

P R A X I S
P R A C T I C E
P R A X I S
P R A C T I C E

3-stufiger Fermenter unterstützt Strathmann beim Produzieren zukunftssträchtiger Impfstoffe

Im neuen Biotechnologie-Zentrum Dengelsberg setzt das deutsche Medikamenten- und Biotechnologie-Unternehmen Strathmann voll auf die Zukunft des Pharmageschäfts. Im 5000 Qm grossen Zentrum werden biotechnologische Wirkstoffe für klinische Studien und schon im Handel befindliche Arzneimittel hergestellt. Den reibungslos in Betrieb genommenen 3-stufigen Fermenter von Bioengineering setzt Strathmann auch bei der Produktion bakterieller Impfstoffe ein, zum Beispiel gegen AIDS.

Im pharmazeutischen Bereich ist es das oberste Gebot: Eine Produktionsanlage muss mit ihrer hoch sensiblen Technik höchste Qualitätsanforderungen erfüllen und in allem internationalen Branchenrichtlinien entsprechen, wie sie die FDA oder die EMEA erlassen. Nicht umsonst entschied sich Strathmann auch bei den Ausrüstern und Lieferanten des biotechnologie-Zentrums Dengelsberg für Spezialisten mit weltweit

anerkannter Erfahrung. Im für 25 Millionen Euro errichteten Komplex sind die bisherigen Forschungseinrichtungen Strathmann Research und Strathmann Biotec unter einem Dach vereint.

Anlage auf 100-Gramm-Massstab ausgelegt
Die Strategie von Strathmann heisst: Von der Idee zum zugelassenen Medikament. Die Mehrzweckanlage, zu der auch der 3-stufige Fermenter von Bioengineering gehört, ermöglicht die Herstellung biotechnologischer Wirkstoffe und Zellbanksysteme in Reinräumen unterschiedlichster Klassen. Produktionsprozesse, die beim Auftraggeber nur unter Laborbedingungen ablaufen, werden auf industrielle Massstäbe übertragen. Die Anlage ist deshalb auf den 100-Gramm Massstab ausgelegt, und man will sich im Bereich der Vakzine schon bald an einen Aidsimpfstoff wagen. Mit einer Gensequenz auf einer Kassette, die eine Mischung aus bis zu 5000 Varianten eines HIV-Oberflächenproteins enthält, soll das Virus überlistet werden.



Three-stage fermenter helps Strathmann produce promising vaccines

Strathmann has an eye on the future of the pharmaceutical industry. In its new 5000-square-meter biotechnology center at Dengelsberg, Germany, the company manufactures drugs already on the market as well as biotechnological actives for clinical studies. After the smooth startup of a three-stage fermenter made by Bioengineering, Strathmann is also using it to produce bacterial vaccines against diseases such as AIDS.

