

## **CENTUM bei Joint Venture von Aventis und Pfizer (LIP)**

**Im Juni 1999 wurde von einem Joint Venture von Aventis Pharma und dem Pharmaunternehmen Pfizer der Bau der weltweit größten Insulinanlage begonnen, die inzwischen den Probetrieb aufgenommen hat. Das in dieser Anlage hergestellte Insulin wird zu einem neuartigen inhalierbaren Produkt verarbeitet. Dieser Prozess ist mit dem Leitsystem CENTUM CS3000 von Yokogawa automatisiert und umfasst ein umfangreiches Netzwerk von Prozessleitsystemen, Steuerungen und Ein-/Ausgabegeräten, darüber hinaus Schnittstellen zu Labor- und betrieblichen Rechnern.**

Diabetes ist eine weit verbreitete chronische Krankheit, bei der die Bauchspeicheldrüse entweder gar kein oder nur in unzureichenden Mengen Insulin zur Kontrolle des Stoffwechsels produziert. Über 142 Millionen Menschen weltweit leiden an dieser Krankheit. Nach Angabe der Weltgesundheitsorganisation wird bis zum Jahr 2025 eine Verdoppelung dieser Zahl erwartet. Wenn Diabetes nicht richtig behandelt wird, können ernsthafte medizinische Komplikationen entstehen, wie etwa Nierenversagen, Blindheit, kardiovaskuläre und neurologische Störungen sowie Impotenz. Die American Diabetes Association schätzt die Summe der direkten und indirekten jährlichen Kosten der Krankheit auf 98 Milliarden Dollar allein in den USA. Der Bedarf an Human-Insulin ist sehr hoch, er liegt weltweit bei über sechs Tonnen pro Jahr. Für einen Diabetiker müssten zur Deckung seines Jahresbedarfes nach dem traditionellen Verfahren ca. 50 Bauchspeicheldrüsen von Schweinen aufgearbeitet werden. Daher ist nach übereinstimmenden Studien aus den 90-er Jahren der Weltbedarf an Human-Insulin durch natürlich produziertes und dann modifiziertes Insulin nicht mehr zu decken. Es wurden Alternativmethoden entwickelt, mit denen Insulin gentechnisch hergestellt werden konnte. Derzeit sind drei Verfahren etabliert, nach denen rekombinates Human-Insulin biosynthetisch hergestellt wird oder wurde.

Hierzu werden Bakterien oder Hefezellen eingesetzt. Da diese Mikroorganismen jedoch nicht in der Lage sind, ausgehend von dem authentischen Insulin-Gen, aktives Insulin zu synthetisieren, mussten zusätzlich zur Etablierung transgener Produktionsstämme proteinochemische Verfahren entwickelt werden, die das Proinsulin, die gentechnisch hergestellte Vorstufe, in das funktionelle Endprodukt Humaninsulin umwandeln. Das so produzierte Insulin besitzt wesentlich weniger Nebenwirkungen als tierisch hergestelltes, da es sich bei diesem nicht mehr um Fremdproteine handelt und somit ein erheblich geringeres immunologisches Risikopotenzial besteht.

Bisher mussten Diabetiker, wenn sie nicht auf eine Behandlung mit antidiabetischen Tabletten ansprechen, Insulin spritzen. Diese traditionelle Darreichungsform wird nun durch das in der LIP-Anlage (LIP = Large Insulin Plant) produzierte Insulin um eine weitere, die Inhalation, erweitert. Ziel dieses neuartigen Produkts ist es, daß Diabetiker das Insulin über einen handlichen Inhalator durch den Mund einatmen und ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren. Das mehrmalige tägliche Spritzen des Medikamentes könnte so reduziert und für viele Diabetiker ganz durch die Inhalation ersetzt werden. Derzeit fürchten sich viele, vor allem ältere Diabetiker vor dem Spritzen und schrecken daher vor der Insulinbehandlung zurück, selbst wenn diese für sie eine bessere Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit weniger Risiko von diabetischen Spätschäden bedeuten würde. Insulin zu inhalieren ist für sie jedoch kein Problem. Fast alle an den klinischen Studien mit dem inhalativen Insulin beteiligte Patienten wollten denn auch nach Studienende nicht mehr zur Spritze zurückkehren. Das inhalierte Insulin tritt in den Lungenbläschen ins Blut über, wo es sich wie gespritztes Insulin im Körper verteilt und den Blutzuckerspiegel reguliert.

