

Ein Leitfaden für PAT in der Herstellung von Medikamenten in fester oraler Darreichungsform

Hersteller von Arzneimitteln in fester oraler Darreichungsform (Oral Solid Dose, OSD) benötigen die richtigen Hilfsmittel, um sich in einem stetig wachsenden und stark regulierten Markt behaupten zu können. Die Einführung prozessanalytischer Technologien (PAT) und die damit verbundenen Möglichkeiten, können dabei einen wesentlichen Erfolgsfaktor darstellen. Sie ermöglichen es die Time-to-Market eines Produkts deutlich zu verkürzen und die Rentabilität zu steigern.

Eamonn Garry, Operations Director bei Optimal Industrial Automation, und Paul Gillham, Innovations Director bei Optimal Industrial Technologies, erläutern die Vorteile von PAT für OSD-Hersteller.

PAT bietet OSD-Herstellern eine datengestützte, weitreichende Prozesstransparenz, die eine präzise und reaktionsschnelle Lenkung in allen Phasen der laufenden Produktion bietet – vom Rohmaterialeingang bis zur Auslieferung der Endprodukte. Mithilfe der so gewonnenen Erkenntnisse lassen sich intelligente und flexible Fertigungslinien schaffen, die mit Veränderungen umgehen und den Marktbedarf an hochwertigen Produkten erfüllen können. PAT ist daher eine Grundvoraussetzung für alle Unternehmen, die inhärente Produktqualität (Quality by Design, QbD) Lean Manufacturing und intelligente Fertigungsanwendungen einführen möchten.

Was sind die Vorteile von PAT?

Durch eine ganzheitliche Herangehensweise an die Fertigung bietet PAT den Pharmaherstellern zahlreiche Vorteile. Zunächst einmal sind PAT-Systeme unverzichtbar für die Umstellung von herkömmlichen Methoden der Qualitätskontrolle auf umfassendere und effizientere Strategien der Qualitätssicherung. Auf diese Weise können OSD-Hersteller eine einheitlichere Endproduktqualität gewährleisten und zugleich die Menge an nicht konformem Material, Ausschuss und Nacharbeit erheblich reduzieren. Darüber hinaus dient das durch PAT gewonnene Prozessverständnis der kontinuierlichen Verbesserung der Produktqualität, indem es eine gezielte Feinabstimmung der Betriebsbedingungen ermöglicht.

Des Weiteren sorgen die fortlaufend generierten, analysierten und gespeicherten Qualitätsdaten für vollständige Rückverfolgbarkeit bei Qualitätsprüfungen und zum Nachweis der Einhaltung gesetzlicher Vorschriften. In der Praxis ist dies die Grundlage für eine Echtzeitfreigabe. Mithilfe dieser qualitätsorientierten Funktionen können Hersteller zudem die Produktsicherheit steigern und das Risiko von Medikamentenrückrufen minimieren – wenn nicht gar ausschließen.

Eine gemeinsam genutzte PAT-Infrastruktur kann darüber hinaus die Zusammenarbeit verschiedener Produktionsstandorte innerhalb eines Unternehmens verbessern. Hiervon profitieren die Einheitlichkeit der Endprodukte und die Qualitätssicherung im gesamten Unternehmen.

Neben der Qualitätssteigerung können Pharmaunternehmen mit PAT Effizienzsteigerungen beim Energie- und Ressourcenverbrauch ihrer Prozesse erreichen. Weniger Abweichungen und Nacharbeiten führen nicht nur zu geringerem Abfallaufkommen und Materialverbrauch; optimale Prozessbedingungen vermeiden auch übermäßigen Prozessaufwand. Auf diese Weise können OSD-Hersteller ihre Betriebskosten senken und erhebliche Einsparungen erzielen. Ganz konkret kann PAT bei mittelgroßen pharmazeutischen Produzenten von Markenprodukten, Generika und rezeptfreien OSD-Medikamenten für kleinere Märkte die Betriebsmargen um 6 % steigern¹.

