


PROCESSING & PACKAGING



RABS vs. Isolator – Status Quo and a look into the future

M. Angelmaier, Global Product Manager Isolator Technology

2

SYNTEGON

PROCESSING & PACKAGING

DCVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Vervielfältigung, Verbreitung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.



New Company Brand

3

Meaning

Green emphasizes the importance of sustainability and health.

Technology is our core competence.

The square symbolizes product protection through packaging technology.

SYNTEGON

Synergy

Today's challenges are too big to solve alone. We rely on working in partnership with our customers, suppliers and experts.

On

We look forward and act in a future-oriented way.

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

6,100

employees

1.3 billion

euros annual sales

Count on it.

1,100

service employees

50

years in business

30

locations

2,000

patented inventions

64,000

machines in the installed base

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Agenda

5

- 01 Introduction
- 02 Characteristics of RABS and Isolator systems
- 03 Current and future developments
- 04 Summary and Outlook



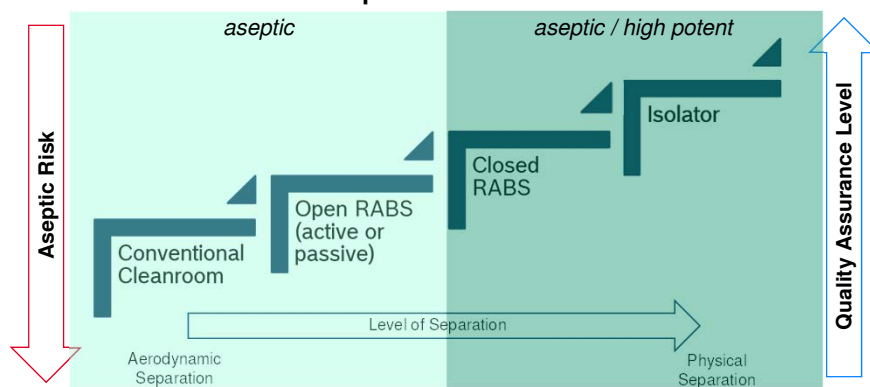
DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Introduction

6

Introduction – Aseptic Risk Reduction



Barrier systems like RABS or Isolators offer “tangible advantages over traditional aseptic processing” - FDA, *Aseptic Guidance, Appendix 1*

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Introduction

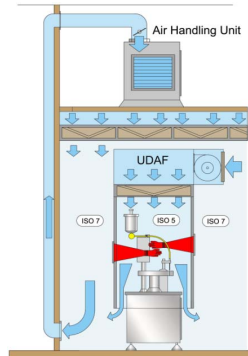
7



Attributes and Layouts – Open RABS

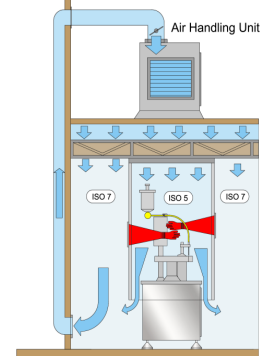
“Active” RABS

- Integrated UDAF with diffuser screen or plate
- HEPA filters for air filtration



“Passive” RABS

- Room UDAF
- Air filtration & homogenization through clean room ceiling



→ Class B surrounding cleanroom

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Introduction

8



Attributes and Layouts – Open RABS

“Active” RABS



“Passive” RABS



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Introduction

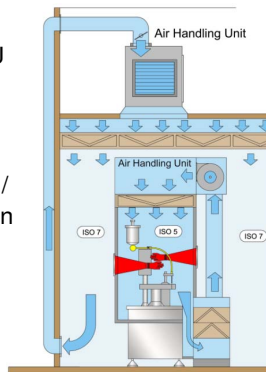
9



Attributes and Layouts – Closed RABS

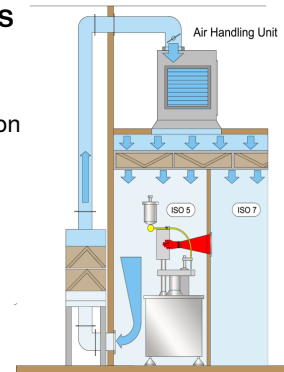
“Active” RABS

- Integrated AHU with diffuser screen or plate
- HEPA filtration / Air Recirculation