Richard J. Markham, Vorstandsvorsitzender und Chief Executive Officer von Aventis kommentierte die Grundsteinlegung des Werkes in Frankfurt: „Für Menschen, die an Diabetes leiden, ist dieses Ereignis von größter Bedeutung – es bedeutet, daß ein lang erwarteter Durchbruch bei der Anwendung von Insulin nun in Reichweite ist“. Und Hank McKinnell, President und Chief Operating Officer von Pfizer Inc. erläutert: „Inhalierbares Insulin ist eine äußerst vielversprechende Entwicklung für die mehr als 142 Mio. Menschen weltweit, die unter den stark beeinträchtigenden Folgen von Diabetes leiden.“ Dieses Produkt zur Behandlung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Entwicklung, der letzten Phase vor der Zulassung.

Aventis Pharma kann auf eine lange und erfolgreiche Geschichte in der Erforschung, Entwicklung und Herstellung von Insulin zurückblicken. Es zählt zu den führenden Herstellern von injizierbarem Insulin und oralen blutzuckersenkenden Wirkstoffen. Das Vorgängerunternehmen Hoechst produzierte bereits 1923 das erste in Europa hergestellte Insulin und hat seither ständig neue Produkte und verbesserte Formulierungen für Diabetiker eingeführt. Humaninsulin wie auch das lang wirksame Insulinanalogon 'Insulin glargin' produziert Aventis Pharma nach dem modernsten Verfahren mit Hilfe von Bakterien und besonders umweltfreundlichen enzymatischen Verarbeitungsschritten. Dieses Verfahren war auch Ausgangspunkt für

die Entwicklung der Produktion im LIP. Pfizer bringt in die Allianz wertvolle Erfahrungen in der Entwicklung des inhalierbaren Insulins sowie aus der Entwicklung des Inhalationsgeräts und einer Formulierungstechnologie für die Abgabe von trockenem Pulverinsulin über die Lunge in Zusammenarbeit mit Inhale Therapeutics Systems in San Carlos, Kalifornien, ein. Aventis und Pfizer sind überzeugt, mit ihrem neuen Insulinprodukt einen entscheidenden Schritt in die erfolgreiche Zukunft zur Behandlung von Diabetikern zu leisten.

Time to Market und eine FDA gerechte Abwicklung und Produktion sind gerade in der Pharmaindustrie mit ihrem enormen Entwicklungsaufwand und –risiko der Garant für ein führendes Pharmaunternehmen, im Wettbewerb erfolgreich zu sein. Daher wird das Insulin in der LIP Anlage vollautomatisch produziert. Hierzu haben Aventis und Pfizer mehr als 150 Mio. Euro investiert und die weltweit größte Insulinproduktion mit 200 neuen Arbeitsplätzen im Industriepark Höchst errichtet.

Die Einrichtungen zur Automatisierung der Anlage bestehen aus einem Netzwerk aus Leitsystem (PLS), Speicherprogrammierbare Steuerungen (SPS), Motorsteuerungen (MCCs), Package Units (PU), Waagen, Etikettendruckern, Barcodelesern sowie anderen Systemen im Labor und zur betrieblichen Datenverarbeitung. Zur Projektgeschichte erläutert Stephan Bleuel, Leiter Automatisierungstechnik der LIP-Anlage: "Das Projekt wurde über unseren Engineeringkontraktor abgewickelt. Yokogawa wurde aufgrund guter Erfahrungen aus vorangegangenen Projekten sowie durch ein attraktives Angebot im Rahmen der Ausschreibung des PLS ermittelt."

