanntes Beispiel dafür ist die Stammzellentherapie.

Gentherapien hingegen zielen auf eine Adaption des genetischen Materials ab. Eine fehlerhafte Gen-Sequenz kann dabei ersetzt oder repariert werden. Dafür bringt man DNA oder RNA in Körperzellen ein. Vor dieser therapeutischen Verabreichung müssen die manipulierten Zellen ebenfalls außerhalb des Körpers kultiviert werden.

In beiden Feldern ist es also unerlässlich, die Zellen kontrolliert zu vermehren. Nur so gibt es genügend Material für eine effektive Therapie. Diese Zellvermehrung steht auch im Mittelpunkt eines der aktuellen Projekte von Miltenyi Biotec.

STERILES BEFÜLLEN VON BEUTELN

„Bei diesem Projekt geht es darum, Nährflüssigkeit für Zellen in Beutel abzufüllen. Diese Flüssigkeit nutzt man später zur Unterstützung des Zellwachstums“, erklärt Reiko Jennerjahn, Manager Liquid Solutions bei Miltenyi Biotec. „Da die Zellen Patienten verabreicht werden, hat keimfreies Arbeiten oberste Priorität. Bei unseren Recherchen sind wir auf Harro Höfliger gestoßen, wobei

uns die Erfahrung in der sterilen Beutelbefüllung hellhörig gemacht hat. Im Mai 2022 haben wir Kontakt aufgenommen und kurz darauf gemeinsam erste Abfüllversuche durchgeführt.“

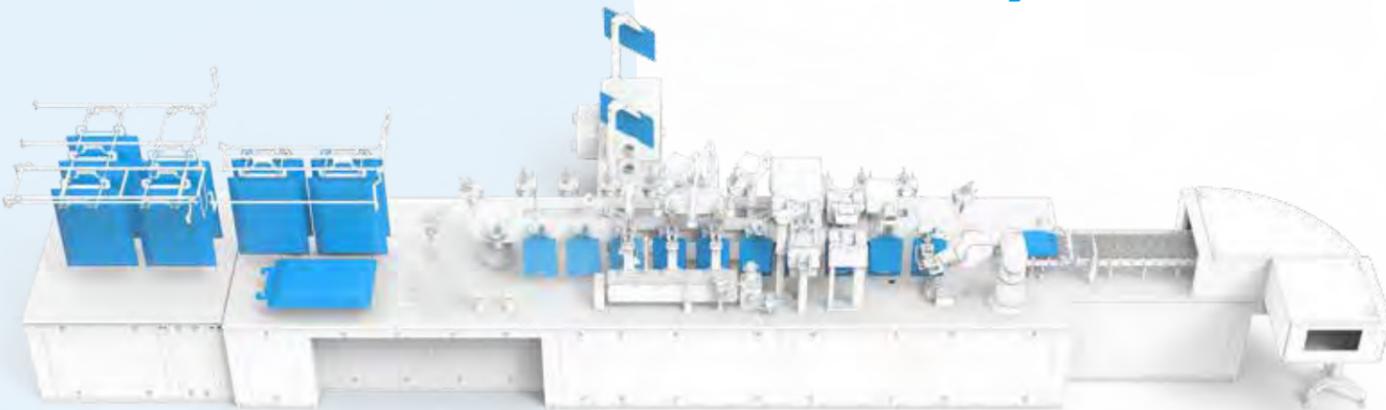
MASSGESCHNEIDERTE THERAPIEN, MASSGESCHNEIDERTE ANLAGE

So entstand eine Anlage, die etwa 360 Beutel in der Stunde aseptisch füllt. Je nach Bedarf können bis zu drei Beutelformate

mit unterschiedlichem Volumen produziert werden. Mehrere Maßnahmen sichern die Sterilität während des gesamten Prozesses. Reiko Jennerjahn: „Zum Beispiel werden die vorsterilisierten Beutel über eine VHP-Schleuse zugeführt, was Keimfreiheit sicherstellt. Außerdem ist ein Isolator des Partners Franz Ziel integriert, der die Prozessumgebung abschirmt und kontrolliert. Mehrere Beutel werden simultan befüllt, wobei ein Single-Use-System die Kontaminationsgefahr reduziert.“ Für exakte Ergebnisse sorgt auch die integrierte Wiegefunktion, welche eine Trendregelung der Füllstation ermöglicht. Nach dem Befüllen werden die Beutel versiegelt, gefolgt von einer 100% Dichtigkeitsprüfung (Container Closure Integrity Testing: CCIT).

Mit ihren individuell abgestimmten Prozessschritten ist die Anlage ein Musterbeispiel für baXeptic. Unter diesem Markennamen bietet Harro Höfliger Lösungen für aseptische Beutelanwendungen. Reiko Jennerjahn resümiert: „Zelltherapien sind unter anderem so vielversprechend, weil sie individuell auf die Patienten abgestimmt sind. Eine maßgeschneiderte Anlage, um maßgeschneiderte Behandlungen zu ermöglichen – das passt perfekt zusammen.“

Die Anlage befüllt etwa 360 Beutel in der Stunde. Verschiedene Maßnahmen gewährleisten dabei Sterilität. Unter anderem kommt erstmals der neu entwickelte Roboter Stericlean+ von Stäubli zum Einsatz.



„ZWEITES LEBEN FÜR DIE ANLAGE“



Eine Anlage zur Dosierung von Inhalationspulver in Blister war bei der AEROPHARM GmbH in Thüringen schon länger außer Betrieb und schien ein Kandidat für die Demontage zu sein. Bei einer Tasse Kaffee entstand die Idee, sie mit einem anderen Füllsystem fit für ein neues Produkt zu machen. Wie dies dem Customer Service von Harro Höfliger gelang, berichtet Account Manager Benjamin Jung.

Helmar Lünig

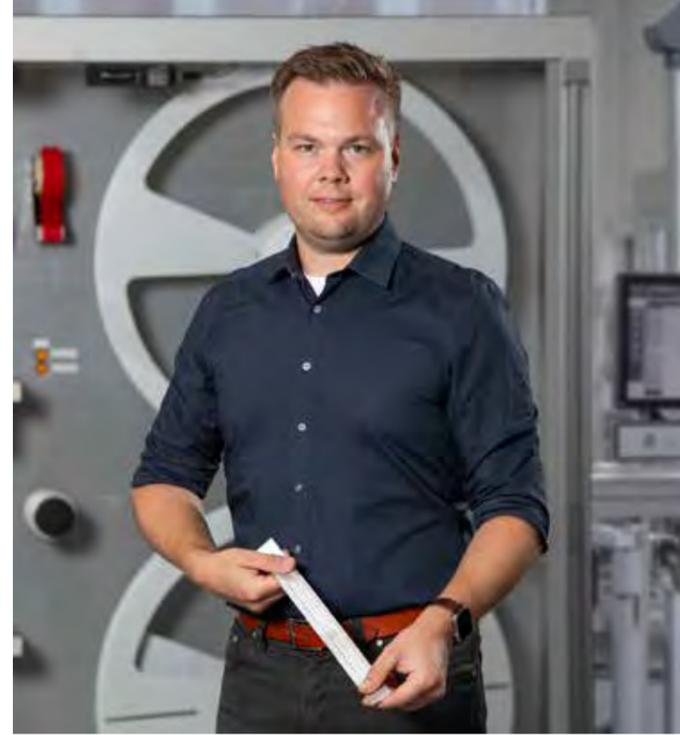
Herr Jung, was hat es mit dem Umbauprojekt auf sich?

Nachhaltigkeit und ein verantwortungsvoller Umgang mit Ressourcen werden immer wichtiger. Dazu gehört es auch, Maschinen möglichst lange zu nutzen – und trotzdem zukunftsfähig zu bleiben. Als Customer Service liefern wir verschiedenste kundenspezifische Lösungen, um den Lebenszyklus von Anlagen zu verlängern oder sie auf neue Anforderungen anzupassen. Modernisierungen und Upgrades jeglicher Art, von Retrofits bis zu kompletten Maschinenumbauten, gehören selbstverständlich dazu. Der Umbau der MSP – einer Maschine zur Befüllung von Blistern mit Inhalationspulver – bei der AEROPHARM GmbH war das bislang größte Projekt dieser Art, das wir im Customer Service realisiert haben.

Was war konkret gefordert?

Die MSP mit Walzen-Dosiersystem hatte jahrelang zuverlässig ihren Dienst getan und Blisterstreifen für einen Trockenpulver-Inhalator mit wirkstoffhaltigem Pulver befüllt. Aufgrund eines Produktwechsels hatte unser Kunde die Anlage vor Längerem außer Betrieb genommen. Ich betreue dieses Pharmaunternehmen seit rund 15 Jahren in unterschiedlichen Positionen bei Harro Höfliger. Bei einer Tasse Kaffee kamen Pierre Solcher, Head Service & Qualification, sowie Dr. Sebastian Moritz, PD Group Head, und ich darauf zu sprechen, ob es möglich sei, mit einem neuen Füllsystem und der Nachrüstung von Optionen der Anlage neues Leben einzuhauchen. Es war möglich, wie sich zeigte!

