

# Theorie und Praxis vereint

Kontinuierliche Fertigungsprozesse  
in der pharmazeutischen Industrie

Prof. Dr. Emil W. Ciurczak, Doramaxx Consulting, USA

**Warum beginnt die Pharmaindustrie erst jetzt, sich mit kontinuierlichen Produktionsprozessen zu beschäftigen – schließlich produziert praktisch jeder andere Industriezweig seit Jahrzehnten mit kontinuierlichen Verfahren. Henry Ford nahm seine erste Fertigungsline am 1. Dezember 1913 in Betrieb – wieso also kein analoger Ansatz für die Herstellung von Pharmaka? Natürlich, Arzneimittel sind keine Autos, sondern bestehen aus chemischen Verbindungen. Aber: Tenside sind beispielsweise ebenso Chemikalien und werden seit den 70er-Jahren in einem kontinuierlichen Prozess hergestellt.**

Für die kontinuierliche Produktion eines typischen Tensids, z. B. Natriumlaurylsulfat (SLS), stehen Kesselwaggons in mehreren Reihen nebeneinander auf Schienen bereit: mit Fettalkohol (Dodecanol), mit Chlorsulfonsäure, mit Natronlauge (50 %ig) und schließlich leere Kesselwaggons. Dodecanol wird in eine lange Reaktionsstrecke gepumpt, Chlorsulfonsäure zudosiert und zur Reaktion gebracht. Nach Neutralisation wird das Endprodukt SLS in die leeren Kesselwaggons gepumpt und direkt an die Vertriebspartner ausgeliefert.

## Was ist im Pharma-Bereich anders?

Für pharmazeutische Produkte bestehen im Gegensatz zu Konsumgütern einige besondere Anforderungen. Zunächst kann der Verbraucher ein „schlechtes“ Konsumerzeugnis oft erkennen, wenn nicht sogar schon der Einzelhändler: Verdorbene Milch wird niemand trinken, ein fehlerhafter Autoreifen wird am Druckverlust erkannt. Darüber hinaus würde ein Waschmittel, das nicht reinigt oder eine Kuchenmischung, die beim Backen nicht aufgeht, niemanden umbringen. Bei einem Arzneimittel gegen akute oder schwere chronische Erkrankungen würde sich ein Produktionsfehler erst zeigen, wenn es beim Patienten versagt. Genau aus diesem Grund ahnden die Arzneimittelbehörden (EMA, FDA) schnell fehlerhafte Analysen, durch die fehlerhafte Produkte in den Markt gelangen können. Ein Patient kann einer Tablette nicht einfach ansehen, ob sie etwa eine zu schwache oder eine zu starke Wirkung hat.

## Das derzeitige Paradigma

Die starke Regulierung der Industrie begann 1906 mit der Verabschiedung des ersten Pure Food and Drug Act. Eine ganze Reihe weiterer Gesetze und Verordnungen folgte und zeitweise schien keinerlei Freiraum mehr

für innovative Forschung, klinische Studien und – am wichtigsten – in der Produktion erlaubt zu sein. Weil die frühe Pharmaindustrie eher eine Art „Hausindustrie“ war, wurde sie von der Regulierung kaum beeinträchtigt. Als aber die Industrie damit begann, schnellere und leistungsfähigere Produktionsanlagen zu betreiben, publizierte die FDA Good Manufacturing Practices (GMP). Diese Regeln legten die pharmazeutische Industrie fest (manche sagen auch, sie verknöcherten sie), ebenso die Art und Weise, in der sie Medikamente entwickelt, fertigt und analysiert.

Damals war das eine gute Idee. Sie zwang die Hersteller, alles während des Herstellprozesses eines Medikamentes aufzuzeichnen und zu dokumentieren. Die Verfahrensweisen der Produktion waren durch Standard Operating Procedures (SOPs) oder Master Manufacturing Formula (MMF) spezifiziert. Diese beschrieben jeden einzelnen Schritt eines Verfahrens – und das war ein gutes Konzept, zu dem es keine geeigneten Alternativen gab.

Aber die Zeiten ändern sich. So wie im 19. Jahrhundert Pferddekutschen und Schmiede eine wichtige Rolle spielten, war GMP ein sinnvolles Konzept für die 40er-, 50er-, 60er- und sogar die 70er-Jahre des 20. Jahrhunderts. Aber dann geschah etwas: Blockbuster-Medikamente wurden entwickelt! Wir produzierten plötzlich Millionen von Dosen eines Arzneimittels, häufig in mehreren Produktionsstätten, mit naturgemäß unterschiedlichen Teams von Anlagenfahrern, mit unterschiedlichen Stanzen und Tablettenpressen und – vor allem – zahlreichen unterschiedlichen Quellen für die pharmazeutischen Wirkstoffe (Active Pharmaceutical Ingredient, API) und die sonstigen Bestandteile einer Arzneimittelformulierung. Gleichwohl reichten wir weiterhin Anträge zur regulären oder beschleunigten Zulassung von Arzneimitteln ein, die auf einem Minimum von drei Produktionschargen beruhten, meist aus einem Produktionsstandort.

