

Autoren (in alphabetischer Reihenfolge)

Anderlei, Tibor (Kühner); Eibl, Dieter (ZHAW); Eibl, Regine (ZHAW); Eisenkrätzer, Detlef (Roche Diagnostics), John, Gernot (PreSens); Hohenauer, Wolfgang (Repligen); Jossen, Valentin (ZHAW); Niederkrüger, Holger (Greenovation); Peuker, Thorsten (Sartorius Stedim Biotech); Pörtner, Ralf (TU Hamburg), Tanner, Markus (MSD); Tiemann, Karin (DECHEMA); Wagner, Johannes (Sartorius Stedim Biotech)

Die Autoren sind Mitglieder der DECHEMA-Fachgruppe „Single-Use-Technologie in der biopharmazeutischen Produktion“.

IMPRESSUM**Herausgeber**

Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie e.V.
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main
Tel.: +49 69 7564-0
Fax: +49 69 7564-201
E-Mail: info@dechema.de

Verantwortlich im Sinne des Presserechts

Prof. Dr. Kurt Wagemann
Dr. Kathrin Rübberdt

Layout/Satz

Peter Mück, PM-GrafikDesign, Wächtersbach

Druck

Seltersdruck & Verlag Lehn GmbH & Co. KG, Selters

Erschienen im September 2017

ISBN: 978-3-89746-199-4

1 Einleitung	4
2 Herkömmliche biopharmazeutische Produktionsstätten vs. FoF: Hauptunterschiede im Überblick	5
3 Prozessintensivierungsmöglichkeiten für die FoF	8
4 Equipment und Infrastruktur zur Errichtung der FoF	12
4.1 Produkt- und prozessbasierte Auswahlkriterien für das Equipment und die Infrastruktur	12
4.2 Optionen für die Infrastruktur einer FoF	12
4.2.1 Umbau einer traditionellen biopharmazeutischen Produktionsanlage in eine FoF	12
4.2.2 Neuerrichtung einer FoF: „Ballroom“ vs. „Dance Floor“	14
4.2.3 Neuerrichtung einer FoF: Modulare Konstruktionen	14
4.2.4 Infrastrukturelemente	17
4.3 Equipment	18
4.3.1 Grundlagen zur Auswahl der geeigneten Anlagenkomponenten	18
4.3.2 Equipment für das Fluid Management und Unit Operations	19
5 Automatisierungskonzepte und Sensorik in der FoF	22
5.1 Process Analytical Technology (PAT): Anforderungen der Single-Use-Technologie an die Prozesssensorik	22
5.2 Von der Package-Unit zum Gesamtprozess: Modulare Integration in die Prozessleittechnik	24
6 Qualitätskontrolle für eine schnelle Batchfreigabe	25
7 Der Teufel liegt im Detail: Projektmanagement zur Realisierung von FoF	27
8 Neue Kompetenzen: Ausbildung und Training der Mitarbeiter als Grundlage für den effizienten Betrieb der FoF	30
Abkürzungen	35
Referenzen	36

1 EINLEITUNG

1 Einleitung

Die biopharmazeutische Industrie hat sich in den vergangenen Jahrzehnten rasant entwickelt. Sowohl quantitativ (Neuzulassungen/Pipeline) als auch qualitativ (Anwendungsfelder) liegen biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (und hier in erster Linie Biopharmazeutika wie z.B. therapeutische Antikörper und Impfstoffe) an der Spitze. Deshalb wird dieses Produktsegment sowohl für viele etablierte wie auch für junge Firmen immer interessanter. Durch die enormen Entwicklungskosten können voraussichtlich nur die ersten drei Unternehmen, die für ein Anwendungsfeld mit einem neuen biopharmazeutischen Produkt auf den Markt kommen, wirtschaftlich erfolgreich sein (1).

Auslaufende Patente gestatten den Unternehmen außerdem, Nachahmerprodukte (Biosimilars) einzuführen. Biosimilars haben in der Regel kürzere Entwicklungszeiten bei in etwa gleichbleibender klinischer Erprobungsphase und sind daher kostengünstiger. Vor allem Schwellen- und Entwicklungsländer haben einen großen Bedarf an Biosimilars, da diese Länder nicht in der Lage sind, den Marktpreis der Industrienationen zu zahlen. Deshalb haben sie Programme zur lokalen Fertigung initiiert, die in den letzten Jahren zu einem regelrechten Boom bei neuen Produktionsanlagen geführt haben. In diesen Produktionsanlagen wird durch lokale Firmen oder unter Lizenz der Patentinhaber zu günstigeren Konditionen produziert.

Gleichzeitig kommen die Gesundheitssysteme in den Industrienationen an ihre Belastungsgrenzen und üben Druck auf die Pharmaunternehmen aus, die Preise für neue Biotherapeutika und Biosimilars deutlich zu senken. Das hatte entsprechende Anpassungen der Herstellverfahren und –kapazitäten zur Folge und führte zu zwei Produktionsstrategien der Pharmaunternehmen. Einerseits verfolgt die Pharmaindustrie (z.B. Hoffmann-La Roche/Genentech, Biogen Idec, Samsung) die Strategie der Produktion in Großanlagen, um Biotherapeutika in großer Menge (6 x 20.000 L bei bis zu 3 g/L Produkttiter) und zu geringen Kosten (<100 \$/g) herstellen zu können. Andererseits werden durch Pharmaunternehmen wie MSD, Sanofi oder Bayer flexiblere Fabriken errichtet, um insbesondere bei der Produktentwicklung die Vielzahl der neuen Produktkandidaten zu bewältigen. Hohe Produkttiter >5 g/L machen hier bei gleichbleibendem Marktbedarf die Produktion in kleineren Anlagen möglich. Die Idee dieser „Facilities of the Future“ (FoF) ist nicht neu und wird schon seit einigen Jahren in sogenannten Sandbox-Anlagen (2) erprobt (z.B. bei Shire und MSD). Die hier erarbeiteten Lösungen (neue Technologien, der Material- und Personalfloss, der Reinraumbedarf und Lean-Verfahren sind optimiert) setzen sich jedoch mehr und mehr auch in der GMP-Produktion durch (z.B. bei Amgen).

Unser Statuspapier zur „Facility of the Future (FoF)“ richtet sich an Neueinsteigerinnen und Neueinsteiger sowie Interessierte, die am Anfang der Konzeption einer FoF stehen. Wir möchten der Leserin und dem Leser einen Ratgeber zur Seite stellen, der die wichtigsten Aspekte zum Thema aufnimmt und auf vertiefende Literatur (z.B. die „Biomufacturing Technology Roadmap“ der BioPhorum Operations Group) verweist. Dabei wird der derzeitige Stand der Technik ohne Anspruch auf Vollständigkeit abgebildet.

2 HERKÖMMLICHE BIOPHARMAZEUTISCHE PRODUKTIONSSTÄTTEN VS. FoF – HAUPTUNTERSCHIEDE IM ÜBERBLICK

2 Herkömmliche biopharmazeutische Produktionsstätten vs. FoF: Hauptunterschiede im Überblick

Biopharmazeutische Produktionsprozesse lassen sich in die Active Pharmaceutical Ingredient (API)-Herstellung mit den Upstream- und Downstreamoperationen und in die pharmazeutische Herstellung unterteilen. Letztere umfasst die Endformulierung und Abfüllung sowie die Kennzeichnung und Verpackung (siehe Abbildung 1). Produkt der Active Pharmaceutical Ingredient-Herstellung ist die Drug Substance (DS) und Produkt der pharmazeutischen Herstellung ist das Drug Product (DP). In der Regel erfolgt die Weiterverarbeitung der DS erst nach der Freigabe durch die Qualitätssicherung und nach der Bestätigung der festgelegten Qualitätsmerkmale. DS und DP können an einem Produktionsstandort, aber auch an räumlich getrennten Produktionsstandorten produziert werden.

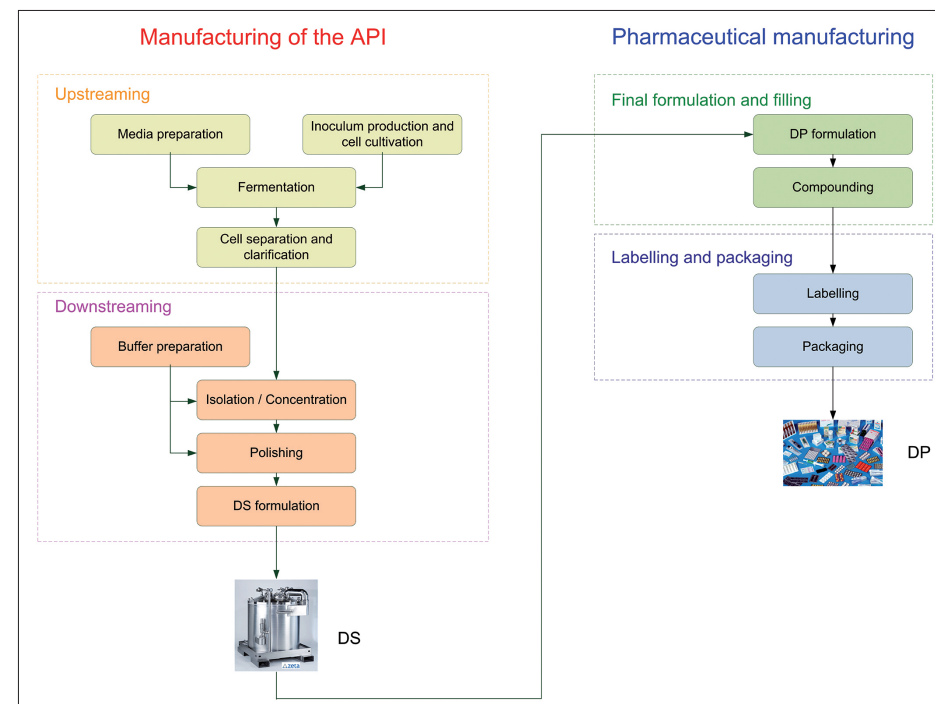


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines typischen biopharmazeutischen Produktionsprozesses (modifiziert nach (2)).

2 HERKÖMMLICHE BIOPHARMAZEUTISCHE PRODUKTIONSSTÄTTEN VS. FOF – HAUPTUNTERSCHIEDE IM ÜBERBLICK

Biopharmazeutische Produktionsanlagen sind heute entweder klassische Anlagen aus Edelstahl, hybride Produktionsstätten (Edelstahlanlagen kombiniert mit Single-Use-Systemen (3)) oder reine Single-Use-Produktionsstätten. Dabei sind Single-Use-Produktionsstätten Produktionsanlagen, in denen die Stoffwandlung, der Transport und die Lagerung von Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukten und Endprodukten ganz oder weitgehend in Single-Use-Systemen erfolgt.

Klassische Edelstahlanlagen sind vorwiegend bei biopharmazeutischen Produktionsprozessen älteren Zulassungsdatums anzutreffen, d.h. bei Prozessen mit Produkttitern bis zu 3 g/L und mittleren sowie größeren Produktionsvolumina. Hybride Produktionsstätten, die aktuell 75% der biopharmazeutischen Produktionsanlagen ausmachen, haben zurzeit die größte Verbreitung (2). Single-Use-Produktionsstätten, die es gegenwärtig weltweit in verschiedenen Ausbaustufen gibt, sind noch selten. Vorrangig sind sie im amerikanischen und asiatischen Raum bei den großen Biopharmazeutikaproduzenten, aber auch bei kleineren und mittleren Contract Manufacturing Organizations im Einsatz. Vor allem das Upstreaming wird mit Single-Use-Systemen durchgeführt, obwohl es auch Lösungen für das Downstreaming sowie die Abfüllung und Formulierung (Fill & Finish) gibt (2). Das betrifft sowohl die Entwicklung als auch die Produktion im klein- und mittelvolumigen Maßstab, wo in erster Linie Säugerzellen, Mikroorganismen und Insektenzellen kultiviert werden. In der biopharmazeutischen Produktion werden die Prozessschritte entsprechend ihrer Abfolge batchweise abgearbeitet. Die Hauptprozessschritte eines auf Säugerzellen basierenden Verfahrens mit sekretiertem Produkt zeigt Abbildung 2. Bei Prozessen mit intrazellulärem Zielprodukt sind zusätzlich Zellaufschluss-, Extraktions- und – bei Einschlusskörpern (Inclusion Bodies), die in mikrobiellen Prozessen auftreten können – Refoldingprozesse auszuführen.