Das Herzstück der MSP: die Dosierung von Inhalationspulver in Aluminiumblistern.



Benjamin Jung, Account Manager Customer Service bei Harro Höfliger, begleitete die Modernisierung der MSP.

Wie sind Sie vorgegangen?

Meine Kollegen und ich haben uns die Anforderungen genau angeschaut. Die Anlage besteht aus drei Modulen: Formen, Befüllen/Siegeln, Schneiden. Mit der Umrüstung von drei Walzenfüllern auf ein neues Dosiersystem galt es, ein Modul komplett zu ersetzen und Anpassungen bei den anderen Stationen vorzunehmen. Auch sollte auf Wunsch des Kunden Platz für ein optional nachzurüstendes X-Ray-System zur Füllkontrolle innerhalb des Containments geschaffen werden – dies bedeutete eine Verlängerung der Anlage um 1,5 Meter. Zur Dosierung hatten wir ein anderes unserer am Markt etablierten Füllprinzipien im Blick, welches in der Lage ist, die speziellen Anforderungen der AEROPHARM GmbH zu erfüllen. Um zu ermitteln, ob dies die optimale Dosierlösung für das Produkt darstellte und welche Formateile nötig waren, gingen wir im Prinzip vor wie bei einer neuen Maschine und ließen unsere Pharma Services Pulveranalysen und Abfüllversuche mit aktivem Material im Reinraum machen.

Wo fand der Umbau statt?

Ein Logistikunternehmen brachte die Anlage zurück nach Allmersbach in das Werk, in dem sie einst aufgebaut worden war. Das Projektmanagement lag beim Customer Service und wir bewerkstelligten Konstruktion, Montage, Elektromontage, Steuerungstechnik und Technische Dokumentation mit eigenen Ressourcen. Trotzdem arbeiteten wir natürlich Hand in Hand mit den verschiedenen Fachabteilungen im Haus, beispielsweise was Validierung, Containment oder

Kamerakontrolle angeht. Nach Inbetriebnahme und FAT in unserem Produktionswerk wurde auch der SAT beim Kunden, mit dem wir ausgezeichnet zusammenarbeiten, erfolgreich abgeschlossen.

Gab es neben den neuen Stationen weitere Änderungen?

Die MSP wurde in diesem Zuge auf eine weiterentwickelte Steuerungstechnologie umgestellt – von PacDrive M auf PacDrive 3 – und beim Bediensystem von HMI 1.0 auf 2.0 aufgerüstet. Das gibt unserem Kunden die Sicherheit, seine Anlage aus heutiger Sicht viele Jahre, ohne eine mögliche Problematik mit abgekündigten Komponenten, nutzen zu können – ein Thema, das uns im Customer Service besonders am Herzen liegt.

Welche Vorteile über die Ersatzteil-Sicherheit hinaus bietet ein Umbau?

Ein Umbau oder ein Retrofit, bei dem eine Maschine bezüglich aktueller Anforderungen verbessert beziehungsweise neu konfiguriert wird, bedeutet eine

nachhaltige, zukunftsfähige Alternative zu einer Neuananschaffung und häufig niedrigere Investitionskosten. Bis auf die beschriebenen, komplexen Maßnahmen bei der MSP konnte der Großteil der Anlage unberührt bleiben. Die verlängerte Nutzungsdauer einer Maschine schont nicht nur Ressourcen, sondern reduziert für den Auftraggeber meist auch den Aufwand für die Umschulung des Bedienpersonals, da die vertraute Grundfunktionalität erhalten bleibt. Einer Anlage quasi ein zweites Leben zu schenken, begeistert mich wie auch unsere Expertinnen und Experten vom Customer Service jedes Mal aufs Neue.

Für den Umbau wurde die Anlage zurück nach Allmersbach im Tal transportiert.



Pierre Solcher
Head Service & Qualification,
AEROPHARM GmbH

„Schon während der ersten Projektphase war klar, dass wir einen kompetenten Partner benötigen, der uns hilft, die komplexen Projektanforderungen umzusetzen. Wir wendeten uns daher an Harro Höfliger – uns verbindet eine langjährige Geschäftsbeziehung. Es dauerte nicht lange und die Idee der Ertüchtigung einer Bestandsmaschine war geboren, wohlwissend, dass dies keine einfache Aufgabe und mit einem gewissen Aufwand verbunden war. Zusammenfassend kann man sagen: Es war die richtige Entscheidung.“



AEROPHARM GmbH
Helmar Lüning

Demontage der MSP. Mittlerweile hat die modernisierte Linie im Reinraum der AEROPHARM GmbH die Produktion aufgenommen.

„Nicht nur im Hinblick auf den sparsamen Umgang mit Ressourcen, welcher auch für uns eine enorm wichtige Rolle einnimmt, hat uns das Gesamtkonzept überzeugt. Wir wurden durch Harro Höfliger in allen Projektphasen kompetent unterstützt und es wurde stets lösungsorientiert gearbeitet. Wir schauen positiv in die Zukunft und sind für kommende Herausforderungen bestens gerüstet.“

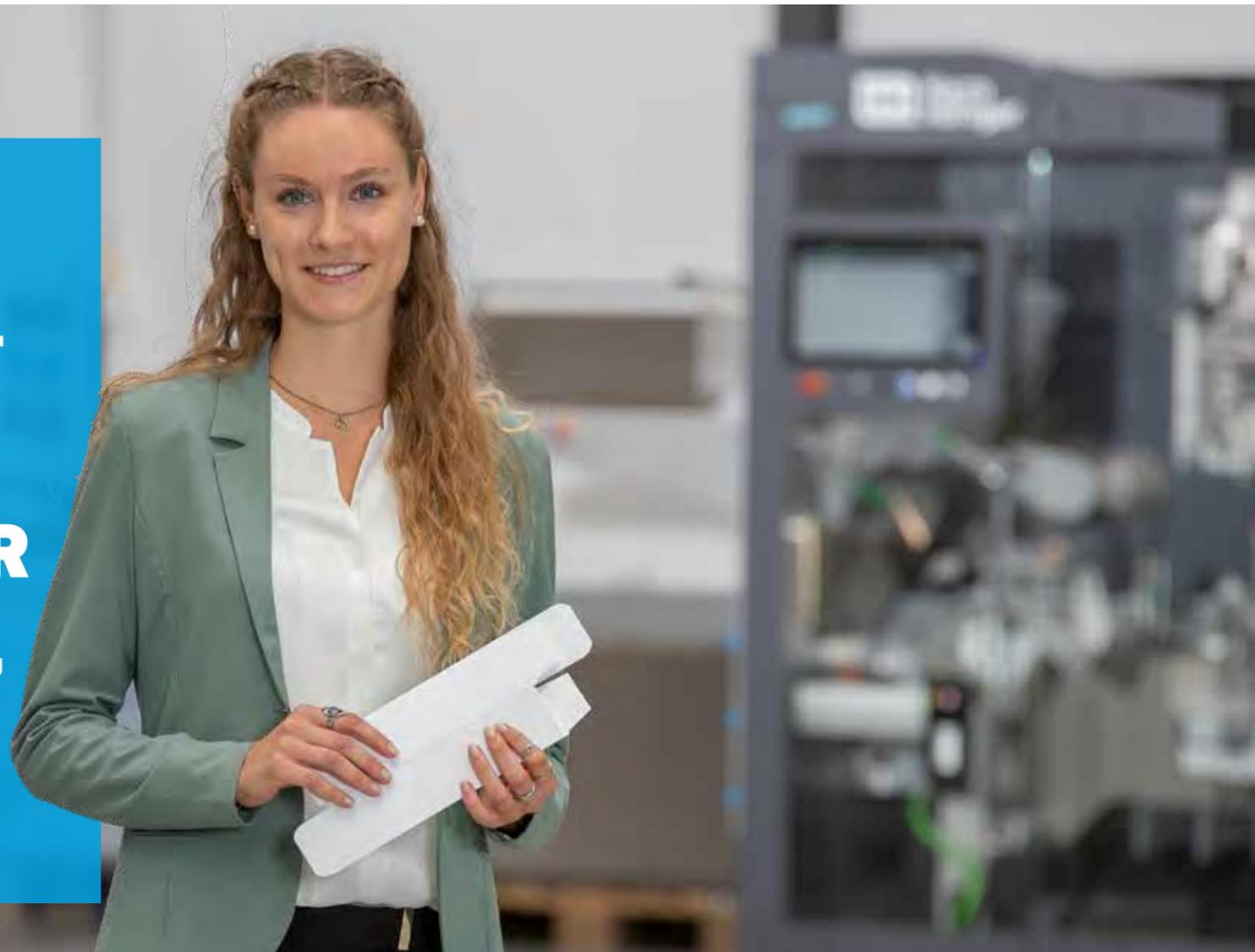


Dr. Sebastian Moritz
PD Group Head,
Pharmaceutical Development
AEROPHARM GmbH

5

FRAGEN AN NATALIE WITTLINGER

Natalie Wittlinger ist Project and Sales Manager im Bereich Packaging Technologies. Im Interview steht sie Rede und Antwort zu aktuellen Entwicklungen.



zugeführt werden. Auch die Form ist außergewöhnlich: Am Produktionsstandort gab es nur begrenzt Platz, deshalb ist die Anlage mit Verpackungsmaschine und Qualitätsmodul MQS bis hin zum Palettierer entsprechend gestellt. Bei größeren Linien wie dieser zeichnet uns auch aus, dass wir die gesamte Systemintegration übernehmen können.