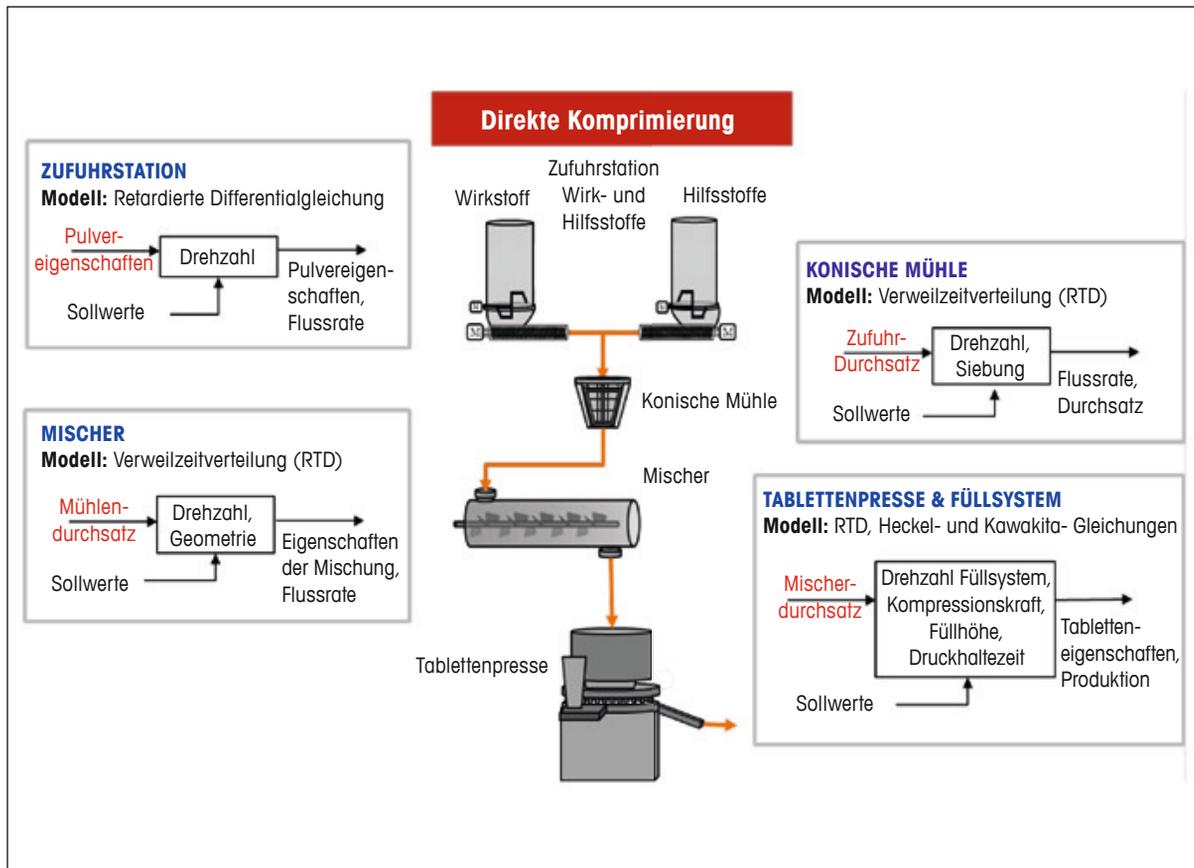


Abb. 1 Schema einer Direktverpressungsanlage einschließlich der Überwachungseinrichtungen und der Sollwertparameter