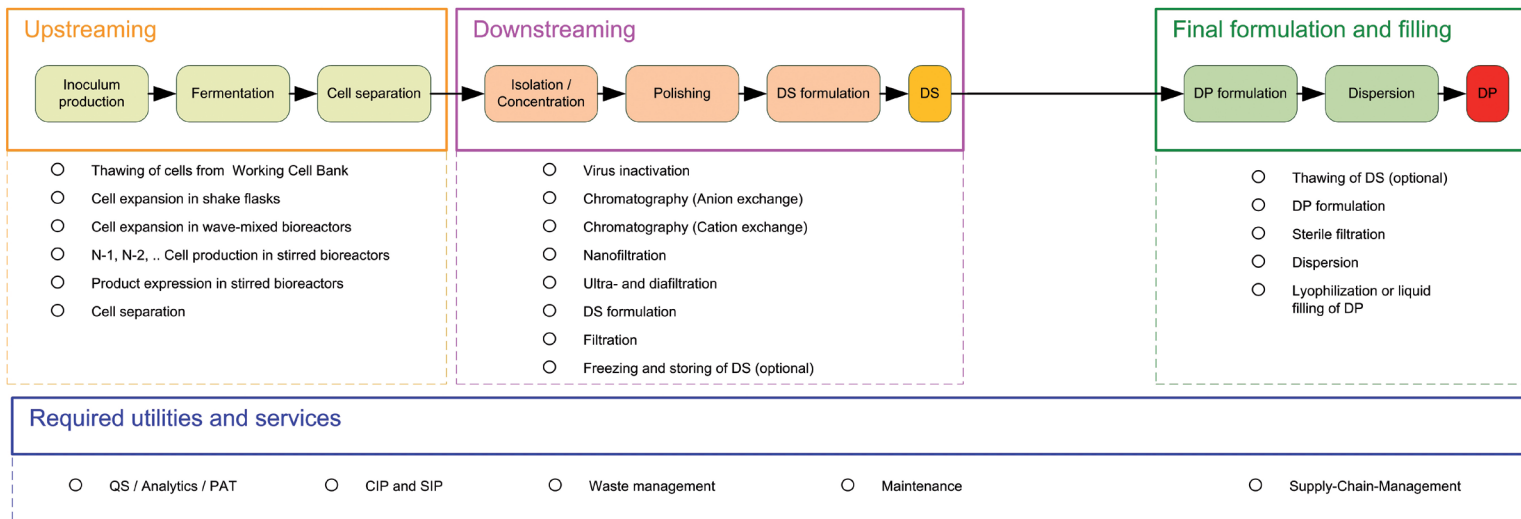


Abbildung 2: Hauptprozessschritte eines biopharmazeutischen Produktionsprozesses, der auf Säugerzellen basiert.

2 HERKÖMMLICHE BIOPHARMAZEUTISCHE PRODUKTIONSSTÄTTEN VS. FOF – HAUPTUNTERSCHIEDE IM ÜBERBLICK

Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und Endprodukte werden bei Bedarf gekühlt und zwischengelagert. Im Gegensatz zum Downstreaming, das bei herkömmlichen Produktionsstätten im Batch-Modus durchgeführt wird, werden im Upstreaming alle Formen der Betriebsweisen (Batch, Fed-Batch, kontinuierliche Perfusion) genutzt. Fed-Batch-Verfahren zur Kultivierung und Produktbildung sind bis zum heutigen Tag vorherrschend, während kontinuierliche Prozesse bisher nur vereinzelt vorkommen.

Neue, flexible Anlagenkonzepte zeichnen die FoF aus, in der vom Upstreaming bis hin zum Fill & Finish, also in allen Prozessstufen, mit Single-Use-Systemen gearbeitet werden kann. Dieses zukunftsweisende Produktionskonzept setzt hochproduktive Zelllinien voraus (Produktionstiter >5 g/L), für die der kleine und mittlere Maßstab (max. 1 m³ oder 2 m³ Produktionsbioreaktor) ausreichend ist. Solche Produktionsstätten erlauben die komplette biopharmazeutische Produktion bei kurzen Zeitlinien. Am Ende der Produktionskette steht das DP in flüssiger oder gefriergetrockneter Form und im auslieferbaren Zustand (geprüft, gekennzeichnet und verpackt). Das erfordert aber zwingend die entsprechende PAT (vergleiche Abschnitt 5) und die zeitnahe Freigabe der DS und des DP. Um rasch auf die Veränderungen des Marktes reagieren zu können, wurden sogenannte „Blueprint Facilities“ (3) konzipiert. Größe und Besonderheiten können hier entsprechend den Bedürfnissen sowie den nationalen und internationalen Regularien angepasst werden.

3 Prozessintensivierungsmöglichkeiten für die FoF

Hochproduktive Verfahren für Biopharmazeutika setzen neben optimierten Medien und Hochleistungszelllinien effiziente Upstream- und Downstreamprozesse voraus. So haben sich bei der Produktion von therapeutischen Antikörpern (mAbs) bis heute die drei in Tabelle 1 verglichenen Ansätze für die Intensivierung des Upstreaming bewährt: der Fed-Batch-Prozess, der Intensivprozess, dem die XD-Technologie (3) zugrunde liegt, und der kontinuierliche Perfusionsprozess.

Tabelle 1: Vergleich der Produktausbeute in mAb-Produktionen in Abhängigkeit des Upstreaming

Prozess	Reaktorvolumen	Produkttitel/Produktivität	Prozessdauer	Anzahl Batches pro Jahr	Ausbeute pro Batch ¹	Ausbeute (75%) pro Batch ²	Ausbeute pro Jahr
Fed-Batch	2000 L	8 g/L	15 d	22	>16 kg	>12 kg	>264 kg
XD-Technologie	2000 L	25 g/L	20 d	16	>47 kg	>37,5 kg	>600 kg
Kontinuierliche Perfusion	500 L	2 g/L ³	50 d	6	>50 kg	>37,5 kg	>225 kg

¹ vor Downstreaming, ² nach Downstreaming, ³ pro Tag

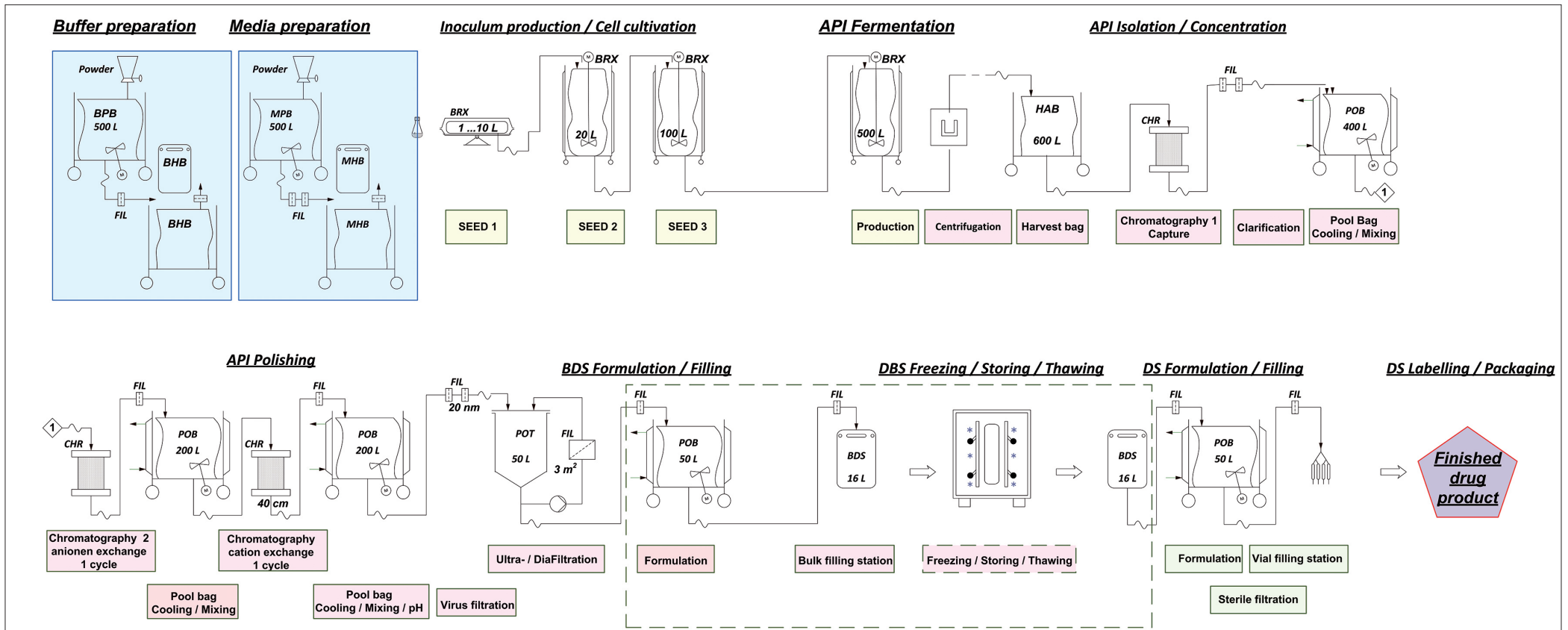


Abbildung 3: Im Fed-Batch-Betrieb arbeitende FoF zur Produktion von mAbs.

3 PROZESSINTENSIVIERUNGSMÖGLICHKEITEN FÜR DIE FOF

Unter Annahme eines maximalen Reaktorvolumens von 2000 L, eines Produkttiters von 8 g/L und einer Ausbeute von 75 % im Downstreaming bei 22 Kultivierungen pro Jahr, können mAb-Mengen >264 kg im Fed-Batch-Modus produziert werden (siehe Tabelle 1 und Abbildung 3).

Bei einer Prozessführung mittels Biomasseanreicherung (XD-Technologie) können bei gleichem Reaktorvolumen und Produkttitern von 25 g/L mit 16 Kultivierungen mAb-Mengen >600 kg realisiert werden (siehe Tabelle 1). Dabei ist zu beachten, dass der XD-Prozess patentrechtlich durch die DSM geschützt ist.

Das größte Potential liegt aber in der kontinuierlichen Prozessführung (Abbildung 4). Hier ist die Raum-Zeit-Ausbeute am größten und verbessert sich, je länger der Prozess stabil betrieben werden kann. Kontinuierliche Perfusionsprozesse in Single-Use-Bioreaktoren wurden schon über 70 Tage erfolgreich durchgeführt (4,5). Unter Annahme eines reduzierten Bioreaktorvolumens von 500 L, einer spezifischen Produktleistung von 2 g/L/d und einer Ausbeute von 75 % nach dem Downstreaming beträgt die jähr-

3 PROZESSINTENSIVIERUNGSMÖGLICHKEITEN FÜR DIE FOF

liche mAb-Menge im kontinuierlichen Perfusionsmodus >203 kg. Dafür sind 6 Kultivierungen ausreichend. Wird ein Reaktorvolumen von 2000 L bei kontinuierlicher Perfusion angenommen, würde sich sogar eine jährliche mAb-Ausbeute >900 kg ergeben. Die hohe Raum-Zeit-Ausbeute ist bei kontinuierlichen Perfusionsprozessen mit einer gleichbleibenden Produktqualität verbunden, was ebenfalls neue Ansätze zur Produktsicherung in Echtzeit gestattet.

Auch im Downstreaming wird verstärkt auf Single-Use-Systeme gesetzt. Dabei wird im Minimum eine Ausbeute von 75 % sowie eine Produktaufarbeitung in kürzester Zeit (d.h. weniger als drei Tagen) angestrebt. Eine Virusabreicherung bzw. -entfernung muss nachgewiesen werden. Zur Gewährleistung des Downstreaming für Prozesse mit hohen Produkttitern werden vermehrt Hochleistungsharze eingesetzt. Außerdem werden kontinuierliche Chromatographieverfahren (Mehrsäulenprozesse bzw. Simulated Moving Bed Technology) und Membranadsorber-Technologien für die Entfernung von DNA und Host Cell Protein verwendet (siehe auch (3)).