Was bedeutet Systemintegration?

Wir beschaffen alle Anlagen, auch die von Sublieferanten, und verknüpfen sie bei uns vor Ort. Statt mit verschiedenen Unternehmen zu kommunizieren, hat der Kunde einen einzigen Ansprechpartner, der sich um alles kümmert. So kann zum Beispiel die gesamte Linienqualifizierung und -validierung an einem Ort stattfinden. Durch eine komplett bei Harro aufgebaute und getestete Linie reduziert sich das Risiko bei Schnittstellenthemen, dadurch kann die Anlage nach dem Aufbau schneller in Produktion gehen. Mit diesem Vorgehen knüpfen wir an unser Selbstverständnis des Turnkey-Lieferanten an, der alles aus einer Hand liefert. Schließlich kommen unsere Prozesse nicht erst bei der Verpackung zum Einsatz, sondern oft auch schon viel früher.



Alle reden von Nachhaltigkeit – wie zeigt sich das im Bereich Packaging?

Ein wichtiger Aspekt sind die Einlagen: Produkte wie Pens, Spritzen und Autoinjektoren sind in der Faltschachtel durch diese Einsätze gesichert. Oft bestehen sie aus Kunststoff; es gibt aber einen Trend, auf Kartonagen-Inlays zu setzen. Die eignen sich jedoch nicht für jedes Produkt. In unseren Projekten kommen je nach Anforderung beide Varianten zum Einsatz, zumal es Entwicklungen hin zu „grünen“ Kunststoffen gibt – hier bleiben wir flexibel. Nachhaltigkeit bedeutet auch, Platz- und Energiebedarf von Anlagen gering zu halten. Mit unseren Sidelading-Kartonierern sind wir gut aufgestellt. Dabei werden die Produkte seitlich in die Faltschachtel eingeschoben. Auch Schachteln, die der Anwender von oben öffnet, lassen sich mit unserem Sidelading/Top-Opening-Konzept verarbeiten.



Ein solcher Sideloader ist die neue Version der MKT. Was unterscheidet sie von der bisherigen Variante?

Zunächst konnten wir die Leistung dieser getakteten Kartoniermaschine auf bis zu 150 Faltschachteln in der Minute steigern. Trotzdem ist sie nach wie vor sehr platzsparend. Wichtig war uns auch, dass die hohe Leistung nicht auf Kosten des Produktschutzes geht. Deshalb steuern dezentrale Servoantriebe die einzelnen Stationen, wodurch die Maschine auch bei hohen Geschwindigkeiten sehr ruhig läuft. Nicht zuletzt ist sie durch den einfachen Formatwechsel und mehrere Verschlussvarianten in einer Maschine extrem flexibel.



Stichwort Flexibilität – welche Trends gibt es hier in der Verpackungsbranche?

Es gibt einen klaren Trend Richtung Produktvielfalt. Eine Anlage sollte ganz unterschiedliche Produkte, auch in unterschiedlichen Mengen, verpacken können. Im Extremfall bedeutet das sogar einen Wechsel zur Losgröße 1. Das heißt: Jedes einzelne Produkt erhält eine individuelle Verpackung. Diese Entwicklung zeigt, warum der einfache Formatwechsel so wichtig ist, denn er verhindert längere Stillstände beim Wechsel zwischen Packgütern. Flexibilität ist uns aber auch in einem anderen Sinn wichtig: Die Verpackungsmaschinen von Harro Höfliger sind nie „von der Stange“, sondern immer individuell angepasst. So zum Beispiel bei einem aktuellen Projekt: Die Maschine verpackt außerhalb des gängigen Formatbereichs, Produkte können aufrecht oder um 90 Grad gedreht



Können Sie dafür ein Beispiel nennen?

Da wären zum Beispiel medizinische Devices wie Autoinjektoren und Pens. Zwar gibt es für Montage und Verpackung unterschiedliche, spezialisierte Abteilungen – aber durch den engen Austausch profitieren wir stark voneinander. Beispielsweise hat der Montagebereich tiefes Wissen über die Zusammensetzung der Devices, was sich natürlich auf den Verpackungsprozess auswirkt. Die Packaging-Spezialisten können etwa dafür sorgen, einen idealen Transfer zur Verpackungsmaschine zu entwickeln. Dank der verschiedenen Abteilungen beleuchten wir knifflige Prozesse wie das Etikettieren aus unterschiedlichen Perspektiven und entwickeln so gemeinsam perfekte Lösungen.

DIE NEUE MKT

Getaktet, zuverlässig, platzsparend – Harro Höfliger präsentiert die neue Version der Kartoniermaschine MKT. Neben einer höheren Leistung zeichnet sich diese durch viele weitere Vorteile aus.

Raffiniert

Das Öffnen der Schachteln erfolgt durch ein ausgeklügeltes Zykloid-System.



Übersichtlich

Durch den Einsatz von Sicherheitsglas fallen Zwischenstreben weg. Das erhöht die Zugänglichkeit. Zudem vermeidet es Eintrübung und statische Aufladung.

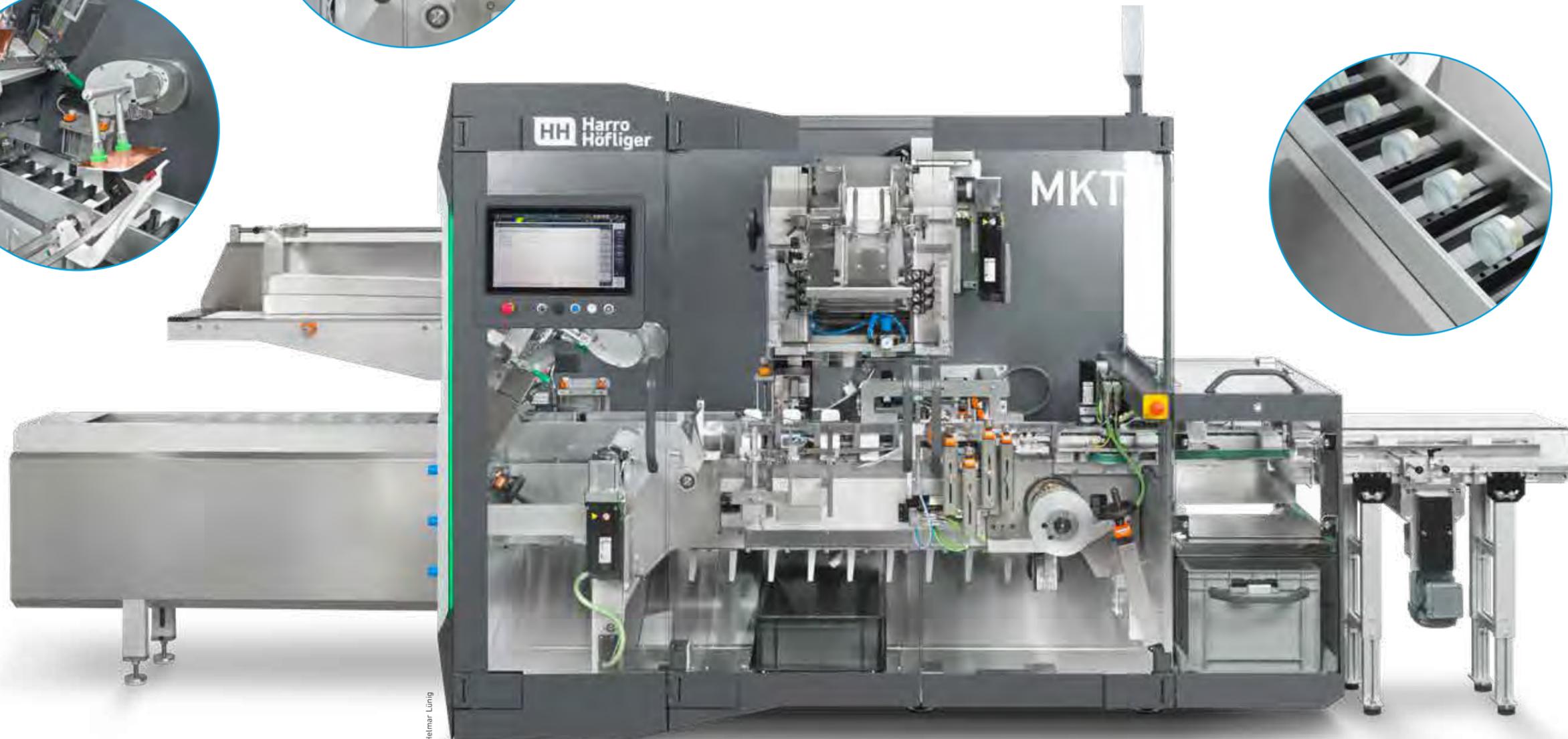
Flexibel

Der Formatwechsel findet schnell und einfach mit Plug-and-Play und servomotorischer Verstellung statt.



