

**THESES WORK // INITIAL ABSTRACT:  
RESEARCH QUESTIONS, SCIENTIFIC POSITIONING, AND THESIS DESIGN**

Thesis (working title):

**Verfahrenstechnische Prozessoptimierung eines modularen und flexiblen  
Gefriertrocknungssystems im GMP-Umfeld unter Berücksichtigung der  
aktuellen Marktentwicklung**

by

Franziska Lisa Emma Hartmann (B.Sc.).

Prepared at

[.-ING] BiochemPE  
Engineering Consulting School & Institute of Biochemical Process Engineering

in partial fulfillment of the requirements for the degree of

Pharmaceutical Biotechnology – Master of Science

at the

HS Fresenius University – School of Chemistry, Biology &  
Pharmacy, Idstein / Ts. (Germany).

© 2018 [.-ING] BiochemPE. All rights reserved.

[.-ING] BiochemPE supervisor(s):

Philipp Reuter (M.Sc.).

First // Second advisor university:

Prof. Dr. Reinhard Wagener //  
Dipl.-Ing. Bernd Geis.

## (A) Background

Para 1: In einer „Pharmaindustrie 4.0“ treffen die Chancen der Synthetischen Biologie auf die Möglichkeiten des „Internet der Dinge und Dienste“. Durch dieses Zusammentreffen wird ein Beitrag für eine „P4“-Medizin erwartet, in der die Pharmaka der Zukunft große biogene Moleküle sind und die Losgrößen signifikant kleiner werden. Vor diesem Hintergrund stehen in der pharmazeutischen Prozessindustrie ein komprimiertes Entwickeln und Umsetzen von Innovationen, neue, flexible und wandlungsfähige Produktionskonzepte sowie das von den Zulassungsbehörden geforderte „Quality-by-Design“ im Fokus der aktuellen Diskussionen in Forschung, Wissenschaft und industrieller Praxis.

[Bramsiepe et al., 2012] [Rähse, 2012] [Hady et al., 2012] [Urbas et al., 2012] [Fleischer et al., 2015] [Mothes, 2015] [Lier et al., 2015] [Grünewald et al., 2015] [Fürer et al., 1996] [Geis, 2014] [Daubenfeld et al., 2016]

Para 2: Gefriertrocknungsprozesse sind integraler Bestandteil einer modernen aseptischen Fertigung von Parenteralia, deren Bedeutung vor dem Hintergrund steigender Anteile bei Biopharmazeutika (und Biosimilars) am weltweiten pharmazeutischen Markt zunehmen wird. In der industriellen Fertigung steriler Arzneimittel sind Gefriertrockner indes große absatzweise arbeitende Apparate mit vorgegebenen Beladepkapazitäten sowie langen Rüst- und Zykluszeiten. In diesem Umfeld sind ferner geeignete Be- und Entladekonzepte unter Reinraumbedingungen notwendig, um den Prozess GMP-gerecht zu gestalten. Unter dem Motto „Smart & high hygienic factory of the future“ können optimierte Gefriertrocknungsprozesse einen signifikanten Beitrag zur Prozessflexibilisierung und Reduzierung der Rüst-/ und Zykluszeiten leisten.

[Lier, 2015] [Trappler, 2003a]

Para 3: Es besteht ein Konzeptentwurf, auf dessen Basis diese Arbeit ausgearbeitet wird. Darunter zählen neben den theoretischen Grundlagen eines Gefriertrocknungsprozesses auch die Erarbeitung eines flexiblen und modularen Gefriertrocknungssystems auf Basis der gängigen industriellen Fertigungstypen. Die Wirtschaftlichkeit des Fertigungstyps Fließproduktionslinien wurden anschließend mit signifikanten Kennzahlen bestimmt und nachgewiesen.

[Reuter, 2019a]

Para 3: The thesis is part of the following [.-ING] BiochemPE research, development and competence cluster:

- (+) Cluster A: Process Development & Intensification.
- (+) Cluster B: Accelerated Product, Process & Plant Design.
- (+) Cluster C: Integrated engineering, procurement, construction management & validation.

## (B) Subject Matter, Objects and Purpose

Para 1: Der Gegenstand der Arbeit ist eine Prozessoptimierung eines bestehenden Konzeptentwurfs für die Konstruktion eines modularen und flexiblen Gefriertrocknungssystem. Nach der verfahrenstechnischen Optimierung soll das Potential anhand eines Vollständigen Finanzplan (VOFI) oder vergleichbares untersucht werden.