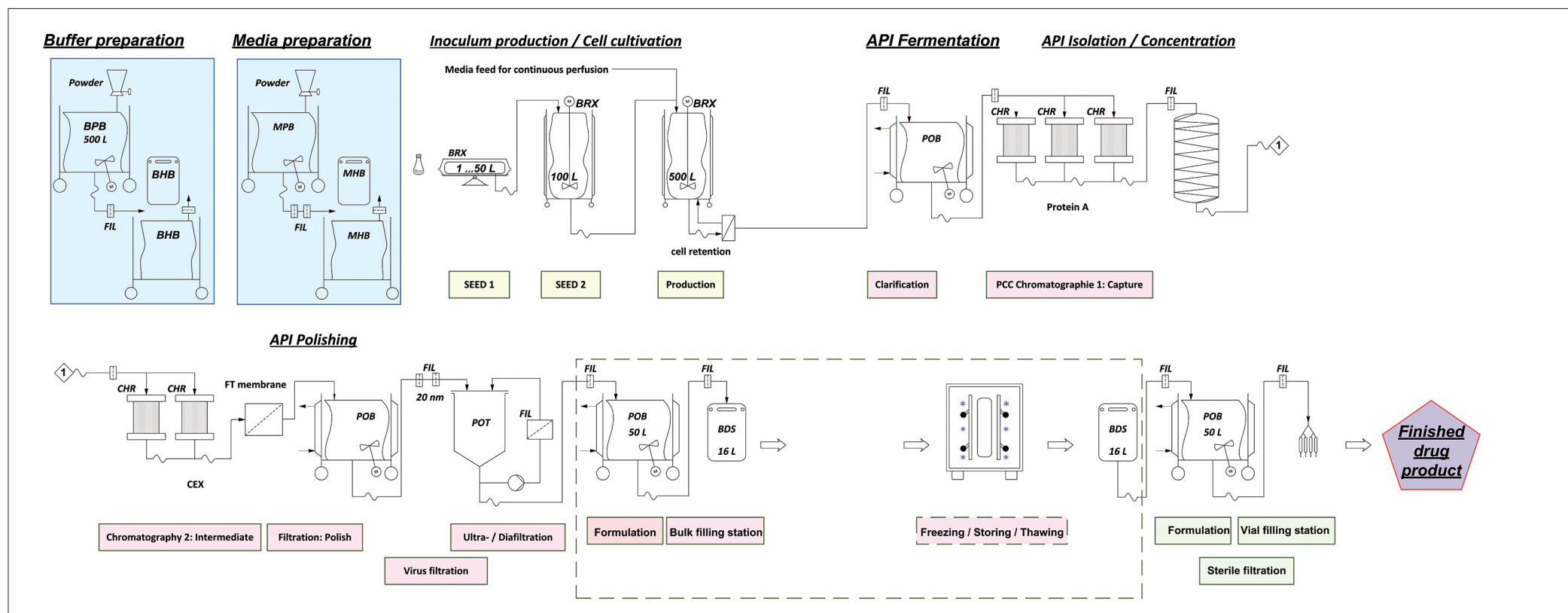


Abbildung 4: Kontinuierliche FoF zur Produktion von mAbs.

4 Equipment und Infrastruktur zur Errichtung der FoF

4.1 Produkt- und prozessbasierte Auswahlkriterien für das Equipment und die Infrastruktur

Neben dem geplanten In- und Output bestimmen produkt- und prozessbasierte Anforderungen maßgeblich das notwendige Equipment und die Infrastruktur der FoF. Der Infrastruktur der FoF werden neben den Prozessmedien und dem EDV-System die Räumlichkeiten (klassifizierte Reinräume und nicht klassifizierte Räume) zugeordnet, in denen die im Punkt 3 beschriebenen Subprozesse durchgeführt werden. Die produkt- und prozessbasierten Anforderungen der FoF sind eng miteinander verknüpft und nicht immer eindeutig zu unterscheiden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Zu berücksichtigende produkt- und prozessseitige Anforderungen an die FoF

Produktbasierte Anforderungen	Prozessbasierte Anforderungen
<ul style="list-style-type: none"> » Komplexität des Prozesses entsprechend Zielprodukt (z.B. intra- oder extrazelluläres Protein, Enzym, Impfstoff, Antikörperwirkstoffkonjugat, Zelltherapeutikum) » Handelsform: DS oder DP, flüssig, fest, Handels- und Verpackungseinheit » Reinheit » Toxizität » Virulenz » Produktanalytik 	<ul style="list-style-type: none"> » Komplexität des Prozesses entsprechend Betriebsweisen » Komplexität des Prozesses entsprechend Anzahl und Art der Prozessschritte sowie der Biosicherheit » SIP/CIP: Hybride Anlage oder Single-Use-Produktionsstätte » Medien und Puffer » Trocken- und Kühllagerbedarf » Abproduktbeseitigung » Prozessanalytik » Produktwechsel auf einer Anlage

4.2 Optionen für die Infrastruktur einer FoF

4.2.1 Umbau einer traditionellen biopharmazeutischen Produktionsanlage in eine FoF

Mit der Planung und Errichtung einer FoF wird das prioritäre Ziel verfolgt, bei verringertem Platzbedarf mit geringeren Investitionskosten sowie bei verkürzter Entwicklungs- und Markteinführungszeit nachhaltiger zu produzieren (6–11). Das stellt hohe Anforderungen an die Analyse- und Freigabesysteme der Qualitätsabteilungen, denn Zwischen- und Endprodukte müssen während des Prozesses *on line* oder *in line* analysiert werden, und führen zu einem EDV-System, das diese Daten zuverlässig erfasst und

den Qualitätssystemen für „Just-in-Time“-Freigaben fehlerfrei zur Verfügung stellt. Erste Ansätze über Electronic Batch Records, Manufacturing Execution Systems, Laboratory Information Systems oder Direct Digital Control Systems sind bereits gemacht (7).

Eine ebenso zentrale Rolle für die FoF, die der Biopharmazeutikaproduzent entweder durch Umbau einer bestehenden traditionellen Anlage oder aber Errichtung einer Neuanlage umsetzt, spielen die Räume. Ob um- oder neugebaut wird und welches Design am sinnvollsten ist, ist fallspezifisch zu untersuchen.

Verschiedene biopharmazeutische Hersteller überprüfen gegenwärtig die Möglichkeiten, ihre bestehende Anlagen in FoF umzuwandeln. Häufig besteht die Aufgabe darin, die für große, fest installierte Edeltstahlanlagen errichteten Räumlichkeiten für kleineres, mobiles und flexibles Single-Use-Equipment nutzbar zu machen. Beispielsweise sind in den Reinräumen für das Upstreaming die Etagenhöhen auf Edeltahlbioreaktoren ausgerichtet, die über mehrere Etagen verbaut sind und deren Versorgung mit Medium, Sterilisationsdampf, Korrekturmittel etc. über Edeltahl tanks und -komponenten sichergestellt wird. Dagegen benötigen die kleineren Single-Use-Bioreaktoren einen leeren Reinraum, der ausreichend Platz und die erforderliche Raumhöhe für die Single-Use-Bioreaktoren aufweist. Idealerweise erfolgt die Versorgung der Bioreaktorstellplätze mit Elektrizität, Gasen etc. über an der Decke installierte Versorgungsmodule. Die Bioreaktoren können an die Module „Plug-and-Play“-artig angeschlossen werden. Ein weiterer Unterschied zwischen Edeltahl- und Single-Use-Anlage sind die Versorgungsleitungen: Während beim Edeltahlprozess fest verrohrte Versorgungsleitungen aus Edeltahlvorlagebehältern genutzt werden, wird bei Single-Use-Anlagen ein flexibler Fluidtransfer über die Containmentgrenze des Reinraumes hinweg realisiert. Dabei werden die mobilen Medien- und Pufferbags über qualifizierte Anschlüsse in der Wand gekoppelt und im Reinraum durch einen angekoppelten Schlauch zum Prozess gefördert. Dadurch kann der Bedarf an teurer Reinraumfläche reduziert werden. Da Medien und Puffer in geschlossenen rollbaren Bags transportiert werden, ist es außerdem möglich, auch das Handling der Bags in Reinräumen geringerer Klassifizierung zu realisieren.

Die Anpassung der Infrastruktur einer bestehenden Anlage an eine auf Single-Use-Equipment basierende FoF wird folglich mit entsprechenden baulichen Anpassungen der Prozessräume verbunden sein. Dazu gehören die Entfernung von nicht verwendeten Edeltahlkomponenten und die Anpassung der Reinräume an die prozessspezifischen Single-Use-Systeme. Zusätzlich müssen ausreichend Lagerräume und Entsorgungswege für die Single-Use-Komponenten geschaffen werden.

Schließlich bleibt eine Umwandlung einer existierenden Produktionsanlage in eine FoF eine Einzelfallentscheidung, die über die Analyse des Produktionsprozesses unter Berücksichtigung des Aufwandes zur Änderung der Infrastruktur getroffen werden muss. Für den biopharmazeutischen Hersteller spielt außerdem der Zeitpunkt der Anlagenumwandlung eine entscheidende Rolle. Schwer vorstellbar ist die Umwandlung einer laufenden Produktionsanlage, die Produkte zur Marktversorgung liefert, ohne dass Kapazitäten in alternativen Anlagen die Marktversorgung sicherstellen. Dagegen ist die Anlagenumwandlung mit infrastrukturellen Anpassungen im Präklinikstadium, zwischen klinischer Phase 1 und 2 oder bei der Vorbereitung einer still stehenden Anlage auf neue Produktionsprozesse wahrscheinlicher.

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

4.2.2 Neuerrichtung einer FoF: „Ballroom“ vs. „Dance Floor“

Das erste Raumkonzept, das bei der Neuerrichtung von FoF zugrunde gelegt werden kann, ist das „Ballroom“-Konzept (12,13). Hier werden in einem großen Raum mit geringer Reinraumklassifizierung partielle Bereiche mit der entsprechenden Heiz-, Lüftungs- und Klimatechnik (HVAC) auf die für den jeweiligen Prozessschritt notwendige Reinraumklasse angehoben. Zum optimalen Einrichten und Betreiben sowie für Test- und Trainingszwecke empfiehlt sich die vorgängige bzw. parallele Realisierung der im Einleitungsteil bereits erwähnten Sandbox-Anlagen. In diesen Sandbox-Anlagen werden vor oder parallel zur Errichtung und zum Betrieb der eigentlichen Produktionsanlage alle Prozesseinheiten getestet und auf ihre Funktionalität und Prozessleistung überprüft, Personal geschult und zur Fehlersuche bei Problemen im laufenden Produktionsbetrieb genutzt.

Veränderungen wie eine Erhöhung der Produktionskapazität, die Integration neuer Subprozesse und ein paralleler Betrieb von unterschiedlichen Produktionen sind mit dem „Ballroom“-Konzept einfach umzusetzen. Beispielsweise wäre ein Scale-up im Upstreaming einfach über eine Hochskalierung des Bioreaktors oder über einen Scale-Out-Ansatz realisierbar, indem das Upstreaming innerhalb des „Ballrooms“ an die neue Situation angepasst wird. Ein kreativer Planer kann auf der Basis eines „Ballroom“-Konzepts verschiedene Produktionsszenarien entwickeln und so den benötigten „Ballroom“ auslegen.

Das zweite Konzept zeichnet sich durch kleine dedizierte Prozessschritteinheiten (Abbildung 5 b) in der erforderlichen Reinraumklasse aus und wird auch als „Dance Floor“-Konzept bezeichnet (13). Dieses Konzept bietet auf den ersten Blick ein optimales Umfeld für den geplanten Produktionsprozess, da es exakt den erforderlichen Raumbedarf abbildet und so die Kosten für Fläche und Reinraumbetrieb gering hält. Die Flexibilität dieser Variante ist aber begrenzt. Das „Ballroom“-Konzept (Abbildung 5 a) erfordert eine größere Fläche als das „Dance Floor“-Konzept (Abbildung 5 b), bietet allerdings den Vorteil der höheren Flexibilität. Eine „Dance-Floor“-FoF ist dann geeignet, wenn Prozesse mit gleichen Anlagen/Equipment/Plattformtechnologien an unterschiedlichen Lokalisationen oder nur ein einzelner Prozess durchgeführt werden sollen. Beispiele für eine FoF mit „Dance Floor“-Konzept sind Anlagen von Amgen und JHL. Es handelt sich um Anlagen, die ohne eine grundlegende Neuplanung jederzeit und überall erneut identisch aufgebaut werden können (z.B. zur Versorgung anderer Märkte, zur Sicherung der Produktionskapazitäten an einem zweiten Ort oder zur Erweiterung der Produktionskapazitäten).