Smart

Die einzelnen Stationen in der Anlage werden mittels dezentraler Servoantriebe gesteuert.



Produktiv

Die neue Version der Kartoniermaschine verpackt bis zu 150 Produkte in der Minute.



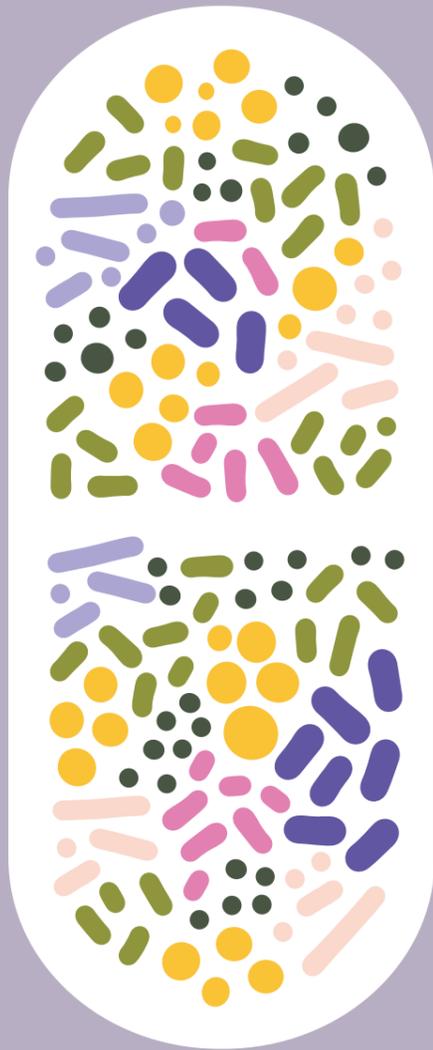
Kompakt

Die MKT zeichnet sich durch ihre platzsparende Bauweise aus.

Effizient

Der geringe Wartungsaufwand und die einfache Bedienbarkeit sorgen für maximale Anlagenverfügbarkeit.

BAKTERIEN IN DER KAPSEL



Der gezielte Einsatz von lebenden Mikroorganismen eröffnet neue therapeutische Möglichkeiten. So auch bei VOWST™ von Seres Therapeutics. Dabei handelt es sich um das erste von der FDA zugelassene, oral verabreichte Mikrobiom-Produkt zur Behandlung von wiederkehrenden Clostridium-difficile-Infektionen. In enger Zusammenarbeit mit Harro Höfliger entstand eine maßgeschneiderte Anlage, mit der die Mikroben in Kapseln gefüllt werden.

Die Modu-C LS Containment bietet bei der Arbeit mit lebenden Organismen besonderen Schutz.

Jeder menschliche Körper ist die Heimat von vielen Billionen Mikroorganismen, wie Pilzen, Viren und Bakterien. Gemeinsam bilden diese das sogenannte Mikrobiom, das so individuell wie ein Fingerabdruck ist. Doch bei aller Einzigartigkeit gleicht sich jedes Mikrobiom in einem Punkt: Es spielt eine wichtige Rolle für die Gesundheit. Zum Beispiel unterstützen unsere Darmbakterien die Verdauung und schützen vor Krankheitserregern. Entsprechend groß ist das Problem, wenn dieses empfindliche Ökosystem aus dem Gleichgewicht gerät. Das kann zu vielfältigen Gesundheitsproblemen wie Verdauungsstörungen und Entzündungen führen.

„Live Biotherapeutic Products haben Potenzial für die Behandlung vielfältiger Krankheiten.“

Michael Philbrook,
Senior Director of Formulations
bei Seres Therapeutics



MEDIKAMENTE MIT MIKROORGANISMEN

Live Biotherapeutic Products, kurz LBPs, enthalten lebende Mikroorganismen wie beispielsweise Bakterien. Sie zielen darauf ab, wieder ein Gleichgewicht im Mikrobiom herzustellen. Das US-amerikanische Biotech-Unternehmen Seres Therapeutics hat sich auf solche Mikrobiom-Therapien spezialisiert. Sein neues Medikament VOWST™ wird zur Behandlung von wiederkehrenden Clostridium-difficile-Infektionen eingesetzt, die zu schweren Magen-Darm-Symptomen führen können.

Michael Philbrook, Senior Director im Bereich Formulations bei Seres Therapeutics, erklärt: „Die Krankheit kann nach der Einnahme bestimmter Antibiotika auftreten. Diese bekämpfen zwar schädliche Bakterien, beeinträchtigen aber auch nützliche. In einem so gestörten Mikrobiom kann sich das Bakterium C. difficile vermehren und Toxine produzieren. Das führt dann zu einer schweren Entzündung des Dickdarms und starkem Durchfall.“ Antibiotika sind notwendig, um die C. difficile-Bakterien abzutöten. Sie lösen aber nicht das Problem des gestörten Mikrobioms.



Für solche wiederauftretenden Formen der Infektion hat Seres Therapeutics VOWST™ entwickelt: Eine Kapsel, die eine Mischung aus verschiedenen Stämmen lebender Bakterien enthält. Diese produzieren Substanzen, welche den Kreislauf der wiederkehrenden Infektion unterbrechen.

KNIFFLIGES KAPSELBEFÜLLEN

Das Verfahren zur Herstellung des vielversprechenden Medikaments ist anspruchsvoll. Michael Philbrook: „Die Bakterien stammen aus der Stuhlprobe eines gesunden Spenders. Um potenzielle Krankheitserreger zu entfernen, wird diese Probe gereinigt und in eine bestimmte Konzentration gebracht. So entsteht eine stabile Suspension mit bakteriellen Sporen, die dann in Kapseln gefüllt wird.“

Danach erfolgt das Über-Verkapseln mit einer etwas größeren Kapsel. Partner dafür ist Harro Höfliger. „Basis war unsere bewährte Kapselmaschine Modu-C LS Containment“, sagt Daniel Müller, Sales Director Capsule Technologies. Diese verfügt über ein sogenanntes Trolley-System. Heißt: Die Dosiersysteme sind auf fahrbaren Wagen montiert und dadurch austauschbar. Das ermöglicht, beide Prozesse auf einer Maschine zu fahren.

ZWEI NEUENTWICKLUNGEN

Die erste Dosierstation ist für das Abfüllen der Flüssigkeit in die kleinere Kapsel bestimmt. Daniel Müller: „Wir haben für diesen Fall ein Liquid-Dosiersystem entwickelt, das mit extrem geringer Restmenge auskommt – so wird nichts von dem wertvollen Produkt verschwendet.“ Anschließend prüfen Spezialisten

jede Kapsel außerhalb der Maschine, bevor das Über-Verkapseln erfolgt.

Dafür kommt nun der zweite Dosiertröley zum Einsatz. „Auch dieser ist eine kundenspezifische Entwicklung und eine absolute Neuheit auf dem Markt“, so der Experte. „Bisher war es so: Wenn eine Kapsel in eine andere gefüllt wird, musste letztere immer zwei Nummern größer sein, wie bei den Varianten 1 und 00. Diesen Puffer gab es hier aber nicht, denn wir füllen eine 0-Kapsel in die nächstgrößere Einheit 00. In engem Austausch mit den Spezialisten von Seres haben unsere Ingenieure dafür eine perfekte Lösung entwickelt.“

HIGHTECH-REINIGUNG

Der Umgang mit lebenden Organismen erfordert besondere Schutzmaßnahmen. Daniel Müller erklärt die Hintergründe: „Wenn auch nur die geringste Menge Bakterien nach einer Charge zurückbleibt, könnten diese die nächste verunreinigen. Zu den Maßnahmen, die das verhindern, zählt zum Beispiel eine VHP-Reinigung mit verdampftem Wasserstoffperoxid. Während dieses Bedampfens kann man die Maschine mit offenen Türen langsam laufen lassen – so stellen wir sicher, dass das Gas auch den letzten Winkel erreicht.“

Aus Sicherheitsgründen ist zusätzlich ein Scanner integriert, der den Bereich vor der Maschine kontrolliert. Würde sich dort ein Mensch aufhalten, stoppt sie sofort.“