Para 2: Das übergeordnete Ziel der Arbeit ist:

- (I) Erarbeiten einer verfahrenstechnischen und betriebswirtschaftlichen Prozessweiterentwicklung eines flexiblen Gefriertrocknersystem hinsichtlich einer ressourcenoptimierten Produktion basierend auf dem Konzeptentwurf von [Reuter, 2019a];
- (II) Ermitteln des Flexibilisierungspotentials einer kontinuierlichen Produktion unter Einbeziehung der Schnittstellen zum Gefriertrocknersystem nach der Maßgabe der US-amerikanischen und europäischen Behörden;
- (III) Verbessern der Investitionssicherheit im Hinblick wirtschaftlicher Rentabilität unter Berücksichtigung von Marktszenarien (stagnant, slackening, volatile, booming).

Para 3: Der Zweck der Arbeit im Rahmen der Master Thesis ist es, den folgenden Beitrag zu leisten:

- (1.) (i) Identifizieren und Ermitteln des Optimierungspotential hinsichtlich der Verfahrenstechnik und des Prozessablauf, (ii) Bewerten der Aktions- Entwicklungs- und Qualitätssicherungsfelder im Hinblick auf das Flexibilisierungspotential;
- (2.) Definieren und Planen eines Entwurfs zum optimierten Gefriertrocknungssystem;
- (3.) Untersuchen und Auswerten einer Gegenüberstellung (Stand der Technik ./ Flexibilisierungspotential) mit Hilfe der Kapitalwertanalyse (oder vergleichbar).

## (C) Task Formulation and Scope of Application

Para 1: The task and procedure model can be specified as follows using the table entries (Tab. 1):

**Tab. 1: Task formulation based on “W” questions**

What?	How?	By which?	Measured against // Acceptance criteria:
Visualisieren u. Identifizieren	Ermitteln der Leistungsparameter zur Optimierung des bestehenden Konzeptes.	Multi- Criteria Decision Support (MCDS), Kenngrößenermittlung.	Systematisch, widerspruchsfrei.
Bewerten	Ermitteln der Apparatealternativen zum bestehenden Konzept.	Kriterienkatalog, FMEA /CMEA, Pareto- Prinzip, Multi- Criteria Decision Support (MCDS).	Objektiviert, reproduzierbar, plausibel.
Definieren / Planen	Vor-/Entwurfsplanung.	Grundfließbild, Verfahrensfließbild, Ressourcenbilanzen.	[-ING] Guidelines, DIN- Normen im verfahrenstechn. Anlagenbau.
Untersuchen / Auswerten	Produktionsprogramm der Lohnfertigung, Vergleich Stand der Technik ./. Optimierungspotential.	Kapitalwertanalyse oder vollständiger Finanzplan.	Vollständigkeit der Produktionsfaktoren, schlüssig- und widerspruchsfrei.

Para 2: The thesis should have the following temporal scope:

- (+) Die Arbeit soll nach der Genehmigung durch das Prüfungsamt im Zeitraum September 2019 einschließlich Januar 2020 durchgeführt werden.
- (+) Daten und Erfahrungsberichte aus bereits laufenden Untersuchungen in den Industrieprojekten sollen hinzugezogen werden.
- (+) Die Arbeit ist eine Verschlussarbeit nach Maßgabe der zwischen [-ING] und HS Fresenius bestehenden Geheimhaltungsvereinbarung.