“Passive” RABS

- Room AHU
- Air recirculation
- Filtration by clean room ceiling



→ Class B surrounding cleanroom

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Introduction

10



Attributes and Layouts – Closed RABS

“Active” Closed RABS



“Passive” Closed RABS

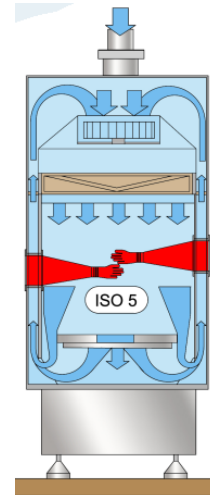


DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Attributes and Layouts – Isolator

- **Isolator design features:**
 - (Hard)Wall between operator and aseptic area
 - Positive pressure “inside vs. outside”
 - Sterile transfer of product, container and components
 - HEPA14 filtered air
 - Uni-Directional Air Flow
 - Reproducible decontamination (system)
- Class C or D surrounding cleanroom



SYNTEGON

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

Agenda

- 01 Introduction
- 02 Characteristics of RABS and Isolator systems
- 03 Current and future developments
- 04 Summary and Outlook



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON



Regulatory

RABS

In the past RABS or closed RABS are not clearly defined in any standard, guidance or regulation.

- However, a lot of requirements – particularly for maintaining ISO class 5 above open container – are also mandatory for RABS.
- In 2005 FDA asked ISPE to create a definition of 'RABS'. The paper was developed within a team of industry experts together with FDA (Rick Friedman).
- The PHSS has worked out a Technical Monograph on RABS which is accompanied by a RABS classification.

Isolator

Clearly defined regulations exist

- EU GMP Guideline for „Medicinal Products“, Annex 1
- ISO 13408 „Aseptic Processing of Health Care Products“, Part 6
- EN 13824 „Sterilization of Medical Devices“
- PDA Guideline „Design and Validation of Isolator Systems...“
- ISPE Baseline Guide™ „Sterile Manufacturing Facilities“
- PIC/S „Recommendations on the Inspection of Isolator Technology“
- FDA Guidance for Industry „Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing“
- DIN EN ISO 14644-7 „Cleanrooms and associated controlled environments“, Part 7: Separative Devices

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON



Regulatory

- Within current Annex1 draft (February 2020) both **RABS** as well as **Isolator** systems are mentioned
- Traditional cleanroom installations are seen critical for new installations „...Any alternative approaches to the use of RABS or isolators should be justified...“

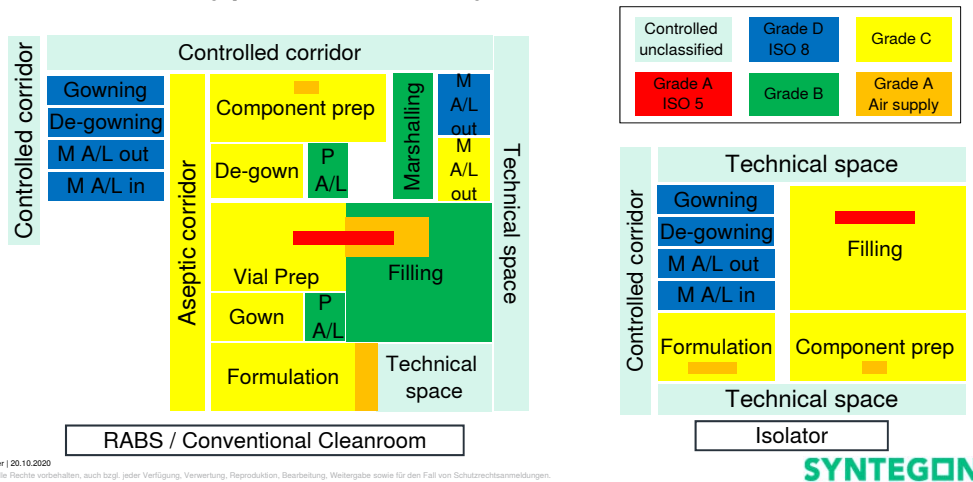
181 4.3 Restricted Access Barrier Systems (RABS) and isolators are beneficial in assuring the required
182 conditions and minimizing the microbial contamination associated with direct human interventions
183 in the critical zone. Their use should be considered in the CCS. Any alternative approaches to the use
184 of RABS or isolators should be justified.