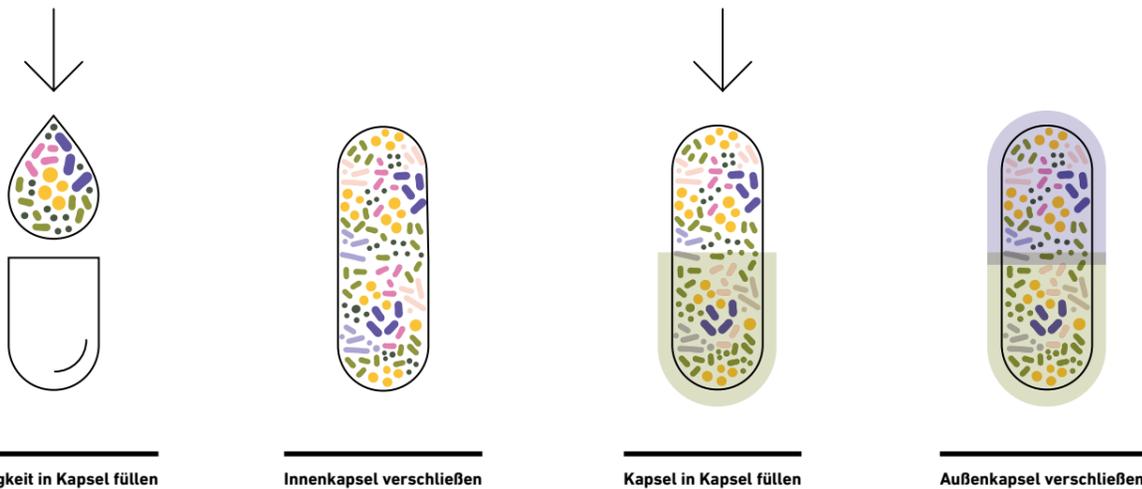


„In enger Zusammenarbeit mit Seres haben wir zwei Dosiersysteme neu entwickelt.“

Daniel Müller,
Sales Director Capsule Technologies
bei Harro Höfliger

„Die Anlage ist in jeder Hinsicht maßgeschneidert und passt genau zu den außergewöhnlichen Anforderungen dieses Produkts“, fasst Daniel Müller zusammen. „Zu diesem guten Ergebnis hat nicht nur der enge, partnerschaftliche Austausch mit Seres Therapeutics beigetragen. Sondern auch die Motivation, neue Technologien für diesen spannenden Bereich zu erarbeiten.“

IN VIER SCHRITTEN ZUM PERFEKTEN PRODUKT



So flexibel wie nie: Ein neues Transportsystem eröffnet Harro Höfliger eine Vielzahl von Möglichkeiten beim künftigen Design von Anlagen. Als MOT Flex zeigt die bewährte Plattform MOT ihre Stärken bei der agilen Montage von medizinischen und pharmazeutischen Produkten, beispielsweise Autoinjektoren.

Mit leisem Sirren sausen servogesteuerte Shuttles auf Führungsschienen – den Tracks – um ein zentrales Oval. Sie beschleunigen, verzögern, gruppieren sich und ordnen sich mit den Komponenten oder Produkten, die sie aufgenommen haben, vor der nächsten Bearbeitungsstation ein. Am Ende der faszinierenden Choreografie steht ein perfekt montierter Autoinjektor, mit dem sich Patientinnen und Patienten ihre Medikamente dosiergenau verabreichen können.

Mit einem neuen intelligenten Transportsystem bietet die bewährte Montageplattform MOT bedeutend mehr Freiheitsgrade in der Produktion. Individuell ansteuerbare Shuttles auf Basis von Linearantrieben bewegen Einzelteile und das Endprodukt schnell und flexibel von einer Station zur nächsten. Magnetkraft hält die hochdynamischen Transportvehikel sicher am Track. Die Systemsoftware sorgt immer für genügend Sicherheitsabstand zwischen den Shuttles und verhindert, dass sie kollidieren. Spezielle Weichen ermöglichen die agile Aufteilung und Zusammenführung von Produktströmen. Diese Flexibilität hat der neuen Montageplattform von Harro Höfliger auch den Namen gegeben: MOT Flex.

„Dieses Antriebssystem bietet uns viele neue Möglichkeiten und hat das Zeug, Design und Betrieb von Produktionslinien grundlegend zu verändern“, sagt Rainer Wolbers, Operations Director Assembly Technologies. „Die MOT Flex ist sehr kompakt, macht den Workflow ökonomischer und auch die Zu- und Abführungen von Produkten können neu gedacht werden. Trayloader und Palettierer sind direkt und ohne Pucks mit dem intelligenten Transportsystem kombinierbar.“

GESCHWINDIGKEIT VARIIEREN

Formatwechsel lassen sich sehr viel einfacher und schneller durchführen als beim konventionellen Kettenantrieb. Auf einer Anlage können unterschiedliche medizinische und pharmazeutische Devices, beispielsweise Pen-Injektoren, Autoinjektoren und Inhalatoren, montiert werden. „Je nach



Magnetkraft hält die einzelnen Shuttles an den Führungsschienen.

Anforderung sind parallele Bearbeitungsstationen, Pufferzonen und vieles mehr für unsere Kunden realisierbar“, erklärt Rainer Wolbers. „Durch die Möglichkeit, Geschwindigkeiten und Beschleunigungen zwischen den Bearbeitungsstationen zu variieren, lassen sich die Shuttles bei zeitkritischen Prozessen auf mehrere Stationen verteilen.

Der Aufwand für weniger anspruchsvolle Aufgaben, etwa für Anwesenheitskontrollen, kann dagegen auf ein Minimum reduziert werden.“

Ihre Feuertaufe hat die MOT Flex mit dem innovativen Shuttlesystem in einer Pilotanlage für die Endmontage von Autoinjektoren bestanden. Hier war die



„Wir fahren mit dieser neuen Technologie nicht nur im wörtlichen Sinne mehrgleisig.“

Rainer Wolbers, Operations Director Assembly Technologies bei Harro Höfliger

Kernaufgabe, die mit einem Medikament vorbefüllten Spritzen hochpräzise in das Spritzengehäuse einzusetzen und gemäß den Herstellervorgaben sicher zu verpressen. Auch das Bedrucken des Autoinjektors mit Lasertechnik zählte zu den Prozessen.

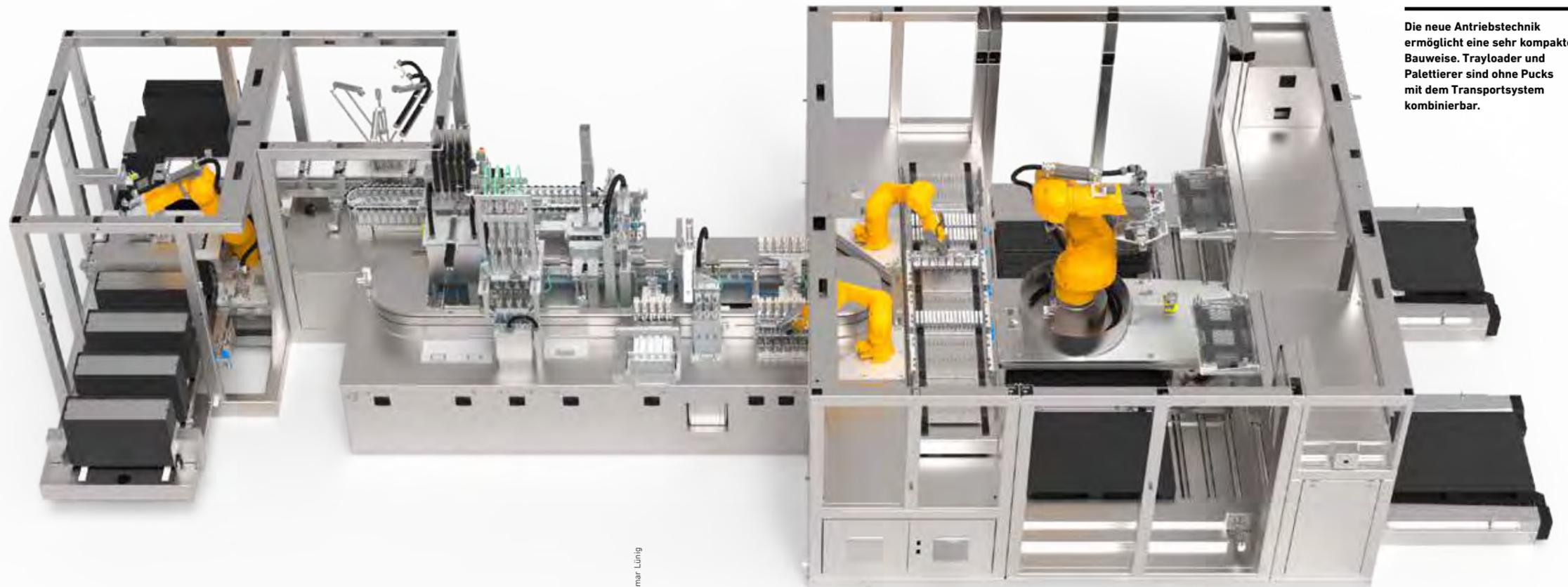
zugeführt wird, und setzen sie in die Shuttles ein. Diese sausen mit ihrem Transportgut zur ersten Bearbeitungsstation. Dort wird das Spritzengehäuse wieder getrennt und die Antriebseinheit für das Auslösen des Devices entnommen, damit in Folgeschritten die vorbefüllte Spritze eingesetzt und wieder alles zusammengefügt werden kann. Nach der anschließenden Qualitätskontrolle liefern die flinken Transportvehikel die fertig montierten Autoinjektoren zurück zur Roboterstation. Sorgsam nehmen die Greifarme die Endprodukte auf und legen sie in die Fertig-Trays, die automatisch auf Paletten gesetzt werden.