Sowohl die Reduzierung von Nacharbeit und Prozessaufwand, als auch der Wegfall der Stillstandszeiten für die Offline-Qualitätskontrolle, spielen jeweils eine Schlüsselrolle bei der Verkürzung der Produktionszeiten. Dies kommt wiederum der Produktivität und der Time-to-Market zugute. Bei neuen OSD-Formulierungen hat der Hersteller so die Möglichkeit, die Patentlaufzeit eines Produkts voll auszuschöpfen.

Hersteller, die eine vollständige Optimierung ihres Betriebs anstreben, können mithilfe von PAT von der Chargenproduktion auf kontinuierliche Verarbeitungsprozesse umsteigen und so erhebliche Produktivitätssteigerungen erreichen. Das führende Pharmaunternehmen Vertex berichtet beispielsweise, wie die Umstellung seiner Produktion es ermöglicht hat, Medikamente von den pharmazeutischen Wirkstoffen (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs) bis hin zu verkaufsfertigen Tabletten innerhalb weniger Tage herzustellen. Mit der herkömmlichen Chargenproduktion dauert dieser Prozess 4–8 Wochen².

Nicht zuletzt nutzen PAT-gesteuerte Anwendungen Daten zu ihrem Vorteil – ganz im Sinne von Industrie 4.0 und Pharma 4.0. Folglich verfügen Unternehmen mit PAT über ein wichtiges Instrument, mit dem sie Prozesse kontinuierlich verbessern und intensivieren können und sich flexibler an schwankende Marktanforderungen anpassen können. OSD-Hersteller können so gezielter auf die aktuelle Marktnachfrage reagieren und sind gleichzeitig für zukünftige Anforderungen gewappnet.

Herausforderungen bei der Nachrüstung von PAT-Systemen

Einer der großen Vorteile von PAT ist, dass sowohl neue als auch vorhandene Fertigungslinien davon profitieren, und zwar in Chargen- und kontinuierlichen Prozessen gleichermaßen. Daher müssen Unternehmen, die sich für einen PAT-gesteuerten Ansatz entscheiden, nicht erst in neue Anlagen investieren. Vielmehr können sie mithilfe von PAT ihre vorhandenen Produktionsstätten nachrüsten und so ihren Betrieb optimieren.

Unabhängig davon, ob es sich um neue oder alte Anlagen handelt, die PAT-Technologie muss sich nahtlos in das Steuerungssystem der Anlage einfügen. Aus diesem Grund gilt es, eine gut vernetzte Architektur zu entwerfen und zu validieren.

Bei der Implementierung an vorhandenen Fertigungslinien muss die PAT-Umgebung an die bestehende Infrastruktur angepasst werden. Es kann außerdem notwendig sein, das bereits vorhandene System auf eine qualitätsorientierte Steuerung umzustellen, die durch ein PAT-System gelenkt und ausgeführt wird.

Bei Neubauten empfiehlt es sich, die Steuerungs- und PAT-Systeme gemeinsam zu entwickeln, um so eine auf die Anwendung zugeschnittene Lösung zu realisieren. Letztlich muss sich die PAT-gesteuerte OSD-Produktion nach denselben QbD-Prinzipien richten, wie die Prozess- und Qualitätsüberwachung. Dabei muss die Qualität von Anfang an einen festen Bestandteil der Lösung bilden.

In beiden Fällen sollten Unternehmen mit einem PAT-Spezialisten zusammenarbeiten, vor allem, wenn sie unternehmensintern nicht über das notwendige Fachwissen verfügen. Der richtige Partner sollte umfangreiche Erfahrung in der Pharmabranche sowie eine Erfolgsbilanz in der Entwicklung maßgeschneiderter Lösungen für neue und bestehende Anlagen vorweisen können. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass alle Anforderungen der individuellen OSD-Fertigung berücksichtigt werden. Durch die Zusammenarbeit mit einem entsprechenden Experten können Unternehmen sicher sein, ein hochwertiges System zu erhalten, das die Vorteile der PAT-gesteuerten Fertigung maximiert.