4.2.3 Neuerrichtung einer FoF: Modulare Konstruktionen

Ein weiterer Ansatz, der bei der Neuerrichtung einer FoF angewendet wird, basiert auf modularen Reineinheiten, die entweder in einen Ballroom eingebracht werden oder die als modulare, konfigurierbare Einheiten zusammengefügt werden. Dazu eignen sich Systeme mit vorinstallierten Versorgungseinheiten (z.B. von G-CON Manufacturing, SmartFit Modular, GE Healthcare) und welche ohne solche „Utilities“ (z.B. von Daldrop, AES, Plascore) (14).

Das KUBio-System (Abbildung 6) von GE Healthcare bietet das derzeit umfänglichste und bekannteste Beispiel für diese modulare Bauweise. Es besteht aus konfigurierbaren Einheiten, die sich in der Gesamtheit zur biopharmazeutischen Fabrik zusammenfügen. Jede dieser Einheiten ist zu 80 bis 90 % vorinstalliert. So sind bereits Heizung, Lüftung, Reinraum, die meisten Versorgungseinheiten für das Equipment

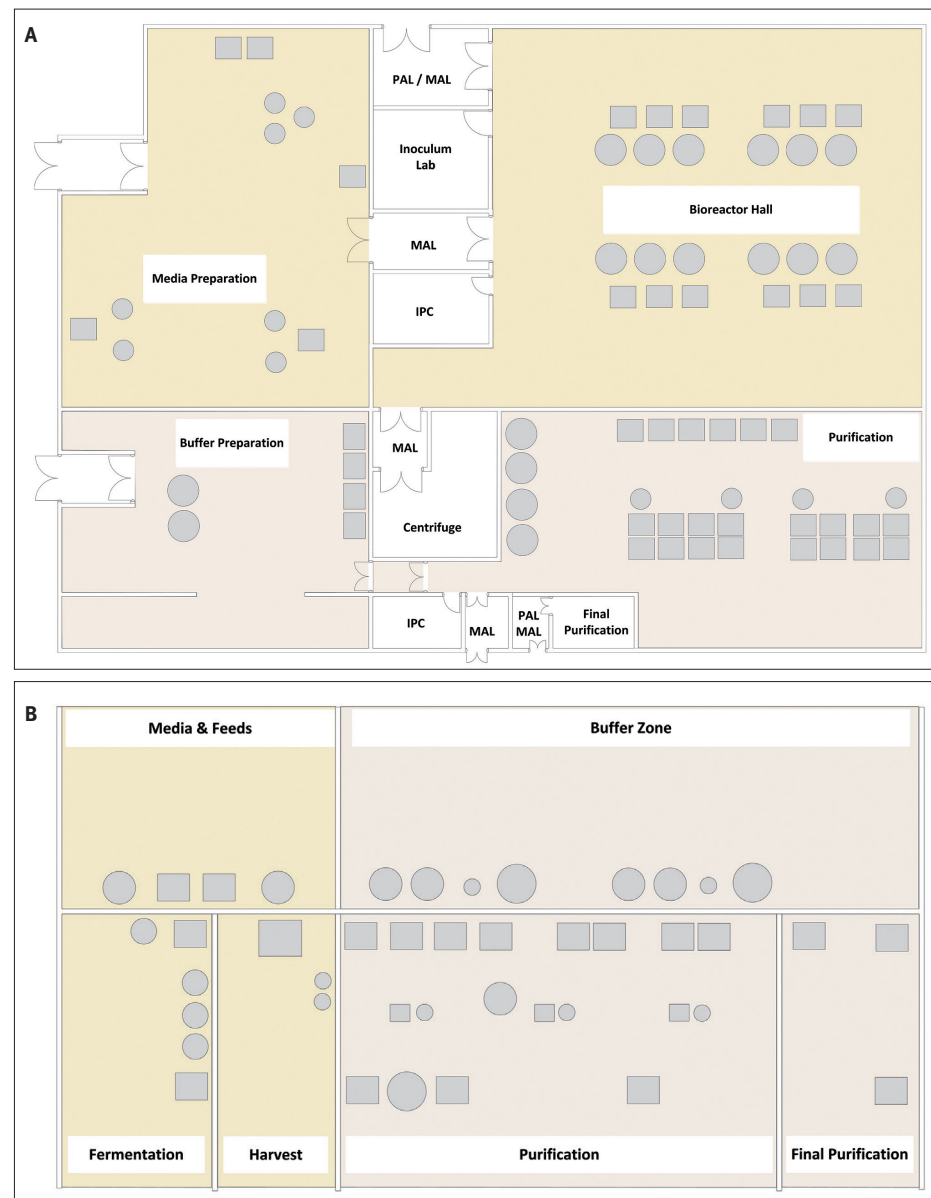


Abbildung 5: Schematische Darstellung des „Ballroom“-Konzepts (A) und des „Dance Floor“-Konzepts (B).

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

und Rohrleitungssysteme enthalten. Am Standort der Anlagenerrichtung können die Einheiten schnell und effizient aufgebaut werden. Für die Errichtung einer KUBio-Anlage ist im Vergleich zu herkömmlichen Edelstahlanlagen mit einer Zeitersparnis von 18 Monaten zu rechnen. Der Produktionsstandort wird für die Einbringung der modularen Einheiten vorbereitet und an anderer Stelle werden gleichzeitig die eigentlichen Produktionsräume inklusive deren Infrastruktur produziert. JHL hat bereits eine Anlage dieser Art in Wuhan, China (15), realisiert. Pfizer hat begonnen, eine auf KUBio basierende Anlage in Hangzhou, China, zu bauen (16).

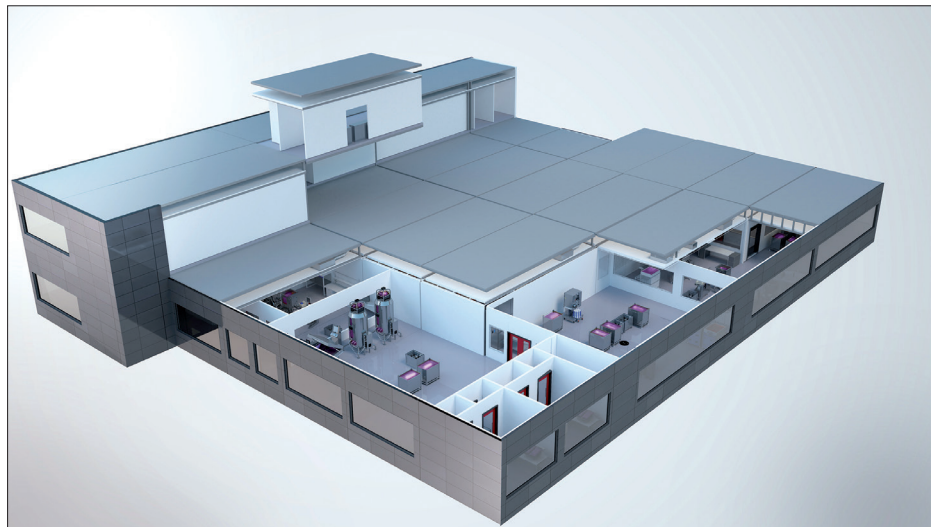
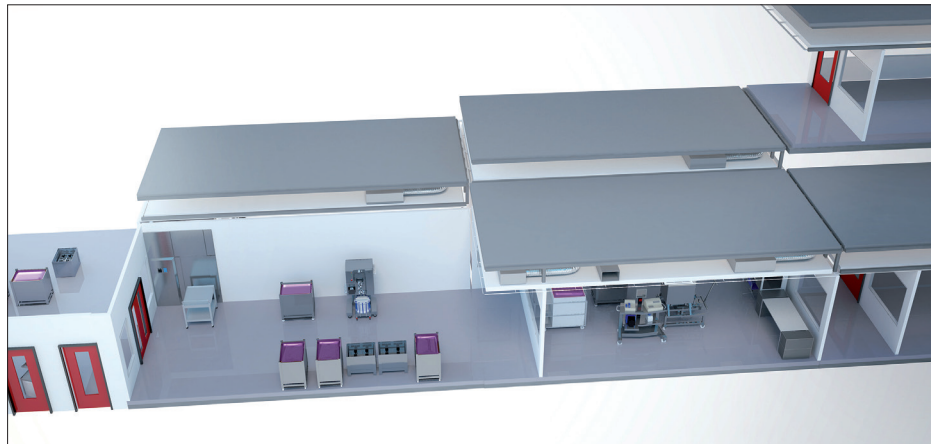


Abbildung 6: KUBio-Anlage (mit freundlicher Genehmigung von GE Healthcare).

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

4.2.4 Infrastrukturelemente

Nachfolgend sind infrastrukturelle Elemente aufgelistet, die für eine biopharmazeutische Produktion in einer FoF wichtig sind. Für ausgewählte Bereiche (z.B. regulatorische Hilfestellung und Analytik) kann es interessant sein, externe Partner zu beauftragen und über ein „Outsourcing“ Kosten zu sparen.

Infrastruktur für Dienstleistungen

- » Analytikbereiche
- » Regulatorische Hilfestellung
- » Lager, Logistik
- » Personalbereiche (Büros, Besprechungsräume, Aufenthaltsräume, Ruheräume, Umkleieräume usw.)
- » Facility-Verwaltung und Instandhaltung
- » Training

Infrastruktur für Produktionsbereiche

- » Allgemein
 - Herstellung und Verteilung Betriebsgase
 - Herstellung und Verteilung Kühlmittel
 - Herstellung und Verteilung Wasser für Injektionszwecke
 - Herstellung und Verteilung Betriebswasser
 - Herstellung und Verteilung Energie für Raum-Heizung bzw. -Kühlung
 - Lager (Trocken-, Kühl- und Gefrierräume) für:
 - Rohstoffe
 - Single-Use-Produkte
 - Equipment
 - Zwischenprodukte
 - Fertigprodukte
 - Reinigungs- und Korrekturmittel
 - Quarantäne bzw. Freigabelager
 - Containment
 - Abwasser
 - Abproduktentsorgung
 - Sicherheitseinrichtungen
- » Nichtklassifizierter Bereich
- » Reinraumkonzepte
 - Reinrauminfrastruktur (Luftfilter, Klimatisierung usw.)

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

4.3 Equipment

4.3.1 Grundlagen zur Auswahl der geeigneten Anlagenkomponenten

Grundsätzlich unterscheidet sich das Vorgehen zur Auswahl der Anlagenkomponenten für eine FoF nicht von dem für eine traditionelle biopharmazeutische Produktionsanlage. Zunächst muss ein detailliertes Lastenheft vom Auftraggeber erstellt werden. Das Lastenheft bündelt die Projektgrundgedanken und überführt diese in ein umsetzbares Konzept. Weiterhin hilft das Lastenheft, Meilensteine zu definieren. Es ist die Grundlage für erste Diskussionen mit potentiellen Lieferanten und Planungsbüros. Aus dem Lastenheft wird der Dienstleister ein Pflichtenheft erstellen. Es enthält nach DIN 69905 die vom „Auftragnehmer erarbeiteten Realisierungsvorgaben“ und beschreibt die „Umsetzung des vom Auftraggeber vorgegebenen Lastenhefts“. Das Pflichtenheft bildet die Basis für die Angebotserstellung durch den Dienstleister und muss daher sehr genau ausgearbeitet und geprüft werden. Aus den Prozessdaten (Titer, ...), der Prozessfahrweise (Batch, Fed-Batch, kontinuierlich, ...) und den Marktdaten wird die Batchgröße definiert. Prozesssimulationstools, die von Lieferanten oder unabhängigen Beratern sowie Universitäten angeboten werden (z.B. (17)), können den Betreiber bei der Entscheidung unterstützen.