MEHRGLEISIG FAHREN

Die Shuttles sind in der Zwischenzeit schon in die nächste Runde gestartet und flitzen mit neuer Fracht um das Oval. „Wir fahren mit dieser neuen Technologie nicht nur im wörtlichen Sinne mehrgleisig“, sagt Rainer Wolbers lachend. „Das Transportsystem setzt ganz neue Maßstäbe in Sachen Flexibilität. Es ist damit so einfach wie nie, ganz unterschiedliche Produkte auf einer Anlage zu montieren.“

Besonderes Augenmerk galt dem effizienten Handling und behutsamen Transport der Spritze – es durfte zu keinem Glas-Glas-Kontakt kommen.

Zwei Roboterarme greifen in dieser Anlage zielsicher die vormontierten Spritzengehäuse aus dem Tray, der über Harro Höfligers Europalettierer TS Pallet

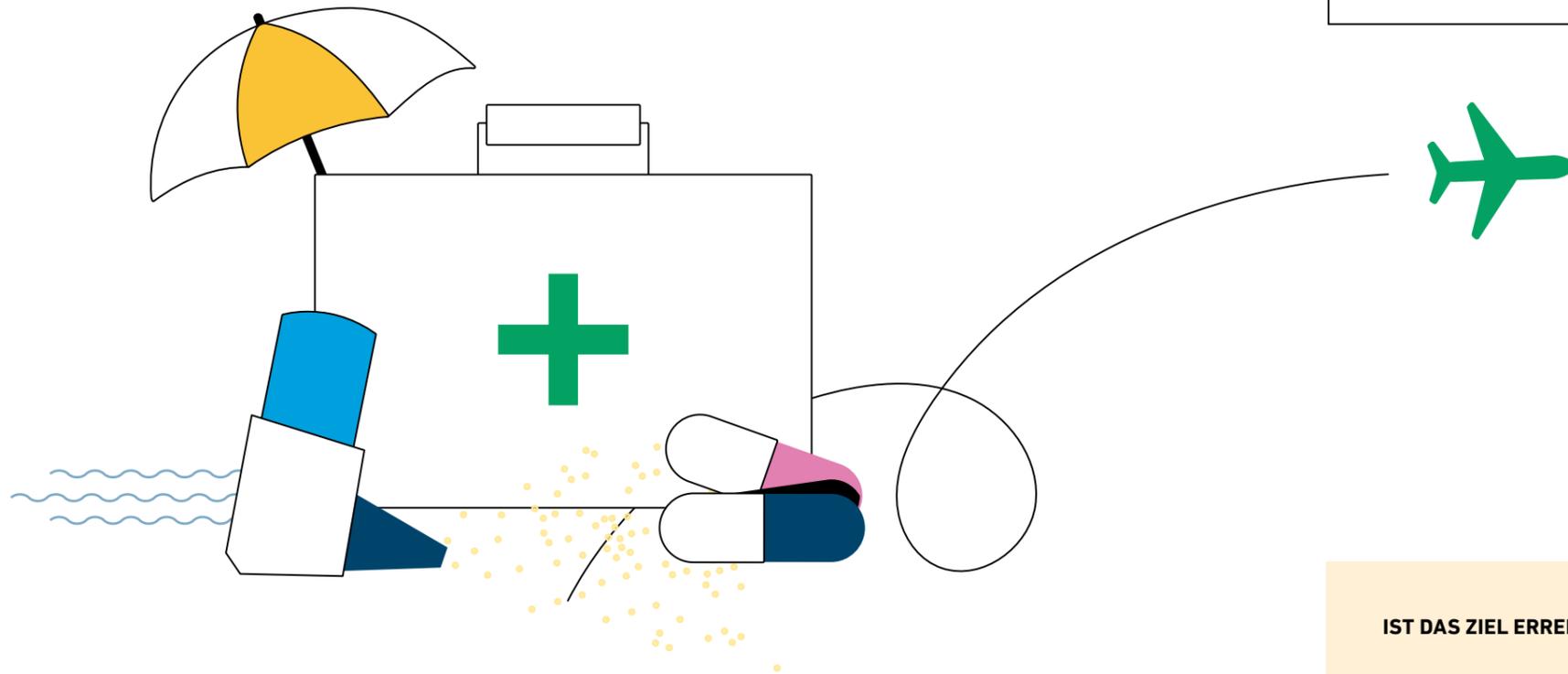


Die neue Antriebstechnik ermöglicht eine sehr kompakte Bauweise. Trayloader und Palettierer sind ohne Pucks mit dem Transportsystem kombinierbar.

Helmar Lünig

REISEBEGLEITUNG GESUCHT?

Bis ein inhalationsfähiges, wirkstoffhaltiges Pulver auf den Markt kommt, ist es eine lange Reise. Gut, dass es bei Harro Höfliger Expertinnen und Experten gibt, die genau wissen, wo's langgeht. Sie kundschaften mit Erfahrung und Know-how den schnellsten und sichersten Weg zum Ziel aus.



Schon seit einiger Zeit konzentrieren sich immer mehr Pharmaunternehmen stärker auf den Vertrieb von Pharmazeutika als auf die eigene Forschung und Entwicklung. Sie kaufen zunehmend halb- oder bereits fertiger entwickelte Formulierungen bei kleineren Firmen oder Start-ups ein. Die Gründe dafür liegen auf der Hand: Die Erstentwicklung ist langwierig, kostenintensiv und risikobehaftet. Denn niemand kann sagen, ob am Ende des Weges ein zugelassenes und vermarktungsfähiges Medikament stehen wird. Einer der häufigeren Stolpersteine ist eine unzureichende oder zu spät aufgesetzte Prozessentwicklung. Dafür fehlen in kleineren Unternehmen häufig das Know-how und die technischen Möglichkeiten. Beides ist bei Harro Höfliger vorhanden. Mit einem Bündel an Services begleiten und unterstützen die Spezialistinnen und Spezialisten Kunden auf ihrem Weg, aus einer Idee ein Produkt zu machen: schnell und mit minimalem Risiko. Wie so eine gemeinsame Reise abläuft, zeigen wir am Beispiel eines inhalationsfähigen Pulvers.

1

WOHIN SOLL'S GEHEN?

Marco Laackmann ist einer DER Inhalationsexperten bei Harro Höfliger. Als Vertriebsbeauftragter ist er in vielen Fällen der erste Ansprechpartner für Kunden. In gemeinsamen Gesprächen geht es für ihn darum, die Vorstellungen zu verstehen und herauszufinden, wohin die Reise eigentlich gehen soll. „Manchmal gibt es da nur eine Idee, häufig hat der Kunde aber auch schon eine Probe des Pulvers, das er entwickelt hat. Wir haben auch Fälle, bei denen nicht der Wirkstoff, sondern die Art der Verabreichung im Fokus steht, etwa ein neuartiger Inhalator. Und dann gibt es Kunden, die unsere Unterstützung bei der Entwicklung des eigentlichen Pulvers benötigen“, erklärt Laackmann. Unabhängig von der Ausgangssituation: Er macht sich gemeinsam mit dem Kunden und Experten von Harro Höfliger früh Gedanken zur Prozessentwicklung und stellt damit die ersten Weichen für den Erfolg des Projekts.



Marco Laackmann
Sales Director Inhalation Technologies
bei Harro Höfliger

2

WIE VIEL BERATUNG DARF ES SEIN?

Harro Höfliger bietet Kunden einen ganzen Katalog an Beratungsleistungen. Die Consulting Services reichen von der Analyse der Pulverkomponenten und der anschließenden Herstellung des Gemischs über die Suche nach der passenden Fülltechnologie und einem geeigneten Inhalator bis hin zur Entwicklung einer Hochleistungsanlage für die kommerzielle Serienproduktion des fertigen Produkts. Ob Kunden einzelne Beratungsmodulare in Anspruch nehmen oder das komplette Paket: Das Risiko von Fehlern in der frühen Prozessentwicklung sinkt – und damit steigt die Chance, schnell ein marktfähiges Medikament einzuführen, das sich in großen Mengen produzieren lässt.