PAT-Implementierung in OSD-Fertigungslinien

Der wichtigste Aspekt bei automatisierten, PAT-gesteuerten OSD-Fertigungslinien ist sicherlich die Interoperabilität. PAT-Systeme haben in der Regel zahlreiche Schnittstellen zu verschiedenen Systemen und Komponenten, darunter Messinstrumente und Analysegeräte, SPSen, SCADA-Systeme, Archiv-Software sowie möglicherweise Prozessleitsysteme. Daher gilt es, für die Prozessverwaltung und -regelung eine PAT-Wissensmanagementplattform auszuwählen, die in beiden Richtungen und mit den Produkten verschiedenster Automatisierungs-, Komponenten- und Systemanbieter kommunizieren kann.

Aus demselben Grund empfiehlt es sich, einen unabhängigen Spezialisten für PAT-Plattformen und Systemintegration auszuwählen, der Erfahrung mit Automatisierungsprodukten verschiedener Hersteller hat. Zudem sollte dieser sich bestens damit auskennen, wie PAT funktioniert und wie man es optimal anwendet. Dieses Fachwissen ermöglicht die Auswahl der am besten geeigneten Komponenten für eine geplante Anwendung sowie die effektive Konfiguration von Geräten in neuen oder bestehenden Netzwerken.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Aufbau der ausgewählten PAT-Wissensmanagement-Software. Bevorzugt sollte dabei eine modulare Lösung verwendet werden, denn damit können die Installation, Validierung und Prüfung von PAT-Konfigurationen in verschiedenen Stufen durchgeführt und dann vereinheitlicht werden. Das ist besonders wichtig für die kontinuierliche Fertigung, in der alles synchron laufen muss. Durch die eigenständige Entwicklung der Automatisierungs- und PAT-Strategie für jeden einzelnen Arbeitsschritt kann jede Komponente einfach und unabhängig getestet werden, bevor sie in ein größeres, umfassendes Automatisierungs- und PAT-System eingebunden wird. Dort wird sie dann erneut geprüft und anschließend eingesetzt.

Modularität vereinfacht nicht nur die Entwicklung eines erfolgreichen PAT-gelenkten Fertigungskonzepts, sondern ermöglicht auch eine gestaffelte PAT-Strategie. Hierbei werden nach und nach die Vorteile realisiert, während die Technologie schrittweise entlang der Produktionslinie eingeführt wird. So können OSD-Hersteller mit einem einfachen, kleineren Projekt beginnen, um sich an PAT zu gewöhnen und die Funktionsweise sowie die Vorteile zu erkunden.

Wartung von PAT-Systemen

Ein weiterer großer Vorteil von PAT: sobald ein geeignetes System korrekt eingerichtet ist, kann es praktisch im Dauerbetrieb arbeiten. Ein gut durchdachtes PAT-System kann außerdem an Erweiterungen, Änderungen oder Umnutzungen vorhandener Linien und Geräte angepasst werden. Darüber hinaus sind diese Systeme selbstoptimierend und je mehr Prozessdaten sie analysieren, desto genauer und aussagekräftiger werden die Vorhersagemodelle. PAT-Konzepte folgen damit dem Prinzip der kontinuierlichen Verbesserung.

In diesem Zusammenhang kann eine modular aufgebaute PAT-Infrastruktur von großem Vorteil sein. Insbesondere ermöglicht sie einen extrem flexiblen, erweiterbaren und skalierbaren PAT-Ansatz. Dies vereinfacht und rationalisiert die Neuprogrammierung oder Entwicklung, Validierung und anschließende Implementierung in die Infrastruktur.