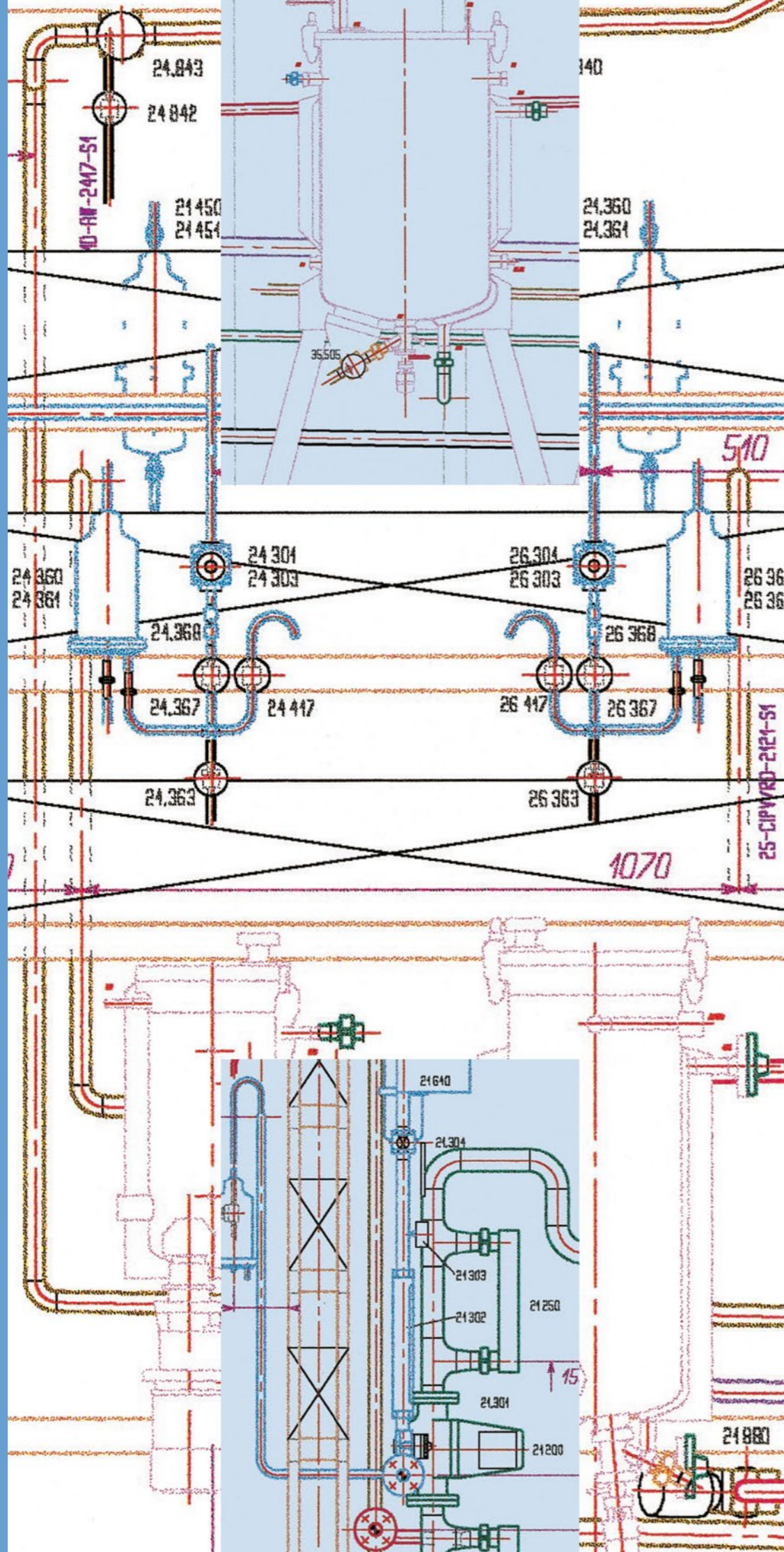
The supreme law of pharmaceuticals is that the manufacturing plant, with its highly sensitive process and equipment, must meet the utmost standards of quality and comply with all international regulations such as those of the FDA and EMEA. So Strathmann had good reasons for choosing globally respected specialists with the experience needed to supply and outfit the Dengelsberg center. Erected at a cost of 25 million euro,

the complex brings the former Strathmann Research and Strathmann Biotec laboratories under a single roof.

Plant design for 100-gram scale
The Strathmann strategy: from idea to approved drug. The multi-purpose facility, which houses Bioengineering's three-stage fermenter, makes it possible to produce biotechnological actives and cell-bank systems in various levels of clean rooms. Processes that the customer runs only under lab conditions can be scaled up here. The plant is therefore designed to work on 100-gram scale, and the vaccine production program will soon include work on an AIDS vaccine. The intention is to «outsmart» the virus using a genetic sequence on a cassette holding a mixture of up to 5000 variants of a HIV surface protein.

Reibungslose Inbetriebnahme in mehreren Schritten
Die sorgfältige Inbetriebnahme ist eine wichtige Voraussetzung, damit eine Anlage vom ersten Produktionstag an alle Hygiene- und Qualitätsvorschriften erfüllen kann. Nach bestandener Fabrikabnahme- test (FAT) in den Werkhallen der Bioengineering AG begab sich der 3-stufige Fermenter auf die Reise nach Deutschland und wurde im Dengelsberger Biotechnologie-Komplex durch Bioengineering AG in zwei Wochen mechanisch und elektrisch neu aufgebaut. Darauf wurde die Anlage im Herbst 2002 gestützt auf einen GMP-Leitfaden in drei Schritten zusammen mit den Zuständigen von Strathmann in Betrieb genommen. Während der Installationsqualifizierung (IQ) und der Funktionsqualifizierung (FQ) machte sich das künftige Produktionsteam mit der Software der Anlage vertraut.

Problem-free multiphase start-up
Careful initial startup is a key requirement if a plant is to meet all hygienic and quality standards from the very beginning. After a factory acceptance test (FAT) in the fabrication facilities of Bioengineering AG, the three-stage fermenter began its journey to Germany, where Bioengineering AG carried out a two-week program of mechanical and electrical reassembly at the Dengelsberg complex. The system was brought on-stream in three phases during the fourth quarter of 2002. Commissioning was governed by GMP guidelines and involved Strathmann staff members. The future production team was acquainted with the operating software during the installation qualification (IQ) and functional qualification (FQ) phases.