Grundsätzlich ist der Anwender bei Single-Use-Systemen weniger flexibel als bei traditionellen Edstahlsystemen (2). Das betrifft in erster Linie den Maßstab, was bei der Auslegung der Anlage zu beachten ist. Die DECHEMA-Fachgruppe „Single-Use-Technologie in der biopharmazeutischen Produktion“ hat eine Empfehlung zur bioverfahrenstechnischen Charakterisierung von Single-Use-Mischern und -Bioreaktoren (18) herausgegeben, die zu einer Standardisierung der Auslegungsparameter beitragen soll. Viele Hersteller nutzen diesen Leitfaden bereits für die Charakterisierung ihres Single-Use-Equipments.

Es ist wichtig zu beachten, dass Equipment und Prozessart, die während der klinischen Phasen (bis Phase 2) verwendet werden, dem des endgültigen Produktionsprozesses ähnlich sind, da hierdurch Zeit bei der Prozessvalidierung und beim Scale-up eingespart werden kann. Generell müssen alle eingesetzten Geräte unter den Gesichtspunkten ausgesucht werden, dass sie im GMP-Umfeld verwendet werden dürfen, weshalb sie den nationalen und/oder internationalen Bestimmungen (z. B. nationale Maschinenrichtlinien, Software CFR21 Part 11 etc.) genügen müssen. Das wiederum bedingt neben der Erstellung der Risikoanalyse und des Validierungsmasterplans die in Abbildung 7 dargestellten Qualifizierungen.

Sowohl für die Auswahl als auch die Anwendung von Single-Use-Systemen in der biopharmazeutischen Industrie gibt es erste Empfehlungen verschiedener Organisationen (z.B. ASTM, BPOQ, BPSA, DECHEMA,

Before shipment		At the place of installation			
User:	Supplier:	Supplier/User: Functional qualification			Supplier/User: Maintenance
URS User Requirements Specification based on the GXP	DQ Design Qualification	IQ Installation Qualification	OQ Operation Qualification	PQ Performance Qualification	OQ/PQ Operation/Performance Qualification

Abbildung 7: Zeitlicher und örtlicher Ablauf der Qualifizierungsarbeiten.

ELSIE, ISPE, PDA). Neben Fragestellungen zur Standardisierung liegt der Fokus auf dem Material der Single-Use-Systeme, da dieses einen Einfluss auf die Auswahl des Herstellers und damit auf die des Equipments hat. Gerätehersteller sind oft auch Produzenten für die zu ihrem Gerät passenden Single-Use-Komponenten wie z.B. Bags oder Filter. Da unterschiedliche Hersteller unterschiedliche Materialien verwenden und das Material einen Einfluss auf die Produktqualität haben kann, sind Voruntersuchungen über diese Einflüsse im kleinen Maßstab unbedingt notwendig. Besonders kritisch sind Leachables und Extractables (19–21) bei zunehmender Nähe zum Endprodukt bzw. Patienten.

Verfügt der Gerätehersteller über das geeignete Single-Use-Equipment, sollten zusätzlich die nachfolgend aufgeführten 6 Punkte erfüllt sein:

1. Wissen über GMP-Grundlagen
2. IQ/OQ-Protokolle für das Equipment
3. Kalibrierprotokolle und zertifizierte Prüfmittel
4. Die Upstream- und Downstream-Geräte sollten miteinander kompatibel sein (z.B. Verbinder).
5. Falls eine globale Prozesssoftware eingesetzt werden soll, müssen alle Geräte einfach integriert werden können.
6. Anbindung von on-line-Messtechniken (PAT/QbD)

Ferner ist daran zu denken, dass bei der Umsetzung einer FoF mit Single-Use-Equipment der Anwender langfristige Partnerschaften mit den Geräteherstellern eingeht. Stetig sind Single-Use-Komponenten nachzuliefern, weshalb eine Qualifizierung des Herstellers sowie der Aufbau eines Change-Control-Systems zwingend notwendig sind. Eine andere, oft aber nur schwer umzusetzende Möglichkeit ist es, eine zweite Bezugsquelle für die Single-Use-Komponenten aufzubauen, um Produktionsausfälle durch fehlende Komponenten zu vermeiden.

4.3.2 Equipment für das Fluid Management und Unit Operations

Bei den Single-Use-Anlagenkomponenten lässt sich Equipment für das Fluid Management (Tabelle 3) und Equipment für Unit Operations (Tabelle 4) unterscheiden.

Da Single-Use-Systeme nach ihrer Fertigung in der Regel nicht mehr verändert werden können (z.B. Anbringen eines zusätzlichen Stützens) und sie sich nur ab einer bestimmten Abnahmemenge wirtschaftlich herstellen lassen, werden heute vermehrt sogenannte Single-Use-Prozessplattformtechnologien eingesetzt. Single-Use-Prozessplattformtechnologien sind technisch umgesetzte, gut definierte Abläufe von Prozessen oder Prozessschritten und ermöglichen den rationalen Einsatz von Single-Use-Systemen im Baukastenprinzip. Typische Single-Use-Prozessplattformtechnologien existieren für Anwendungen in den Bereichen Lagern, Transportieren und Mischen, Inokulumproduktion und Fermentation, Downstreaming sowie Fill & Finish. Wegen der noch nicht lückenlosen Verfügbarkeit von Single-Use-Systemen im Downstreaming sowie Fill & Finish sind auch in der Zukunft hybride Lösungen zu erwarten.

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

Tabelle 3: Beispiele für Equipment für das Fluid Management

Equipment für das Fluid Management	Beispiele für Hersteller
» Verbindungssysteme <ul style="list-style-type: none"> • Tubes • Y-, T-Stücke usw. • Kopplungen • Laminar Flow • Bedämpfbare Systeme • Aseptische Verbinder • Aseptische Transfersysteme • Schweissysteme • Identifizierungssysteme (RFID Tags) 	Colder Products Company, GE Healthcare, JM BioConnect, Merck, NewAge Industries, Pall Life Sciences, Parker, RFID Solutions, Saint-Gobain, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific
» Ventile	Crane, GEMÜ, Parker
» Lagern <ul style="list-style-type: none"> • Bags <ul style="list-style-type: none"> – 2D-, 3D-Bags – Tank Liners • Manifolds • Probennahmesysteme 	GE Healthcare, JM BioConnect, Meissner Filtration Products, Merck, Pall Life Sciences, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific
» Mischen <ul style="list-style-type: none"> • Gerührte Systeme • Taumelnde Systeme • Oszillierende Systeme <ul style="list-style-type: none"> – Wellendurchmischte Systeme – Vibrierende Scheiben • Hydraulisch gemischte Systeme 	GE Healthcare, Merck, Pall Life Sciences, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific
» Transportieren <ul style="list-style-type: none"> • Bag-Handling-Systeme <ul style="list-style-type: none"> – Schalen – Wannen – Racks – Transportcontainer 	GE Healthcare, Meissner Filtration Products, Merck, Pall Life Sciences, Sartorius Stedim Biotech, Schulte bagtainer systems, Thermo Fisher Scientific
» Pumpen <ul style="list-style-type: none"> • Schlauchquetschpumpen • Kolbenmembranpumpen • Zentrifugalpumpen 	Watson Marlow Fluid, Technology Group, Quattro Flow Systems, Levitronix

4 EQUIPMENT UND INFRASTRUKTUR ZUR ERRICHTUNG DER FOF

Tabelle 4: Beispiele für Equipment für Unit Operations

Equipment für Unit Operations	Beispiele für Hersteller
» Kultivierung <ul style="list-style-type: none"> • Statische Systeme • Hydraulische Systeme • Pneumatische Systeme • Geschüttelte Systeme • Wellendurchmischte Systeme • Gerührte Systeme 	CerCell ApS, Celltainer Biotech BV, Eppendorf, GE Healthcare, Adolf Kühner, Merck, Pall Life Sciences, PBS Biotech, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific, TPP Techno Plastic Products
» Zellernte und Klärung <ul style="list-style-type: none"> • Tiefenfiltersysteme • Mikrofiltersysteme • Ultrafiltrationssysteme • Nanofiltersysteme • Zentrifugen 	3M, Barry-Wehmler, GE Healthcare, JM BioConnect, Merck, Pall Life Sciences, Repligen, Sartorius Stedim Biotech, Spectrum Lab, Thermo Fisher Scientific
» Pufferaustausch <ul style="list-style-type: none"> • Diafiltrationssysteme 	GE Healthcare, JM BioConnect, Merck, Pall Life Sciences, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific
» Aufkonzentration und Reinigung <ul style="list-style-type: none"> • Ultrafiltrationssysteme • Membranadsorber • Chromatographiesysteme 	GE Healthcare, JM BioConnect, Merck, Pall Life Sciences, Repligen, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific
» Einfrier- und Auftausysteme	Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific
» Filling-Systeme	Bosch Packaging Technology, Merck, Pall Life Sciences, PDC Aseptic Filling Systems, Sartorius Stedim Biotech, Thermo Fisher Scientific

Eine ausreichende Reduzierung der Bioburdenbelastung ist für kontinuierliche Langzeitprozesse ein Problem, dem durch die Bestrahlung der Single-Use-Systeme begegnet werden kann. Das kann durch herkömmliche Sterilisationsverfahren klassischer Stahl- und Glassysteme nicht gewährleistet werden. Aus diesem Grund sollten auch alle produktberührenden Anlagenkomponenten von hybriden Produktionsanlagen bestrahlbar sein.

5 Automatisierungskonzepte und Sensorik in der FoF

5.1 Process Analytical Technology (PAT): Anforderungen der Single-Use-Technologie an die Prozesssensorik

Neue Anforderungen der Märkte an die biopharmazeutische Industrie machen es notwendig, klassische Automatisierungskonzepte zu überdenken und neue Ansätze zu entwickeln. Der Trend zu immer mehr Single-Use-Systemen in den Prozessanlagen erfordert auch neue Technologien der Prozessanalytik. Zentrale Anforderungen an die Automatisierung sind hierbei eine flexible Gestaltung der Prozessfunktionalität, um auf die sich verändernden Marktanfragen zu reagieren. Gleichzeitig muss die Produktführungszeit verkürzt werden, da ein früher Markteintritt einen entscheidenden Faktor für den wirtschaftlichen Erfolg des Produkts darstellt.

Die Modularisierung der Prozessanlagen ist eine Möglichkeit, den neuen Herausforderungen zu begegnen, und gilt als ein entscheidender Faktor für eine flexible und wandlungsfähige Produktionsanlage (22). Darüber hinaus lässt sich die Planungs- und Bauzeit durch die Wiederverwendbarkeit von Modulen deutlich verkürzen. Eine zentrale Herausforderung bei der Realisierung einer FoF ist die flexible Konfiguration des Automatisierungssystems (23). Dabei ist eine durchgängige Vernetzung vom Sensor bis zum Fabrikmanagementsystem von entscheidender Bedeutung. Abbildung 8 ordnet die verschiedenen Systeme und Techniken der Automatisierungstechnik auf der Basis einer Pyramide ein.

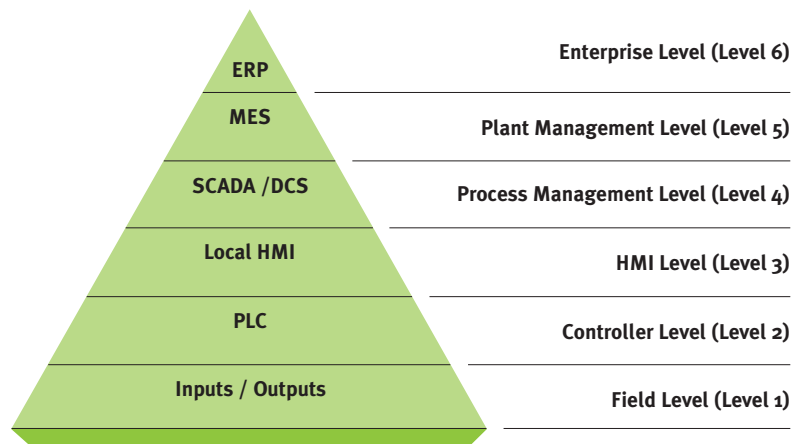


Abbildung 8: Die Automationspyramide.