Auf jeden Fall sollten OSD-Hersteller bei derartigen Projekten einen geeigneten Partner auswählen – einen, der ihre Anforderungen versteht und ein entsprechend angepasstes PAT-System anbieten kann. Im Team dieses Lösungsanbieters sollten Automatisierungs- und IT-Experten, Chemometriker und Prozessspezialisten zusammenarbeiten. Ein unabhängiger, fachübergreifend aufgestellter Experte wie Optimal kann eine Vielzahl von Geräten verschiedener Hersteller problemlos handhaben und die am besten geeigneten Lösungen für das jeweilige Projekt empfehlen.

¹ Cogdill, R.P., Knight, T.P., Anderson, C.A. et al. The Financial Returns on Investments in Process Analytical Technology and Lean Manufacturing: Benchmarks and Case Study. *Journal of Pharmaceutical Innovation* 2, 38–50 (2007)

² Talking continuous: Q&A with Patricia Hurter from Vertex. *Manufacturing Chemist* (2018) Available at: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Talking_continuous_QA_with_Patricia_Hurter_fro [abgerufen am 26. November 2020]

Bildtitel: Prozessanalytische Technologie kann Herstellern von Arzneimitteln in fester oraler Darreichungsform zum Erfolg verhelfen, indem sie die Time-to-Market von Produkten deutlich verkürzt und die Rentabilität steigert.

Über Optimal Industrial Automation Ltd (OIA)

Optimal Industrial Automation verfügt über mehr als 30 Jahre Erfahrung in der Konstruktion, Integration und Optimierung von Fertigungsautomatisierungssystemen für anspruchsvolle und stark regulierte Branchen. Die Projekte kommen typischerweise aus den Bereichen Pharmazie, Life Sciences, Chemie, Luft- und Raumfahrt, umweltverträgliche Energieerzeugung, Lebensmittel und Getränke sowie anderen gewichtigen Branchen der Prozessindustrie.

Hauptziel des Unternehmens ist es, hier messbare Einsparungen bei den Produktionskosten zu erreichen und gleichzeitig substanzielle Verbesserungen in der Produktivität, Produktqualität und wirtschaftlichen Nachhaltigkeit zu bewirken. Die entsprechende Kompetenz ergibt sich aus der Erfahrung in der Implementierung des Druck- und Inspektionssystems synTI® von Optimal sowie der führenden PAT-basierten Prozessmanagement-Softwareplattform synTQ der Schwestergesellschaft Optimal Industrial Technologies.

Das Unternehmen beschäftigt eine große Anzahl an technischen Mitarbeitern mit Qualifikationen in den Bereichen Software, Elektrik, Elektronik, Bildverarbeitung und Steuerungshardware. Es entwickelt und baut unter anderem Sondermaschinen und Prozessmodule, die Anforderungen wie FDA 21 CFR Part 210/211 - Pharmaceutical Industry GMPs und FDA 21 CFR Part 11 - Electronic Records and Signatures erfüllen. Darüber hinaus ist Optimal Industrial Automation ISO-akkreditiert und verfügt über jahrelange Erfahrung in der Einhaltung der GAMP-Regelwerke.

Das mit dieser Pressemitteilung zur Verfügung gestellte Bildmaterial darf nur in Zusammenhang mit diesem Text verwendet werden und unterliegt dem Urheberrecht. Bitte wenden Sie sich an DMA Europa, wenn Sie eine Bildlizenz für die weitere Verwendung benötigen.

Editor Contact

DMA Europa Ltd. : Chiara Civardi

Tel: +44 (0)1562 751436

Fax: +44 (0)1562 74831

Web: www.dmaeuropa.com

Email: chiara@dmaeuropa.com

Company Contact

Optimal Industrial Automation Limited : Alan Messenger

Tel: +44 (0) 1454 333 222

Fax: +44 (0) 1454 322 240

Web: www.optimal-ltd.co.uk

Email: AMessenger@optimal-ltd.co.uk