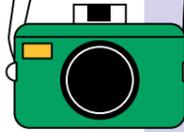


3

IST DAS ZIEL ERREICHBAR? EINE ERSTE EINSCHÄTZUNG

Die erste Station bei der Prozessentwicklung beginnt bei Dr. Elke Sternberger-Rützel, Leiterin der Pharma Services bei Harro Höfliger. Gemeinsam mit ihrem Team stellt sie sicher, dass sich jedes Pulver optimal verarbeiten lässt und am Ende da landet, wo es hinsoll: zuerst im Primärpackmittel und später in der Lunge des Patienten. Bevor die eigentliche Arbeit startet, wird das Sicherheitsdatenblatt des zu analysierenden Wirkstoffs überprüft und anhand eines Identitätstests sichergestellt, dass es zu der vom Kunden geschickten Pulverprobe passt. Anschließend führt die Pharmazeutin eine physikalische Charakterisierung des Pulvers durch. „Einfach erklärt sind manche wie Zucker und damit gut fließfähig. Andere sind eher wie Puderzucker und damit kohäsiv, also schlecht fließfähig“, sagt Sternberger-Rützel. Anhand der Analysen erstellt das Team der Pharma Services Kenngrößen und vergleicht sie mit Referenzpulvern, die bei Harro Höfliger in großer Anzahl zur Verfügung stehen. „Zu diesem Zeitpunkt“, so erklärt Sternberger-Rützel, „können wir schon mit ziemlicher Sicherheit voraussagen, ob es grundsätzlich möglich ist, das Pulver auch in großem Umfang abzufüllen.“





DIE SUCHE NACH DER PERFEKTEN MISCHUNG



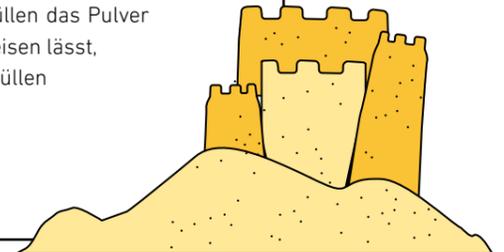
Eine der kniffligsten Aufgaben bei der Prozessentwicklung ist das Mischen des Wirkstoffs mit Hilfsstoffen wie Laktose und eventuell Magnesiumstearat. Am Ende muss die Mischung optimal fließfähig sein und eine gleichmäßige Verteilung des Wirkstoffs aufweisen. Um das zu erreichen, ist bei Elke Sternberger-Rützel und ihren Mitarbeitenden eine Menge Geduld gefragt: „Die Hauptparameter, die wir uns ansehen, sind die Bestandteile, die Mischgeschwindigkeit und -dauer. Wir müssen diese an den jeweiligen Wirkstoff anpassen, denn nicht jeder verträgt beispielsweise hohe Scherkräfte beim Mischen.“ Nach jedem Mischversuch folgt eine Probeentnahme an zehn verschiedenen Stellen. „Erst wenn an jedem Messpunkt die gleiche Wirkstoffkonzentration vorhanden ist, geht es zum nächsten Schritt“, so die Pharmazeutin.



Dr. Elke Sternberger-Rützel
Division Leader Pharma Services
bei Harro Höfliger

DAS PASSENDE PRINZIP

Für jedes Pulver gilt es, die passende Fülltechnologie auszuwählen. Rund 15 verschiedene gibt es bei Harro Höfliger. Elke Sternberger-Rützel sagt: „Die Pulvermenge und die Wirkstoffkonzentration in jeder einzelnen Dosis muss in kleinen Chargen für klinische Studien ebenso wie bei einer Serienproduktion durchgängig perfekt passen.“ Mit einer Vorauswahl von zwei bis drei Fülltechnologien führt das Pharma Services-Team Füllversuche durch. „Die machen wir zunächst manuell mit Tischgeräten, sogenannten Tabletops, und füllen das Pulver erst einmal in Kapseln ab. Wenn sich die präzise Dosierung hier nachweisen lässt, funktioniert der Prozess zuverlässig und reproduzierbar auch beim Abfüllen in andere Devices und in großen Mengen. Das gibt dem Kunden Sicherheit, bevor er große Investitionen tätigen muss.“



5

**ZEIT FÜR
GETRENNTE WEGE**

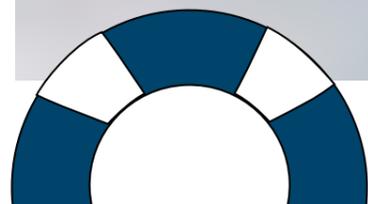
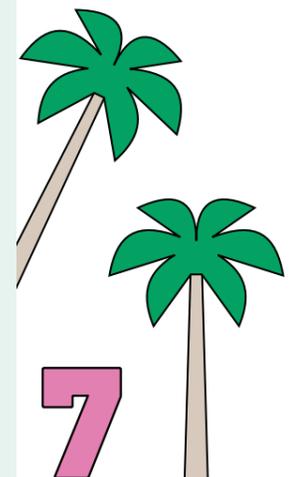
Das Kernprinzip von Trockenpulver-Inhalatoren: Der Patient inhaliert und durch die Energie des Luftstroms dispergiert das Pulver. Der feinere Anteil gelangt bis tief in die Lunge. Was also mit Sorgfalt und Geduld zunächst vermischt wurde, muss sich jetzt wieder perfekt trennen. Mithilfe zahlreicher Tests ermitteln die Experten die beste Interaktion von Inhalator und Wirkstoffpartikeln. Sie muss gerade stark genug sein, dass die Partikel während des Abfüllens aneinander haften bleiben, sich bei der Inhalation aber auch wieder zuverlässig voneinander lösen. „Für die Tests haben wir einen Next Generation Impactor (NGI), der funktioniert wie eine künstliche Lunge“, erklärt Elke Sternberger-Rützel. „Mit diesem Gerät können wir die aerodynamische Partikelgrößenverteilung bei der Inhalation genau ermitteln und damit feststellen, ob sich das Pulver wie gewünscht auftrennt.“



JETZT IST ALLES MÖGLICH

Vor und während der zahlreichen Analysen und Tests, die das Pulver durchläuft, beraten Experten von Harro Höfliger die Kunden auf Wunsch auch zu dem Thema Devices. „Wir helfen dabei, Ideen in handfeste Produkte umzusetzen“, erklärt Marco Laackmann und ergänzt: „Auch hier haben wir das Know-how und die technischen Voraussetzungen, um verlässliche Versuche durchzuführen.“ Elke Sternberger-Rützel, die alle Analyse- und Versuchsergebnisse sowie die Prozessparameter des Pulvers dokumentiert und dem Kunden zur Verfügung stellt, ergänzt: „Wir sehen die Prozessentwicklung ganzheitlich. Unser Ansatz ist es, Formulierung, Device und Abfülltechnologie so früh wie möglich zusammenzubringen, um schnell zum optimalen Prozess zu kommen.“

„Der Beratungsbedarf bei der Prozessentwicklung ist schon jetzt hoch. Und er wird steigen“, ist sich Marco Laackmann sicher. „Zum Beispiel kommen mit dem Zuwachs an biotechnologischen Medikamenten und Wirkstoffen wie inhalierbaren Antikörpern oder mRNA auch ganz neue Entwicklungsaufgaben auf alle Beteiligten zu. Auf diesem Weg werden wir unsere Kunden nicht allein lassen. Wir begleiten sie auf Wunsch von der Pulverentwicklung bis zum Bau einer kommerziellen Produktionsanlage.“



EINMAL TIEF LUFT HOLEN!

Inhalierbare Arzneien sind bei Lungenerkrankungen unverzichtbar. Aber nicht jeder Wirkstoff lässt sich zu einem lungengängigen Medikament verarbeiten. Eine neuartige Dünnschicht-Gefriertechnologie (TFF) kann jetzt auch widerspenstige Substanzen bändigen. Die Unternehmen TFF Pharmaceuticals und Experic arbeiten gemeinsam an Formulierungen und Verfahren für die Kapselabfüllung.

Wer jemals versucht hat, den Inhalt eines Kochtopfs in die kleine Öffnung einer Flasche zu füllen, hat ein ungefähres Bild von der Effizienz bei der oralen Verabreichung vieler Lungenmedikamente. Häufig erreichen nur rund zehn Prozent der wirksamen Substanzen ihr Ziel. Grund dafür ist oft die mangelnde Wasserlöslichkeit der Arzneien. Sie erschwert die Wirkstoffaufnahme im Körper und reduziert damit die Wirksamkeit. Weit- aus effizienter und zielgerichteter funktioniert die Verabreichung über Trockenpulver-Inhalatoren, erklärt John Koleng, Vice President of Product Development and Manufacturing bei TFF Pharmaceuticals: „Der Patient holt einmal tief Luft und die in die Pulverformulierung eingebetteten winzigen Wirkstoffpartikel erreichen ohne große Reibungsverluste direkt die tiefen Lungenbereiche. Das funktioniert allerdings nur mit sehr feinen Pulvern, deren aerodynamisch geformte Partikel kleiner als rund fünf Mikrometer sind. Viele hochwirksame Substanzen schließt das von vornherein aus.“ Forschenden der Universität Austin, Texas, ist es gelungen, eine Lösung für dieses Problem zu finden. Sie entwickelten eine spezielle Technologie, mit der sich ein grobes in ein feines und damit lungengängiges Pulver umwandeln lässt. Die Lizenz für die patentierte Thin-Film-Freezing-Technologie hat sich TFF Pharmaceuticals gesichert.