Für Single-Use-Bioreaktoren sind Sensoren gefragt, die sowohl vorkalibriert sind als auch ohne Bruch der Sterilbarriere eingesetzt werden können. Betrachtet man die zentralen Parameter pH und Sauerstoff, so sind im Bereich der Single-Use-Sensoren chemisch-optische Systeme verbreitet. Sie bestehen typischerweise aus einem produktberührenden Single-Use-Teil, aus mit einem analytischsensitiven Fluoreszenzfarbstoff (oder -gemisch) belegtem Polymer und einem wiederverwendbaren Sensorkopf, der die Optoelektronik trägt. Diese Bauform erweist sich als vorteilhaft, weil die Verbindung der beiden Teile rein optisch ohne Bruch einer Sterilbarriere verwirklicht wird. Während Sauerstoff in Single-Use-Bioreaktoren fast ausschließlich in dieser Form gemessen wird, werden für die pH-Messungen genauso klassische Glaselektroden oder Single-Use-Elektroden benutzt. Den Nachteilen beider pH-Elektrodentypen im Bereich Handling oder Kosten stehen vor allem der größere Messbereich und die Unempfindlichkeit gegenüber optischen Störeinflüssen gegenüber. Die Entwickler der chemisch-optischen pH-Sensoren versuchen daher, die Fluoreszenzanregung der pH-Sensoren in den längerwelligen Bereich zu verschieben, um robuster gegenüber fluoreszierenden Medienbestandteilen zu sein.

Obwohl prinzipiell gut geeignet, spielen weitere optische Sensoren (Trübung, Fluoreszenz) aktuell praktisch keine Rolle für Single-Use-Bioreaktoren. Im Gegensatz dazu ist die Detektion von Biomasse durch kapazitive Single-Use-Elektroden Realität. Zwar ist die gemessene Kapazität zelltypabhängig, jedoch proportional zur Lebendzellzahl, so dass die Zellviabilität überwacht werden kann.

5.2 Von der Package-Unit zum Gesamtprozess: Modulare Integration in die Prozessleittechnik

Modulare Prozessanlagen bestehen aus einzelnen Package-Units, die Teile des Gesamtprozesses abbilden. Für die Steuerung der einzelnen Package-Units, die im Gesamtprozess zusammenspielen, ergeben sich auf der Prozessführungsebene grundsätzlich zwei Integrationsansätze: die monolithische Prozessautomatisierung und die modulare DCS-Integration. Bei der monolithischen Prozessautomatisierung wird die gesamte Steuerungslogik auf die Ebene des Prozessmanagements gehoben. Die Anbindung der einzelnen Package-Units erfolgt hier per Remote I/O. Beim zweiten Konzept wird die Prozesslogik bis mindestens zur Unit-Phase, maximal jedoch bis zum Level der Unit-Operation (vgl. prozedurales Modell der ISA-88) auf der lokalen Unit-SPS abgebildet. Die Rezeptprozedur inklusive der Chargensteuerung wird dann auf dem Prozessmanagementlevel abgebildet. Abbildung 9 stellt die beiden Konzepte exemplarisch in einen Automationslayout dar.

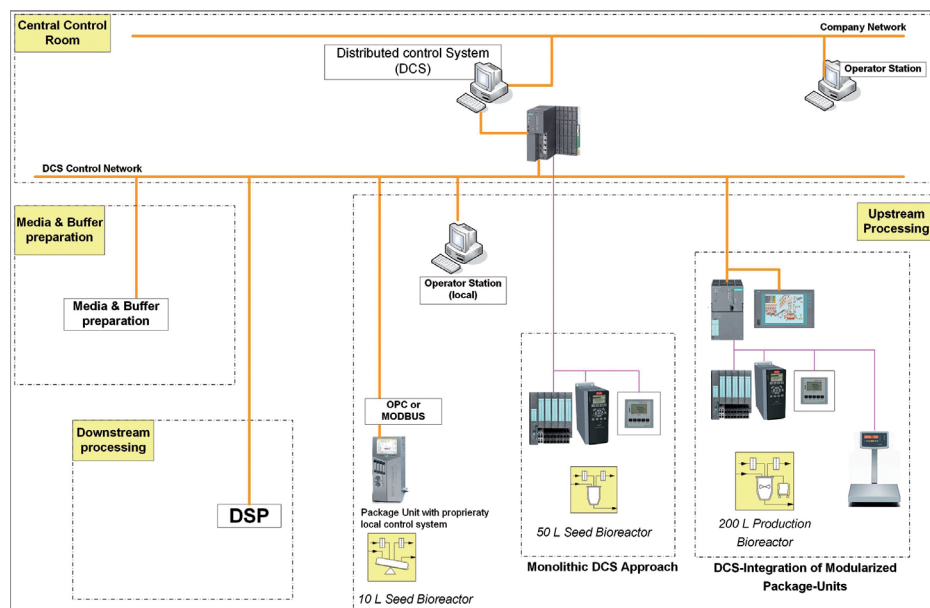


Abbildung 9: Exemplarisches Automationslayout eines biopharmazeutischen Produktionsprozesses (mit freundlicher Genehmigung von Sartorius Stedim Biotech).

Der Vorteil einer modularen Integration in das Prozessleitsystem liegt in dem wesentlich vereinfachten Engineering auf der Prozessleitebene. Der Datenfluss ist auf die für das Rezeptsystem notwendigen Informationen beschränkt. Eine Kombination beider Ansätze ist dabei ebenfalls möglich.

6 Qualitätskontrolle für eine schnelle Batchfreigabe

Wie bei den klassischen biopharmazeutischen Herstellungsprozessen hat auch in der FoF die schnelle Batchfreigabe eine wichtige Schlüsselrolle. Durch die beschleunigte Batchfreigabe am Ende des Herstellungsprozesses wird die notwendige Zeit zur Produktion einer Charge signifikant reduziert, da die Charge nicht während eines längeren Zeitraums in einem Quarantänebereich bis zur Endfreigabe zwischengelagert werden muss. In den letzten Jahren sind unterschiedliche regulatorische Initiativen erarbeitet und veröffentlicht worden, welche Konzepte für die schnellere Batchfreigabe beinhalten. Es sind:

- » FDA Process Validation Guidance
- » ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development Guidance
- » Process Analytical Technology (PAT) – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

Der ICH Q8- und auch der PAT-Leitfaden stellen aktuell die Basis für die Entwicklung neuer biopharmazeutischer Herstellungsprozesse dar und führen dabei eine Reihe neuer Konzepte respektive Begrifflichkeiten ein (Design Space, Control Strategy, Quality Target Product Profile (QTPP), Critical Quality Attributes (CQAs), Critical Process Parameters (CPPs), Quality by Design (QbD), Real Time Release Testing (RTRT)). Ein zentraler Bestandteil beider Leitfäden ist das Konzept der Beeinflussung der Produktqualität durch das Prozessdesign. Hierbei kommt dem QbD-Ansatz sowie dem Risk Assessment während des gesamten Prozesses bzw. während der Prozessentwicklung eine besondere Bedeutung zu. Durch den systematischen Ansatz des QbD zur Prozessentwicklung und unter Einbezug von bestehendem Wissen, den Ergebnissen von DoE-basierten Entwicklungsstudien zur Definition des Design Space, der Prozessverbesserung innerhalb des Design Space und auch der vorgelagerten Risikoabschätzung, können Prozesse flexibler gestaltet werden. Ein besseres Verständnis hinsichtlich der eingesetzten Materialien, der Herstellungsmöglichkeiten sowie der Prozessparameter kann durch den Einbezug von PAT-Ansätzen erlangt werden (vergleiche Abschnitt 5).

Abbildung 10 zeigt schematisch die Punkte, welche bei der Entwicklung neuer biopharmazeutischer Prozesse in die Risikobetrachtung und schnellere Batchfreigabe einfließen sollten. So beinhaltet die Entwicklung neuer Herstellungsprozesse immer die Charakterisierung des QTPP sowie die Identifikation und Definition möglicher CQAs und CPPs, welche einen Einfluss auf die Qualität des Endproduktes haben. Die CQAs und CPPs müssen hierzu in einem geeigneten Scale-down-Modell ausführlich untersucht und etabliert werden. Durch die Kontrolle der CQAs and CPPs über eine ausgewählte Kontrollstrategie (In-Prozesskontrollen, Rohmaterialkontrollen, Zwischenproduktkontrollen) kann die Produktqualität innerhalb des Design Space garantiert werden. Hierbei kommt der Risikoabschätzung jedoch eine wichtige Bedeutung zu, damit die Variabilität einzelner Prozesse kompensiert werden kann. Durch die Gewährleistung des Prozessablaufs innerhalb des Design Space sowie durch das verbesserte Verständnis der

6 QUALITÄTSKONTROLLE FÜR EINE SCHNELLE BATCHFREIGABE

Produktperformance können in Zukunft auch alternative Ansätze für die Batchfreigabe wie das RTRT Anwendung finden. Dabei kann das RTRT das Testen des Endproduktes ersetzen, jedoch nicht die unter GMP-Bedingungen geforderten Prüfungs- und Qualitätskontrollschritte zur Batchfreigabe.

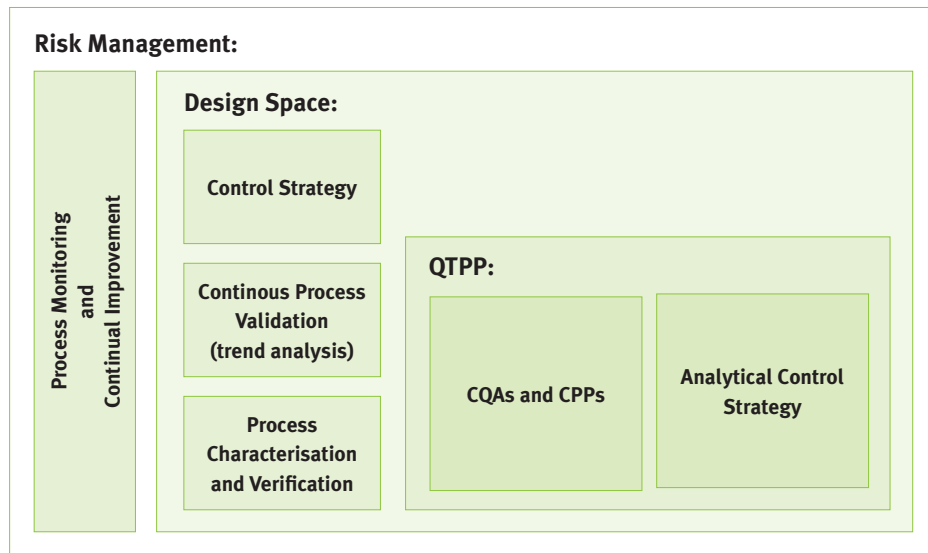


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Hauptpunkte für die Risikobetrachtung und schnelle Batchfreigabe bei biopharmazeutischen Produktionsprozessen.

7 DER TEUFEL LIEGT IM DETAIL: PROJEKTMANAGEMENT ZUR REALISIERUNG VON FOF

7 Der Teufel liegt im Detail: Projektmanagement zur Realisierung von FoF

Die Industrie befindet sich derzeit in einer Übergangsphase von der klassischen biopharmazeutischen Produktion in großen Edelstahlanlagen hin zur modularen und flexiblen Produktion in FoF. Auch in der chemischen Industrie werden aktuell modulare Konzepte diskutiert, mit den Fragestellungen dort befasst sich unter anderem der Temporäre ProcessNet-Arbeitskreis „Modulare Anlagen“(24).

Die Anforderungen an eine FoF für die biopharmazeutische Produktion fasst Abbildung 11 zusammen. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, ist ein interdisziplinäres Projektmanagement sicherzustellen. Insbesondere bei der Implementierung und Produktionsplanung von Single-Use-Systemen und damit verbundenen Technologien sind neue Ansätze hilfreich. Da Lieferanten von Verbrauchsmaterialien (Disposables) nun essentieller Bestandteil der Wertschöpfungskette sind, sollten die sich daraus ergebenden Risiken vorab bewertet werden (25).