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Overview typical room layouts



Operator gowning

RABS

- Gowning for grade B environment



Isolator

- Gowning for grade C environment



Cleaning and Decontamination

RABS

- Manual cleaning and disinfection
- Room biodec with H_2O_2 , NO_2 or other



Isolator

- Isolator biodec with integrated H_2O_2 system
- Usage of evaporated or nebulized H_2O_2



SafeVAP biodecontamination system

SYNTEGON

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

Material Transfer

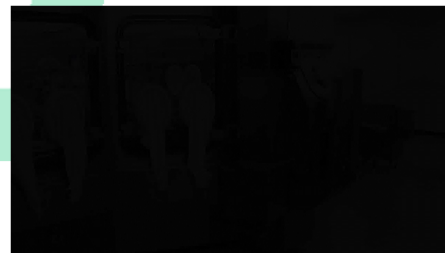
RABS

- ▶ Transfer airlocks for component supply
- ▶ Manual procedures



Isolator

- ▶ Fast H_2O_2 Transfer chamber
- ▶ Integrated RTP systems
- ▶ Usage of robotic systems for automated RTP handling



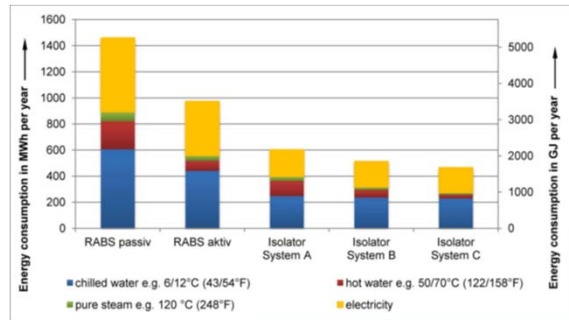
DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Energy Consumption

- **Huge difference for media consumption** depending on system and room conditions
- Syntegon Article in **Pharmaceutical Engineering** "Comparing Energy Consumption of RABS and Isolator Configurations"



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Other differentiation factors...

Microbiological Quality

Energy costs

Cleaning Agents

Qualification / Validation

Cleanroom Garment

Cleanroom Monitoring

Training of Operators

Maintenance

Investment vs.
operational costs

Cycle Development

Documentation / SOP's

...

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Pros/Cons Isolator vs. RABS

RABS

- Much lower capital expenditure
- Every day multi product manuf.
- Easier to adapt coming from CR
- Less qualification effort necessary
- Retrofit possible
- Lower SAL
- Not flexible for highly potent
- Operator can intervene
- High running costs

Isolator

- Highest Sterility Assurance Level
- Long campaigns
- Highly potent products
- Operator convenience
- Saves clean room space
- Lower running costs
- Highest capital invest
- Biodecontamination time
- Manual interventions difficult
- More complex process troubleshooting

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Agenda

- 01 Introduction
- 02 Characteristics of RABS and Isolator systems
- 03 Current and future developments
- 04 Summary and Outlook



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Current and future Developments – Usage of gloves

- Glove testing procedures also for RABS
- Usage of EPDM and CSM gloves
 - EPDM with additional white layer
→ improved visual glove inspection by operators
- Implementation of glove management systems

5.16 The design of the RABS or isolator shall take into account all critical factors associated with these technologies, including the quality of the air inside and the surrounding area, the materials and component transfer, the decontamination, disinfection or sterilization processes and the risk factors associated with the manufacturing operations and materials, and the operations conducted within the critical zone.

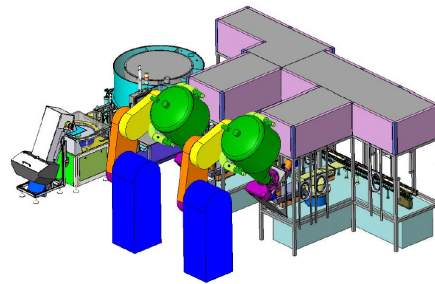
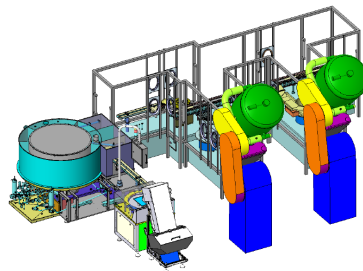


DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Current and future Developments – Material Transfer

- **More „robust“ procedures** for getting stoppers, caps, etc. into **Grade A area**
- Example for Integration of ATEC System for Stopper and Cap Transfer for RABS Application