Das Leitsystem CENTUM CS3000 bearbeitet mit 52 prozessnahen Komponenten (PNKs), die jeweils einzelnen Prozessbereichen zugeordnet sind, etwa 25.000 Prozesssignale. In der zentralen Meßwarte, in der Meßwarte der Fermentation, im Engineeringraum und vor Ort sind 32 Bedienstationen, davon 19 mit jeweils zwei Bildschirmen, sechs Engineeringstationen sowie 140 Profibus-Segmente zur Ankopplung von MCCs, Wägesystemen, Remote-I/O-Systemen, Package Units und Steuerungen im Einsatz. Je nach Zugriffsberechtigung können von jedem Bedienplatz ohne Einschränkung alle Bedieneingriffe vorgenommen werden. Ein großer Teil der Prozesskommunikation geschieht über Profibus DP. Dazu Hans Thomes, Vertriebsleiter Yokogawa Deutschland: "Mit 140 Segmenten ist dieses Profibus-Netz wohl eines der größten bisher in Europa in der Prozeßindustrie installierte".

Viele der eingesetzten Feldgeräte benutzen das HART-Protokoll. Den Einsatz der Bustechnologie sieht Bleuel so: "Die Vorteile sind nicht direkt quantifizierbar. Auf jeden Fall sehen wir geringere Planungs und Montageaufwendungen, geringeren Platzbedarf, größere Flexibilität gegenüber herkömmlicher Verdrahtung und mehr Informationen über den Feldgerätestatus – speziell bei HART-Geräten".

Zum Lieferumfang von Yokogawa gehören das PLS mit Hardware und Software, die Schnittstellen zu allen Subsystemen einschließlich dem Remote I/O System I.S.1 von Stahl für Ex-Bereiche der Zone 1 und den Steuerungen für eigenständige Subsysteme, Großbildschirmtechnik sowie die OPC Server für AspenTec. Darüber hinaus lieferte Yokogawa Dienstleistungen wie Projektmanagement, Turn-Key Engineering, Bediener- und Ingenieursschulungen sowie Inbetriebnahmearbeiten, darüber hinaus die Testprozeduren, den Validierungsplan mit der zugehörigen Dokumentation sowie die Qualifizierung gemäß FDA (GAMP 3.0) einschließlich der Überprüfung und Qualifizierung des I.S.1 Systems. Die Qualifizierungsdokumentation für das PLS umfasst etwa 500 Ordner.

Yokogawa weist besonders auf die erreichte Performance, beispielsweise bei den Bildaufbauzeiten, den Antwortzeiten innerhalb des Netzwerkes von Computern und die Verfügbarkeit des gesamten Systems hin, das sich in der Bedienung und Beobachtung wie in der Konfiguration vollständig auf WindowsNT abstützt. Noch einmal Hans Thomes: "Eine sehr gute Referenz, in der wir nachweisen können, daß die von Yokogawa bekannte Performance und Verfügbarkeit mit Microsoft Betriebssystemen für Großanwendungen konsequent umgesetzt wurde. Dazu tragen CS3000Batch mit seiner verteilten Intelligenz – jedes Steuerezept läuft in der PNK – und der redundante Batchserver bei".

Neben den Systemen der reinen Prozesskommunikation und -bearbeitung existieren als zentrale Kommunikationsplattformen des Betriebes vier redundante OPC-Server zur Ankopplung von InfoPlus21 und Batch21 von AspenTec sowie zur Anbindung von Laboratory Information and Management Systems (LIMS). Dadurch stehen alle kontinuierlichen wie auch alle batchrelevanten Informationen über OPC zur Verfügung, und die Intelligenz von CS3000Batch wird konsequent im Betriebsdateninformationssystem (BDIS) genutzt. Im Rahmen einer Gesamtautomatisierungslösung ist das System darauf vorbereitet, ein Electronic Batch Recording zu implementieren.

Bleuel zu seinen Erfahrungen mit der Projektabwicklung durch Yokogawa: "Es war eine erfolgreiche Abwicklung und Installation, trotz engem Terminplan". Und weiter: "Es wurde eine beeindruckende Performance der Gesamtinstallation mit Feldbus-System, PLS, Betriebsdaten-Erfassungssystem und LIMS erreicht, insbesondere wenn man die Größe und Komplexität der Anlage sieht. In der Regel wird eine Anfrage vom Produktionsrezept nach einem Laborergebnis innerhalb von zehn Sekunden beantwortet, einschließlich der Kommunikation der Systeme untereinander und der Recherche in der Datenbank".

Zeichen, inkl. Leerzeichen: 10.704