Aus dieser neuen Konstellation lassen sich allerdings auch Bereiche der erweiterten Zusammenarbeit ableiten. Die Sicherstellung der Lieferkette sowie der Qualitätssicherung sind wichtige Schnittstellen zwischen den „neuen“ Partnern. Aber auch die Festlegung von zukünftigen Standards auf technischer wie auf regulatorischer Ebene ist ein weiteres Arbeitsgebiet. Ziel für beide Seiten sollte es sein, den gegenwärtigen Zustand permanent zu hinterfragen und kontinuierlich zu verbessern, um dadurch sowohl die Investitions- als auch die laufenden Kosten zu senken (Total Cost of Ownership). Das kann realisiert werden, wenn Single-Use-Systeme weitestgehend in allen Bereichen der Fertigung (Upstreaming,

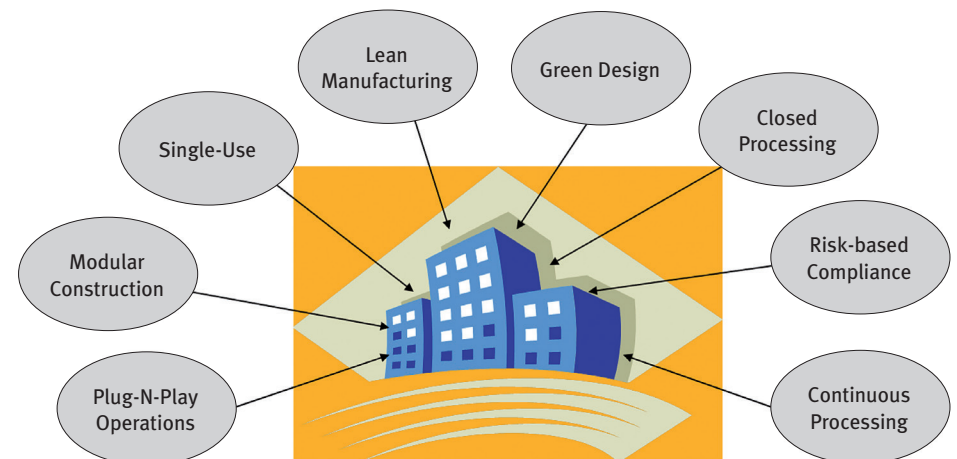


Abbildung 11: Anforderungen an die FoF.

7 DER TEUFEL LIEGT IM DETAIL: PROJEKTMANAGEMENT ZUR REALISIERUNG VON FOF

Downstreaming und Fill & Finish) eingesetzt werden (26). Aus technischer Sicht gilt es dabei, gegenwärtige Limitationen zu identifizieren und Lösungen dafür zu finden.

Die Zusammenarbeit zwischen Betreibern und Zulieferern ist dabei die zentrale Voraussetzung. Die Erfahrung zeigt, dass eine sequentielle Vorgehensweise im Sinne einer „Good Engineering Practise“ (GEP) erkennbar zum Erfolg führt (27). Die GEP sollte sich in sieben aufeinander abgestimmte Phasen unterteilen. Die ersten drei Phasen dienen der Ermittlung von technischen und ökonomischen Erfordernissen sowie der schriftlichen Festschreibung. Die nachfolgenden Phasen 4 und 5 haben die Detailplanung und technische Umsetzung zum Ziel. Die Phase 6 beschäftigt sich mit der Inbetriebnahme und Qualifizierung sowie der Begleitung durch die ersten Engineering Runs. In der abschließenden Phase 7 bleiben Lieferant und Betreiber in stetigem Kontakt. Das ist nicht nur zur Sicherstellung der Lieferkette wichtig, sondern auch für Serviceleistungen, die die einwandfreie Produktion der Wirkstoffe ermöglichen.

Phase 1: Damit Lieferanten die Bedürfnisse der Betreiber verstehen, ist eine frühzeitige Einbindung essentiell. In der so genannten „Pre-Conceptual Design“-Phase können Erfordernisse spezifiziert, Prozesse simuliert und somit ökonomische Abschätzungen vorgenommen werden. Häufig wird diese Tätigkeit an Dritte, wie z.B. Engineering-Dienstleister, ausgelagert. Dabei ist zu beachten, dass diese weder den Prozess im Detail verstehen noch tiefgründige Kenntnisse über die geplanten Single-Use-Systeme sowie deren Limitationen und mögliche Alternativen haben.

Phase 2: Das Conceptual Design baut auf den Ergebnissen der Phase 1 auf. Hier sollten, wenn erforderlich, Machbarkeitsstudien für kritische Prozessschritte oder bestimmte Technologien durchgeführt werden. Ein Prozessflussbild dient der Übersicht über den gesamten Herstellungsprozess und dessen Schnittstellen. Neben dem Automatisierungskonzept wird in dieser Phase das Reinraumlayout entworfen sowie der Energiebedarf ermittelt. Nachdem diese Schritte durchgeführt wurden, ist eine erste Kostenschätzung möglich.

Phase 3: Hier erfolgt das Basic Design, die Festlegung sämtlicher Erfordernisse. Dafür werden die Dokumente aus Phase 2 präzisiert und detailliert. Darauf aufbauend kann eine Beschreibung der Single-Use-Systeme (Hardware und Software) in Form einer Equipmentliste und der Disposables (Wetware) durch eine „Bill of Materials“ (BOMs) erstellt werden. Das Prozessflussbild und die Prozessautomatisierung (HDS/SDS) werden ebenfalls präzisiert. Wenn alle Bedürfnisse sauber spezifiziert sind, wird ein so genannter „Project Execution Plan“ (PEP) und ein Qualifizierungsmodell erstellt. Der PEP legt die Verantwortlichkeiten und Ansprechpartner fest und beschreibt das weitere Vorgehen bis zur Übernahme durch den Betreiber. An diesem Punkt wird das Design eingefroren und ein Haltepunkt fixiert.

Phase 4: Im Detail-Engineering werden die erforderlichen Dokumente (z.B. Zeichnungen) für die Fertigung ausgearbeitet (2D/3D CAD). Das betrifft sowohl die Hardware und Software als auch die Wetware-Komponenten (z.B. Bags und Transfer-Sets). Falls erforderlich werden in dieser Phase im Rahmen der Validierung Extractables/Leachables-Studien durchgeführt. Dazu zählen u.a. chemische Kompatibilitätstests, Adsorptions-Tests, Bacteria-Ingress-Test, Challenge-Test, Produktspezifische Integritätstests, Bag-Integritätstests, Particle-Release-Tests, Product & Process-Sicherheitsprüfung sowie die Versandvalidierung. Der „Project Quality Plan“ (PQP) stellt sicher, dass alle qualitätsrelevanten Prüfungen be-

7 DER TEUFEL LIEGT IM DETAIL: PROJEKTMANAGEMENT ZUR REALISIERUNG VON FOF

schrieben und deren Kriterien festgelegt sind. Diese Unterlagen werden vom Betreiber geprüft und freigegeben.

Phase 5: Nun werden alle Bestandteile der vom Betreiber gewünschten Produktionsanlage gefertigt. Bei den Wetware-Komponenten wird unterschieden, ob es sich um Standardlösungen oder kundenspezifische Lösungen handelt. Sollte der Kunde ein spezielles Design benötigen, wird zunächst ein Prototyp gefertigt, der dann während der Testphase durch Applikationsspezialisten begutachtet und anschließend für die Serienfertigung freigegeben wird.

Phase 6: In der Testphase, die sich in den Factory Acceptance Test (FAT) und den Site Acceptance Test (SAT) unterteilt, wird die bedarfsgerechte Funktionsweise der Produktionsanlage geprüft und die Ergebnisse dokumentiert. Zwischen dem FAT und dem SAT erfolgt der Transport zum und die Inbetriebnahme am Verwendungsort. Anhand der finalisierten und vom Betreiber freigegebenen BOMs kann nun auch ein Supply-Chain-Konzept erarbeitet werden, das die Bereitstellung und Lagerhaltung der Verbrauchsmaterialien regelt. In dieser Phase wird auch ein intensives Training an den Anlagen ermöglicht. Dieses Training soll die Operatoren in die Lage versetzen, sicher und fachgerecht mit den Single-Use-Systemen zu arbeiten. Daneben werden auch regulatorische Aspekte betrachtet. Wenn alle Tests erfolgreich durchgeführt wurden, kann der Betreiber in die formale Validierungsphase gehen. In der Regel wird eine erfolgreiche Prozessvalidierung durch drei identische Prozessläufe nachgewiesen. Allerdings ermöglichen PAT-Ansätze vermehrt auch den Nachweis durch ein so genanntes „Design Space“, welches die Bandbreite der zuvor ermittelten kritischen Prozessparameter (CPPs/CQAs) beschreibt.

Phase 7: Diese Phase beschreibt die Begleitung der Produktion durch die Lieferanten. Die Bereitstellung der Single-Use-Systeme ist in dieser Phase ein wesentlicher Bestandteil des Produktionsprozesses. Dafür muss der Lieferant dem Betreiber ein belastbares Konzept vorlegen und dafür sorgen, dass alle Komponenten *in time* und *in quality* auch über einen längeren Zeitraum von mehreren Jahren verfügbar sind. Der technische Support sowie präventive Wartungstätigkeiten runden die Unterstützung ab.

Ein übergeordnetes Projektmanagement koordiniert die komplexen Aufgaben. Dazu zählen die Koordination der einzelnen Subprojekte, der Austausch der relevanten Informationen zwischen den verschiedenen Projektteilnehmern, die Priorisierung der verfügbaren Ressourcen, die Handhabung der Betreibererfordernisse oder die Erarbeitung einer Bedarfsanalyse für das Verbrauchsmaterial.

8 NEUE KOMPETENZEN: AUSBILDUNG UND TRAINING DER MITARBEITER ALS GRUNDLAGE FÜR DEN EFFIZIENTEN BETRIEB DER FOF

8 Neue Kompetenzen: Ausbildung und Training der Mitarbeiter als Grundlage für den effizienten Betrieb der FoF

Die zunehmende Implementierung von Single-Use-Systemen in biopharmazeutischen Produktionsstätten hat zu einer Reihe von Veränderungen geführt, die die Prozesstechnologie (einschließlich der damit verbundenen Qualitätssicherung), die Planung und Umsetzung der Produktionsstätte, das Supply-Chain-Management und die Produktzulassung betreffen. So werden kontinuierliche Prozesse sowohl im Upstreaming als auch im Downstreaming immer wichtiger (4,5). Die Perfusionstechnologie hat sich weiterentwickelt und wird immer häufiger zur Inokulumproduktion (Hochzelldichte- und Großvolumen-Zellbanken) (28–30) und kontinuierlichen Produktexpression (31) genutzt. Das ermöglicht das Arbeiten mit 5 bis 10 mal kleineren Produktionsbioreaktoren als im bisher dominierenden Feedingmodus (Fed-Batch). Es wird an Equipment und Verfahren zur kontinuierlichen Klärung und Chromatografie gearbeitet. Damit werden die Grundlagen für komplette kontinuierliche Produktionsprozesse von Biopharmazeutika gelegt.

Andererseits erfordert das im Falle der Verwendung von Single-Use-Systemen resultierende größere Problem der Extractables & Leachables die frühe Einbindung der Hersteller der Single-Use-Systeme und seiner Zulieferer. Unter Einbeziehung von Toxikologen sind die Extractables & Leachables-Grenzwerte für die Wirksubstanz bzw. das Arzneimittel zu bestimmen. Der Hersteller muss für jeden Prozessschritt ein entsprechendes Risikoprofil erstellen, wobei die Prozessschritte, die am nächsten am Endprodukt und am Patienten sind, als die kritischsten gelten (32–34). Darüber hinaus bedingt die permanente Erneuerung der zell-, prozessmedien- und produktberührten Teile der Single-Use-Systeme entsprechende Lagerkapazitäten und der geringere Automatisierungsgrad der Single-Use-Systeme mehr manuelle Arbeit und damit einen höheren Schulungsaufwand für den Anwender. Schließlich ergeben sich Vorteile (sicherer, schneller und flexibler, umweltfreundlicher, kleiner) durch den Einsatz von Single-Use-Systemen nur, wenn diese korrekt ausgewählt und gebraucht werden.

Folglich werden neue Ausbildungsprogramme für Studierende der Biotechnologie, aber auch spezielle Weiterbildungsprogramme für die Anwender in der biopharmazeutischen Industrie, die Hersteller von Single-Use-Systemen, die Produktionsstättenplaner und -bauer sowie die Experten auf der Arzneimittelzulassungsseite benötigt. Hier sollten unbedingt praktische Aspekte zum Umgang mit Single-Use-Systemen unter GMP-Bedingungen integriert werden. Das aktuelle Angebot durch die Hoch- und Fachschulen sowie Profit-Konferenzorganisationen, internationale sowie nationale gemeinnützige Organisationen deckt nicht alle notwendigen Themenkomplexe ab. Für die Umsetzung und den effizienten Betrieb der FoF sind die nachfolgend aufgeführten 11 Schwerpunktthemen relevant, die zu maßgeschneiderten Kursen zusammengefasst werden können.