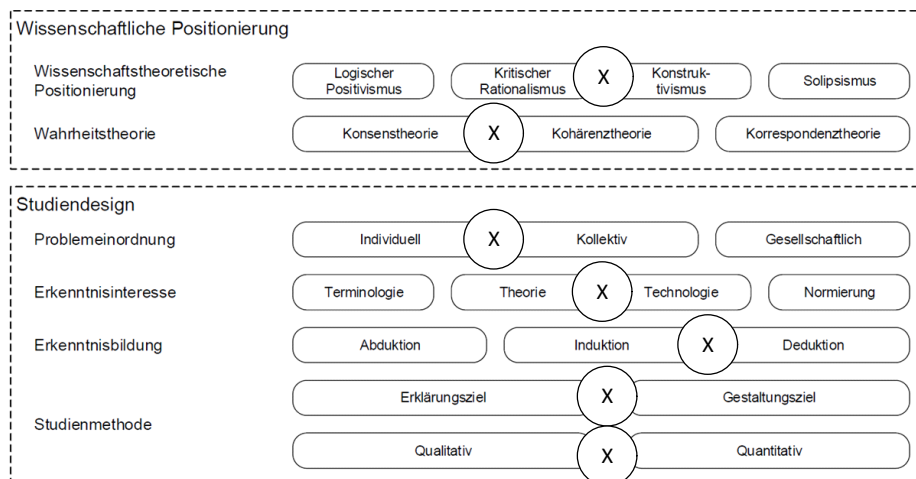
Para 3: The thesis should have the following subject-specific methodological scope according to (Table 2):

**Tab. 2: Subject oriented Scope marked by check boxes within competence matrix**

Master Class Series in Biochemical Process Engineering (M.Sc. / Ph.D.)				
Course Design:	Master Class Modules 1	Master Class Modules 2	Master Class Modules 3	Master Class Modules 4
Subject-oriented competencies	Introduction to Pharmaceutical process industry <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial manufacturing of sterile dosage forms <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial bioprocessing 1: Upstream processing <input type="checkbox"/>	Industrial bioprocessing 2: Downstream processing <input type="checkbox"/>
	Sterile process engineering & plant engineering <input checked="" type="checkbox"/>	High hygienic systems design <input checked="" type="checkbox"/>	Industrial process automation <input checked="" type="checkbox"/>	State of the art Bioanalysis <input type="checkbox"/>
Methodological expertise	Process industry related Good Engineering Practice <input checked="" type="checkbox"/>	Advanced facility design & engineering <input checked="" type="checkbox"/>	Fit for Purpose and remediation planning <input checked="" type="checkbox"/>	Pharmaceutical in-process & quality control <input checked="" type="checkbox"/>
	Pharmaceutical process validation 1 <input checked="" type="checkbox"/>	Pharmaceutical process validation 2 <input type="checkbox"/>	Modern methods in process optimization <input checked="" type="checkbox"/>	Process development & intensification <input checked="" type="checkbox"/>
Professional leadership skills	Professional project management 1+2 <input type="checkbox"/>	Project related business transactions <input type="checkbox"/>	Program & portfolio management <input type="checkbox"/>	Leadership in modern process industry world <input type="checkbox"/>
In-depth modules & advanced studies	Kinetic of thermodynamics & fluid mechanics <input checked="" type="checkbox"/>	Sequencing of large biomolecules & biopolymers <input type="checkbox"/>	Mathematics & modelling of transport phenomena <input checked="" type="checkbox"/>	Introduction: Genetic & metabolic engineering <input type="checkbox"/>
	Biotechnology: General survey & fermentation kinetics <input type="checkbox"/>	Introduction to immunology & pharmacology <input type="checkbox"/>	Six Sigma Black Belt: Quality-by-Design & six-sigma-approach <input checked="" type="checkbox"/>	Six Sigma Black Belt Total Quality & Lean Management <input type="checkbox"/>

Para 4: The thesis is positioned according to the following illustration:

*Ausfüllhinweis: Eingebettetes Visio-Objekt zum Bearbeiten öffnen und Auswahl vornehmen.*



**Illustration 1: Positioning regarding scientific classification and thesis design**

Para 5: The thesis considers the following applicable rules, interfaces and battery limits as well as "non-goals": ...

- [M1] Die Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) in der aseptischen Herstellung von sterilen Arzneimitteln wie sie anhand der amerikanischen und europäischen Arzneibücher (USP u. Ph. Eur.) sowie FDA- EU GMP angegeben sind sowie die zum Zeitpunkt der Erstellung aktuellen Empfehlungen der Inspektorate (FDA u. ZLG) und Fachverbände (PDA, ICH, PIC/S).
- [M2] Den Stand der Wissenschaft und Technik gemäß DIN EN ISO unter Berücksichtigung sowie der Qualifizierungs- und Validierungsaspekte.
- [M3] Den Handhabungsrichtlinie zum Projektmanagement und -controlling der [.-ING].
- [M4] Schnittstellen zum vorgelagerten Prozessschritten der aseptischen Abfüllung sowie zu den nachgelagerten Prozessschritten (z.B. Verbördelung)

Prepared ...