Mehr als 120 automatisierte Operationen
Über 120 Operationen des Fermenters sind automatisiert und lassen sich per Mausklick am Computer starten. Sie hielten während der Inbetriebnahme abermals minutiösen Tests stand, identifizierte Bagatellfehler wurden vor Ort korrigiert. Im Mittelpunkt stand die Funktionale Spezifikation (FDS), die bereits in der Projektierungsphase individuellen Kundenbedürfnissen angepasst wurde. Jeder Regelkreis war mit dem entsprechenden Analogon in der FDS zu vergleichen. Abschliessend führte Strathmann im Beisein von Bioengineering einen Steriltestlauf durch. Nach seiner mikrobiologischen Beurteilung wurde der in allen Punkten funktionstüchtige Fermenter Strathmann offiziell zur Produktion von viel versprechenden, pharmazeutischen Wirkstoffen übergeben.

Over 120 automated operations
More than 120 fermenter operations are automated and can be initiated with a simple mouse click. During initial startup, all sequences were put through another round of in-depth testing; some minor errors were identified and corrected on the spot. The process centered on the functional design specification (FDS), which had been tailored to individual customer requirements in the design phase. Every control circuit had to be compared with its counterpart in the FDS. Finally, a sterile test run was conducted by Strathmann with Bioengineering staff in attendance. A microbiological assessment showed the fermenter to work correctly at all points, and it was officially handed over to begin the production of promising pharmaceuticals.

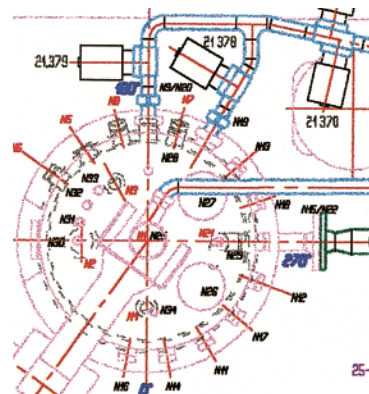


Fermenter mit 20, 200 und 1000 Litern
 Der für Strathmann gebaute Fermenter besteht aus drei Stufen und ist für das Wachstum von Bakterienkulturen als Batchkultur oder auch als Fed-Batch Kultur ausgelegt. Die erste Linie ist ein 20 l-Fermenter, in dem die Vorkultur für die beiden größeren Fermenter herangezogen wird. Die zweite Linie bildet ein 200 l-Fermenter mit fünf Vorlagebehältern, aus denen Korrekturflüssigkeiten wie Säuren, Basen, Antischaum, Ammoniak und Nährmedium in den Fermenter geleitet werden können. Der 1000 l-Fermenter hat ebenfalls fünf Vorlagebehälter für Korrekturflüssigkeiten.

Automatisierte Reinigung und Sterilisation
 Alle drei Fermenter sind fest miteinander verrohrt. Durch die festen Verbindungen der Behälter untereinander und der Vorlagen zu den Hauptbehältern lässt sich in situ eine automatisierte Reinigung und Sterilisation durchführen. Insgesamt verfügt der Fermenter über mehr als 120 automatisierte Operationen, die vom Computer aus gestartet werden.

Fermenter stages: 20, 200 and 1000 liters
 The fermenter built for Strathmann comprises three stages and is designed to grow batch and fed-batch bacterial cultures. The first line is a 20 L fermenter that produces the preculture for the two larger units. The second includes a 200 L fermenter and five feed vessels from which correction media (such as acids, bases, antifoaming agent, ammonia and nutrient medium) can be conveyed. The third unit, a 1000 L fermenter, also has five feed vessels for correction media.

Automated cleaning and sterilization
 The three fermenters are linked by fixed piping. Automated in situ cleaning and sterilization are possible thanks to the permanent connections between tanks and the connections of the feed vessels to the main vessels. In all, the fermenter can execute more than 120 automated operations under computer control.



BIOENGINEERING

Bioengineering AG
 Sagenrainstrasse 7 CH-8636 Wald, Switzerland
 Telephone ++41 55 256 8 111 Fax ++41 55 256 8 256
 info@bioengineering.ch www.bioengineering.ch

Bioengineering – Die Spezialisten mit der weltweit anerkannten Erfahrung
Bioengineering – Experience only specialists can have