8 NEUE KOMPETENZEN: AUSBILDUNG UND TRAINING DER MITARBEITER ALS GRUNDLAGE FÜR DEN EFFIZIENTEN BETRIEB DER FOF

Thema 1: Charakteristik von Kunststoffen und ihre Herstellung

- » Hauptmaterialien und Eigenschaften
- » Kunststoffherstellungsprozesse
- » Sterilisationsverfahren
- » Qualitätskontrolle

Thema 2: Single-Use-Systeme für das Upstreaming, Downstreaming, Fill & Finish

- » Eigenschaften
- » Herstellung
- » Auswahl und Design
- » Best Practice
- » Kunststoff vs. Glas und Stahl

Thema 3: Richtiger Umgang mit Single-Use-Systemen

- » Koppeln/Entkoppeln
- » Bag einlegen
- » Implementierung von Sensoren, Kalibrierung und Rekalibrierung
- » Leaktest

Thema 4: Schulungssimulatoren

- » Vermittlung bioverfahrenstechnischer Grundlagen
- » Verbesserung der Ausbildungsqualität durch handlungsorientiertes Lernen
 - Vermittlung zusätzlicher Inhalte und Kompetenzen
- » Minimierung der Ausbildungskosten durch
 - Einsparung von Betriebskosten für Experimente
 - Minimierung des Vorbereitungsaufwandes
- » Realitätsnahe Abbildung aller wichtigen verfahrenstechnischen und biologischen Effekte
- » Simulation in Echtzeit des Prozesses (und beschleunigt)
- » Visualisierung des komplexen Systemverhaltens
- » Intuitives Bedienen
- » Funktionalitäten entsprechend einem Prozessleitsystem z.B. Alarmer, Bedienfunktionen etc.

Thema 5: Planung und Realisierung von Single-Use-Produktionsstätten

- » Facility Layouts
- » Grundlagen/Bedürfnisse der flexiblen Produktion
- » Dynamische Betriebs- und Gebäudeplanung
- » Personen- und Materialflussplanung
- » Modellierung und Schulungssimulatoren
- » Life Cycle Assessment

8 NEUE KOMPETENZEN: AUSBILDUNG UND TRAINING DER MITARBEITER ALS GRUNDLAGE FÜR DEN EFFIZIENTEN BETRIEB DER FOF

Thema 6: Produktzulassung beim Einsatz von Single-Use-Systemen

- » Risikoanalyse (z.B. Failure Mode and Effects Analysis)
- » Leachables/Extractables
- » Qualifizierung und Validierung
- » PAT

Thema 7: Neue Arbeitstechniken bei der Produktion von Bio- und Zelltherapeutika

- » Perfusion und kontinuierliche Prozessführung
- » Vakzinproduktionen
- » Prozessierung von Zellen für Zelltherapien
- » Mikrobielle Prozesse

Thema 8: Arbeitssicherheit/Umwelt/Biosicherheit

- » Grundlagen
- » Prinzipien
- » Beispiele
- » Beschreibung

Thema 9: Transport (Gefahrgutaspekt & Wertstoff)

- » Grundlagen
- » Prinzipien
- » Beispiele
- » Beschreibung

Thema 10: Handhabung von Single-Use-Equipment

- » Anlieferung
- » Lagern
- » Entpacken/Einbringen
- » Einlegen/Montieren
- » Zusammenbau/Integritätstest
- » Nutzung entsprechender Anleitung von Lieferanten
- » Anbindung an Mehrwegkomponenten
- » Demontage
- » Entsorgung/Dekontamination
- » Beschreibung

Thema 11: Automatisierung

- » Grundlagen: Von der Prozessautomatisierung bis zur Logistik
- » Prinzipien
- » Beispiele
- » Beschreibung

ABKÜRZUNGEN

API	Active Pharmaceutical Ingredient	OQ	Operation Qualification
ASTM	American Society of Testing and Materials	QTPP	Quality Target Product Profile
ATF	Alternating Tangential Flow	PAL	Personalschleuse
BDS	Bulk Drug Substance	PAT	Process Analytical Technology
BHB	Buffer Hold Bag	PCC	Periodic Counter Current Technology
BOMs	Bill of Materials	PDA	Parenteral Drug Association
BPB	Buffer Preparation Bag	PEP	Project Execution Plan
BPOQ	BioPhorum Operations Group	POB	Pool Bag
BPSA	Bio-Process Systems Alliance	POT	Pool Tank
BRX	Bioreactor	PQ	Performance Qualification
CHR	Chromatography	PQP	Project Quality Plan
CIP	Cleaning In Place	QS	Quality Safety
CPPs	Critical Process Parameters	RTRT	Real Time Release Testing
CQAs	Critical Quality Attributes	SAT	Site Acceptance Test
DCS	Digital Combat Simulator	SIP	Sterilization In Place
DECHEMA	Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie	URS	User Requirements Specification
DP	Drug Product	XD	Xcellerated
DQ	Design Qualification		
DS	Drug Substance		
ELSIE	Extractables and Leachables Safety Information Exchange		
FAT	Factory Acceptance Test		
FDA	Food and Drug Administration		
FIL	Filtration		
FoF	Facility of the Future		
GEP	Good Engineering Practice		
GMP	Good Manufacturing Practice		
HAB	Harvest Bag		
HVAC	Heating Ventilation and Air Conditioning		
IQ	Installation Qualification		
IPC	In-Process Control		
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering		
MAL	Materialschleuse		
MHB	Media Hold Bag		
MPB	Media Preparation Bag		
mAb	Monoclonal antibody		
mAbs	Monoclonal antibodies		
QbD	Quality by Design		

REFERENZEN

1. Evaluate Pharma, BCG Studie. <http://www.evaluategroup.com/public/EvaluatePharma-Overview.aspx>, 2016
2. Eibl R, Eibl D. Single-Use Systeme in der biopharmazeutischen Produktion: Chancen und Herausforderungen durch ihren Einsatz. *PharMind*. 2017;79(5):1-5.
3. Badertscher B, Eibl R, Eibl D. Single-Use Technologie von A-Z. DECHEMA [Internet]. 2017; Available from: <http://a-z-single-use.org>
4. DePalma A. Continuous bioprocessing. *BioProcess Int*. 2016;1–20.
5. Sherman M, Lam V, Carpio M. Continuous cell culture operation at 2,000 L. *BioProcess Int Suppl*. 2016;14(10):22–9.
6. Witcher M, Carbonell R, Odum J, Bigelow P, Lewis P, Zivitz M. Facility of the future: next generation biomanufacturing forum. Part I: why we cannot stay here – The challenges, risks, and business drivers for changing the paradigm. *Pharm Eng*. 2013;33(1):22–9.
7. Witcher M, Carbonell R, Odum J, Bigelow P, Lewis P, Zivitz M. Facility of the future: next generation biomanufacturing forum. Part II: tools for change – Enabling technologies and business and regulatory approaches. *Pharm Eng*. 2013;33(2):32–40.
8. Witcher M, Carbonell R, Odum J, Bigelow P, Lewis P, Zivitz M. Facility of the future: next generation biomanufacturing forum. Part III: Identifying facility requirements based on specific business drivers and uncertainties using the enabling technologies. *Pharm Eng*. 2013;33(3):40–5.
9. Rawlings B, Pora H. Environmental Impact of Single-Use and Reusable Bioprocess Systems. *BioProcess Int*. 2009;7(2):18–26.
10. Rogge P, Müller D, Schmidt SR. The Single-Use or Stainless Steel Decision Process: A CDMO Perspective. *BioProcess Int Suppl*. 2015;13(11):10–3.
11. Levine HL, Stock R, Lilja JE, Gassvik A, Hummel H. Single-Use Technology and Modular Construction. *BioProcess Int*. 2013;11(4):40–5.
12. Wolton DA, Rayner A. Lessons Learned in the Ballroom. *Pharm Eng*. 2014;34(4):32–6.
13. Levine HL, Lilja JE, Stock R, Hummel H, Dana Jones S. Efficient, Flexible Facilities for the 21st Century. *BioProcess Int*. 2012;10(11):20–30.
14. Hernandez R. Modular Manufacturing Platforms for Biologics. *Biopharm Int*. 2015;28(5):18–25.
15. JHL Biotech Opens Biosimilars Facility, KUBio Modular Manufacturing Solution Is Based on Single-Use Bioprocessing Technology. *Genet Eng Biotechnol News*. 2016;36(13).
16. <http://www.biopharma-reporter.com/Upstream-Processing/Pfizer-and-GE-team-on-350m-modular-biosimilars-plant-in-China>.
17. Petrides D, Siletti C, Papavasileiou V. Systematic Evaluation of Single-Use Systems Using Process Simulation Tools. *BioPharm Int Suppl*. 2008;2.
18. Meusel W, Löffelholz C, Husemann U, Dreher T, Greller G, Kauling J, et al. Recommendations for process engineering characterization of single-use bioreactors and mixing systems by using experimental methods. DECHEMA. 2016.
19. Eibl R, Steiger N, Fritz C, Eisenkrätzer D, Bär J, Müller D, et al. Recommendation for leachables studies: Standardized cell culture test for the early identification of critical films for CHO cell lines in chemically defined culture media. DECHEMA. 2014.
20. Hammond M, Marghitoiu L, Lee H, Perez L, Rogers G, Nashed-Samuel Y. A cytotoxic leachable compound from single-use bioprocess equipment that causes poor cell growth performance. *Biotechnol Press*. 2014;30:332–7.
21. Hammond M, Nunn H, Rogers G, Lee H, Marghitoiu L, Perez L, et al. Identification of a leachable compound detrimental to cell growth in single-use bioprocess containers. *PDA J Pharm Sci Technol*. 2014;67:123–34.
22. Wiendahl HP. Wandlungsfähigkeit. In: *Werkstatttechnik WT-Online*. 2002. p. 122–7.
23. ATP edition 1-2. 2016.

REFERENZEN

24. Temporärer ProcessNet-Arbeitskreis Modulare Analgen: Modular Plants. Flexible chemical production by modularization and standardization – status quo and future trends. DECHEMA 2017.
25. Carlson C. A Structured Tool for SUT Implementation. *ISPE*. 2015;35(4):92–105.
26. Manzke C, Diel B, Peuker T. Flexible Biomanufacturing Processes that Address the Needs of the Future. *Adv Biochem Eng/Biotechnol*. 2014;138:207–37.
27. Peuker T, Monge M. Implementing Flexible, Scalable, and Cost-Efficient Bioprocess Platforms – A proven Project Management Approach. *BioProcess Int Suppl*. 2015;13(1):48–52.
28. Kaiser SC, Eibl D, Eibl R. Single-use bioreactors for animal and human cells. In: *Animal Cell Culture: Cell Engineering*. 2015. p. 445–99.
29. Eibl R, Steiger N, Wellnitz S, Vicente T, John C, Eibl D. Fast single-use VLP productions based on insect cells and the Expression Vectors System. *Adv Biochem Eng/Biotechnol*. 2014;138:99–125.
30. Bögli NC, Ries C, Greller G., Eibl D., Eibl R. Large-scale, insect cell-based vaccine development. *BioProcess Int Suppl*. 2012;10(4):2–7.
31. BioPlan Associates. Thirteenth report and survey of biopharmaceutical manufacturing capacity and production: A study of biotherapeutic developers and contract manufacturing organizations. 2016.
32. Mire-Sluis A, Ma S, Marcovic I. Extractables and leachables: Challenges and strategies in biopharmaceutical development. *BioProcess Int Suppl*. 2016;14(10):1–7.
33. Ding W, Madsen G, Mahajan E. Standardized extractables testing protocol for single-use systems in biomanufacturing. *Pharm Eng*. 2014;34(6):1–11.
34. Merseburger T, Pahl I, Müller D. Recommendation for a risk analysis for production processes with disposable bioreactors. DECHEMA. 2015.



Gesellschaft für Chemische Technik
und Biotechnologie e.V.

Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Phone: 069 7564-0

Fax: 069 7564-201

E-mail: info@dechema.de

www.dechema.de

ISBN: 978-3-89746-199-4