Idstein / Ts. (Germany), den 11.07.2019

---

Philipp Reuter (M.Sc.)

---

Franziska Hartmann (B.Sc.)

Released ...

Idstein / Ts. (Germany), den 11.07.2019

---

Dipl.-Ing. Bernd Geis

---

Dipl.-Ing. Ruth Wohlfahrt

M.SC. THESIS FRANZIKA HARTMANN (WS 2019/20)

INITIAL ABSTRACT: RESEARCH QUESTIONS, SCIENTIFIC POSITIONING, AND THESIS DESIGN

Attachments

None.

Distribution

Original: Structural Organization File (TB2).

Copy: Via e-mail transmittal

Dipl.-Ing. Geis, Dipl.-Ing. Wohlfahrt, Philipp Reuter (M.Sc.), Franziska Hartmann (B.Sc.).

List of references

- [Bramsiepe, 2012] **Bramsiepe, Christian ; Schembecker, Gerhard:** „Die 50 %-Idee: Modularisierung im Planungsprozess“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84 (2012), No. 5, S. 581-587.
- [Rähse, 2012] **Rähse, Wilfried:** „Komprimiertes Entwickeln und Umsetzen von Innovationen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84 (2012), No. 5, S. 588-596.
- [Hady, 2012] **Hady, Lukasz ; Wozny, Günter:** „Multikriterielle Aspekte der Modularisierung bei der Planung verfahrenstechnischer Anlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84 (2012), Nr. 5, S. 597-614.
- [Urbas, 2012] **Urbas, Leon ; Doherr, Falk ; Krause, Annett ; Obst, Michael:** „Modularisierung und Prozessführung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 84 (2012), No. 5, S. 615-623.
- [Fleischer, 2015] **Fleischer, Christoph ; Wittmann, Juri ; Kockmann, Norbert ; Bieringer, Thomas ; Bramsiepe, Christian:** „Sicherheitstechnische Aspekte bei Planung und Bau modularer Produktionsanlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87 (2015), No. 9, S. 1258-1269.
- [Mothes, 2015] **Mothes, Helmut:** „No-Regret-Lösungen - Modulare Produktionskonzepte für komplexe, unsichere Zeiten“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87 (2015), No. 9, S. 1159-1172.
- [Lier, 2015] **Lier, Stefan ; Wörsdörfer, Dominik ; Grünewald, Marcus:** „Wandlungsfähige Produktionskonzepte: Flexibel, Mobil, Dezentral, Modular, Beschleunigt“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87 (2015), No. 9, S. 1147-1158.
- [Grünewald, 2015] **Grünewald, Marcus ; Heck, Joachim:** „Modulare Verfahrenstechnik: Neue Anforderungen an die Apparateentwicklung“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 87 (2015), No. 9, S. 1185-1193.
- [Fürer, 1996] **Fürer, Stefan ; Rauch, Joachim ; Sanden, Josef:** „Konzepte und Technologien für Mehrproduktanlagen“. In: *Chemie Ingenieur Technik* 68 (1996), No. 4, S. 375-381.
- [Geis, 2014] **[-ING] (Hrsg.) ; Hochschule Fresenius Idstein (Veranst.) ; Process [-ING] (Veranst.):** *Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering (1. jährliches Hochschulsymposium Eltville 2014). Tagungsmagazin Hochschulsymposium Biochemical Process Engineering*. Frankfurt / Main : [-ING] Print, 2014.
- [Daubenfeld, 2016] **Daubenfeld, Thorsten ; Geis, Bernd:** *Industrie 4.0 als Chance und Herausforderung in der chemischen Industrie*. Adhibeo Wissenschaftsblog, 31.05.2016.
- [Trappler, 2003a] **Trappler, Edward H.:** „Chapter 9. Validation of Lyophilization“. In: Wachter, Alfred H. ; Nash, Robert A. (Hrsg.): *Pharmaceutical Process Validation : An International Third Edition, Revised and Expanded*. New York Dekker, 2003.
- [Reuter, 2019a] **Reuter, Philipp:** *Technisch-betriebswirtschaftliche Untersuchung des Flexibilisierungspotentials von Gefriertrocknungsprozessen im GMP-Umfeld*, Masterarbeit, Hochschule Fresenius, 2019.