EISKALT PULVERISIERT

„Das Thin-Film-Freezing ist eine Technologie, um Partikelgrößen und -eigenschaften zielgerichtet herzustellen“, erklärt Koleng. „Wir lösen das Arzneimittel in einem Lösungsmittel auf und tropfen die Flüssigkeit anschließend auf eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Stahltrommel, wo sie schockgefriert. Dieses gefrorene Produkt wird anschließend gefriergetrocknet, um

das Lösungsmittel zu entfernen. So entsteht das TFF-Pulver.“ Das vorher grobkörnige Pulvermaterial hat sich am Ende dieses Prozesses in spröde Matrixpartikel verwandelt. Sie sind hochporös, besitzen eine große Oberfläche und eine geringe Dichte. Nach der Aufbereitung entsteht daraus ein feines Pulver. Mit einem Trockenpulver-Inhalator lassen sich so bis zu 75 Prozent des Wirkstoffs einer Arznei in die tiefen Lungenbereiche transportieren, wo er wirken soll.



„Mit TFF-Technologie lässt sich ein grobes in ein feines, lungengängiges Pulver umwandeln.“

John J. Koleng, Ph.D., R.Ph.
Vice President of Product Development and Manufacturing bei TFF Pharmaceuticals

GEMEINSAM POTENZIALE HEBEN

Um die so entstandenen Pulver und ihre Abfüllung in Kapseln für den Einsatz in Trockenpulver-Inhalatoren bewerten zu können, arbeitet TFF Pharmaceuticals eng mit Harro Höfliger und dessen Partner Experic zusammen. Dieses US-Unternehmen produziert und verpackt Prüfmuster für klinische Studien, hauptsächlich für kleine, mittlere und spezialisierte Pharmakunden.

Seit Anfang 2019 bietet das 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 vor allem an kleine, mittlere und spezialisierte Pharmakunden.



Experic, Vector/Adobe Stock

Justin Lacombe, Chief Scientific Officer bei Experic, erklärt: „Als Entwicklungspartner stellen wir TFF-Pulver selbst her und fahren mit unseren modernen Dosiermaschinen von Harro Höfliger Abfüllversuche. So können wir bereits während der frühen Entwicklung die Kompatibilität der Formulierungen mit den Kapselfüllmaschinen prüfen. Das ermöglicht eine sichere Produktion der Prüfmuster und später ein erfolgreiches Scale-up.“

ENDLOSE MÖGLICHKEITEN

Die Partikeltechnologie Thin-Film-Freezing hat viel Potenzial. TFF Pharmaceuticals und Experic arbeiten gemeinsam an der Entwicklung neuer Einsatzmöglichkeiten. Eine davon ist das inhalierbare Tacrolimus-Produkt von TFF Pharmaceuticals, das sich derzeit in Phase-2-Studien befindet. Tacrolimus ist ein Arzneistoff, der als Immunsuppressivum wirkt. In inhalierbarer Form wird es derzeit als Alternative zur oralen Gabe für Patienten mit Lungentransplantationen untersucht. Eine direkte Verabreichung über die Lunge könnte eine mit der oralen Therapie vergleichbare Wirksamkeit entfalten, gleichzeitig aber Neben- und Wechselwirkungen reduzieren.

„Als Entwicklungspartner stellen wir TFF-Pulver selbst her und fahren mit Dosiermaschinen von Harro Höfliger Abfüllversuche.“

Justin Lacombe, Ph.D.
Chief Scientific Officer bei Experic



Die TFF-Entwickler wollen jedoch nicht nur bestehende Medikamente anpassen. Koleng erklärt, dass etwa ein Drittel der wichtigsten weltweit verfügbaren Arzneistoffe schwer wasserlöslich sind und dass sich die Dünnschicht-Gefriertechnologie für viele von ihnen eignet, ebenso wie für Kombinationstherapien und das wachsende Segment der Biologika. „Inhalierbaren Pulvern gehört die Zukunft“, sagt er und fügt hinzu: „Sie lassen sich genau dosieren, benötigen keine Kühlkette für Lagerung und Vertrieb und sind wesentlich einfacher zu handhaben als sterile Spritzen. Mithilfe der TFF-Technologie geben wir ihnen Rückenwind.“

WIE FUNKTIONIERT DIE TFF-TECHNOLOGIE?



1. Formulierung: Der Prozess beginnt mit dem Einbringen von einem oder mehreren Wirkstoffen in ein flüssiges Trägersystem. Diese Flüssigkeit kann Zusatzstoffe enthalten, die eine gleichmäßige Verteilung fördern und Aggregation vermeiden. Hilfsstoffe unterstützen einen kontrollierten Transport zum Zielort.



2. Einfrieren: Durch Einfrieren der Flüssigkeit auf der Oberfläche einer Trommel entsteht eine spröde Matrix. Die Partikel verfügen über eine große Oberfläche und eine geringe Dichte.



3. Gefriertrocknen: Das gefrorene Lösungsmittel wird bei diesem Schritt entfernt, wodurch ein trockenes Material entsteht. Es kann in Pulverform gebracht werden, um eine Anwendung in Lunge, Nase, Augen oder auf der Haut zu ermöglichen.



4. Veredeln: Nun erfolgt das weitere Verarbeiten der Matrixpartikel, abgestimmt auf die gewünschte Darreichungsform.

FORM VOLLENDET

Das Verarbeiten von wasserlöslicher Folie hat seine Tücken. Durch ein innovatives Formverfahren baut Harro Höfliger seinen Technologievorsprung aus.

In vielen Haushalten gehören sie bereits zum Alltag: Vorportionierte Einheiten (Pouches) für die Wasch- oder Spülmaschine sind bequem zu handhaben. Produziert werden diese oft auf Anlagen von Harro Höfliger. „Die Produktionsschritte klingen einfach: Formen, Füllen, Siegeln und Schneiden. Aber das täuscht. Die verwendete wasserlösliche PVOH-Folie hat ihre Tücken“, sagt Alina Nick, Sales Director Portion Packs.

Ein aktuelles Beispiel ist das Ausformen der PVOH-Folie. „Sie wird über eine Vakuum-Thermoform-Verfahren in die gewünschte Form gebracht“, erklärt die Expertin. „Durch das Zuführen von großer Hitze und das schnelle Tiefziehen mit hohem Vakuum entstehen Dünnstellen in der Folie. Ein echtes Problem, denn die Pouches sollen sich – für die Sicherheit der Anwender – erst nach einer bestimmten Zeit im Wasser auflösen.“

Als Sales Director Portion Packs ist Alina Nick mit anspruchsvollen Produktionsprozessen bestens vertraut.



Wasserlösliche PVOH-Folie spielt eine zentrale Rolle bei der Produktion von Pouches.



Hier kommt das spezielle Formverfahren von Harro Höfliger ins Spiel: „Grundlage ist unser patentierter, kontinuierlicher Formprozess, bei dem Hitze und Vakuum optimal aufeinander abgestimmt sind. Durch das langsamere Aufheizen der Folie gewinnt diese ohne hohe Temperaturen an Elastizität, auch das benötigte Vakuum verringert sich. So bleibt am Ende mehr Folienstärke, auch bei komplexen Designs.“

Ein weiteres Beispiel für die Innovationskraft des Bereichs ist die patentierte Wassersiegelung: Dabei bringt ein Druckkopf punktgenau und kontrolliert Wasser auf die Deckfolie auf. Diese Wassertropfen lösen die Folie an, bevor sie zur Versiegelung auf die Bodenfolie gedrückt wird.

Alina Nick resümiert: „Mit Prozessen wie diesen formen wir nicht nur perfekte Pouches – wir formen auch neue Standards in diesem anspruchsvollen Bereich.“



IMPRESSUM

HARRO, das Magazin für Kunden, Interessenten und Freunde. Herausgeber: Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH; **Verleger:** Thomas Weller, CEO; **Redaktion:** Rosemarie Christ, Michael Waghübinger, Markus von Mallinckrodt, Kevin Perri, Monika Unkelbach (Die Magaziniker GmbH); **Konzeption und Gestaltung:** Heike Moll; **Redaktionelle Mitarbeit:** Dr. Karlheinz Seyfang; **Übersetzung:** Michael Dollman, Gabriele Rosenland; **Druck:** Druckhaus Götz GmbH; **Redaktionsanschrift:** Harro Höfliger Verpackungsmaschinen GmbH, Helmholtzstraße 4, 71573 Allmersbach im Tal, harro.magazine@hoefliger.de; **Auflage:** 2.100 (750 in Deutsch, 1.350 in Englisch); September 2023; **Abbildungen:** S. 32 Gunnar Mitzner