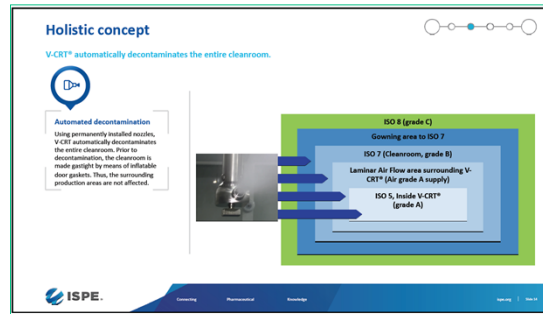
DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON



Current and future Developments – Cleaning/Decontamination

- Integration of reproducible cleaning and decontamination methods for **RABS**
- Example „Vetter V-CRT“
- Usage of optimized H_2O_2 biodec for RABS and surrounding room



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON



Current and future Developments – Cleaning/Decontamination

- Optimization of biodec cycle times for **Isolator** systems and air locks
 - Total Cycle Time **down to 0,1 ppm in approx. 80 minutes** (1h 20min)
 - Total Cycle Time **down to 0,05 ppm in approx. 110 minutes** (1h 50min)
- “From hours down to minutes”
- Challenge for low residual H_2O_2 concentrations



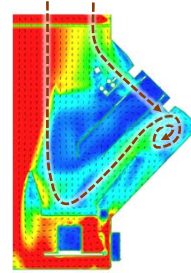
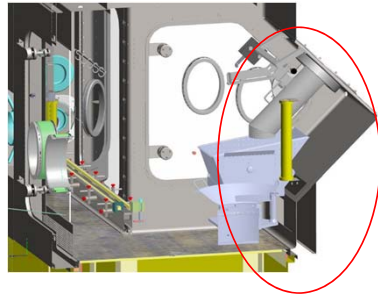
DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

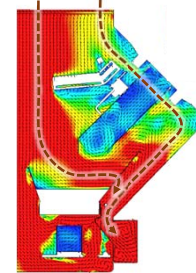


Current and future Developments – CFD Simulations

- Usage of **CFD** simulations for flow-optimized machine designs and critical areas
- Implementation in early project phases



Before – no duct



After – with air return duct

SYNTEGON

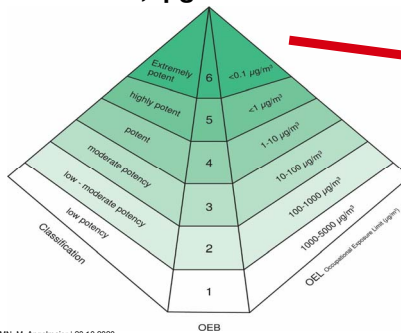
DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Vervielfältigung, Verbreitung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

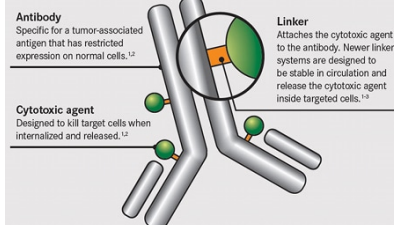


Current and future Developments – High-potent products

- Industry trend:** Increasing amount of oncological products in the pipeline
- Often high-potent API's with highest toxicity levels up to **OEB 6 with $<0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$**



Elements of an Antibody-Drug Conjugate (ADC)



References: 1. Carter PJ et al. *Cancer J*. 2008;14(3):154-169. 2. Senter PD. *Curr Opin Chem Biol*. 2009;13(3):235-244. 3. Polson AG et al. *Cancer Res*. 2009;69(8):2358-2364.

SYNTEGON

DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020

© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Vervielfältigung, Verbreitung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

Agenda

29

- 01 Introduction
- 02 Characteristics of RABS and Isolator systems
- 03 Current and future developments
- 04 Summary and Outlook



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON

Summary and Outlook

30

Summary and Outlook

- Higher degree of automation and robotic systems
- “Gloveless” Barrier Systems
- Integration of robust and reproducible procedures for RABS:
 - Material Transfer
 - Cleaning and Biodecontamination
 - ...
- Optimized changeover for Isolators with rapid biodecontamination cycle times



DOVMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON



Matthias Angelmaier
Global Product Manager Isolator Technology
matthias.angelmaier@syntegon.com

DDMMN, M. Angelmaier | 20.10.2020
© Syntegon Gruppe. Alle Rechte vorbehalten, auch bzgl. jeder Verfügung, Verwertung, Reproduktion, Bearbeitung, Weitergabe sowie für den Fall von Schutzrechtsanmeldungen.

SYNTEGON