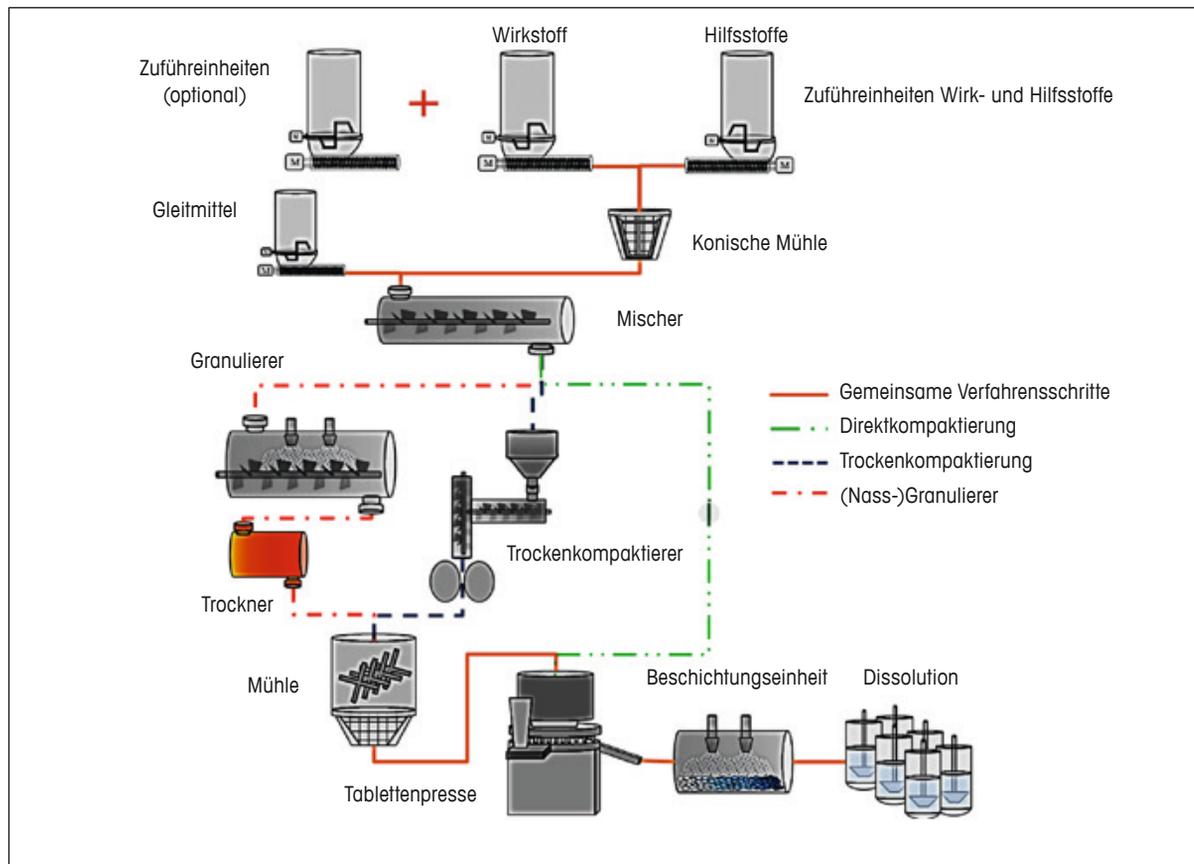


Abb. 2 Schema einer kontinuierliche Fertigungsanlage mit Granulierer und Rollenkompaktor. Der Aufbau ermöglicht beide wechselweise zu benutzen, je nach Anforderungen.



Abb. 3 Kontinuierliche Fertigungsanlage mit den Zuführbehältern für Wirkstoff und Hilfsstoffe sowie den Wägeeinheiten auf der obersten Etage.

## Vermehrt Resultate außerhalb der Spezifikation (OOS) und zunehmend Chargenrückrufe

Die strikte Fixierung der Parameter des Produktionsprozesses („completely unchanged“), während die physiko-chemischen Eigenschaften der Rohstoffe permanent Änderungen aufweisen, führt zu schwerwiegenden Konsequenzen:

- Die Implementierung zahlreicher OOS-Gremien, um die Ursachen der fehlerhaften Produkte zu untersuchen. Üblicherweise werden als Ursache Bedienerfehler verantwortlich gemacht.
- Eine steigende Zahl von Produktrückrufen, nicht immer aufgrund eines fehlerhaften Produkts, sondern oft auch aufgrund von geringfügigeren Problemen wie falsche Etikettierung, falsches Produkt oder falscher Wirkstoffgehalt in der Umverpackung und ähnlichen mehr.

Die erste Problematik ist wahrscheinlich auf den versuchten „Universalansatz“ zurückzuführen, mit dem bei der Fertigung von Tabletten oder Kapseln (oder Spritzen oder Ampullen) die Produktionsparameter festgeschrieben sind, während die Eigenschaften der Inhaltsstoffe stark variieren. Obwohl dies der Pharmaindustrie bekannt ist, und erfahrene Anlagenbediener gegebenenfalls „kleinere Anpassungen“ vornehmen und dabei die strikten GMP-

Regeln verletzen, geschah jahrzehntlang nichts. Das erste Licht am Ende des Tunnels brachte „Process Analytical Technologies Guidance, PAT“ (Entwurf 2002, Endfassung 2004) der US Food and Drug Administration.

Darin wurde angeregt, dass die Unternehmen für jeden einzelnen Schritt des Fertigungsprozesses Messeinrichtungen zur Überwachung installieren, um dann datenbasiert die einzelnen Anlagenteile steuern und ihre Parameter in Echtzeit anpassen zu können und so die Einhaltung der vorgegebenen Eigenschaften des Endprodukts zu erreichen. Die Anpassungen basierten auf der bestmöglichen wissenschaftlichen Bewertung durch Wissenschaftler, Ingenieure und Anlagenbediener. Die Verantwortlichen der Qualitätssicherung waren entsetzt, Begriffe wie „wissenschaftliche Bewertung“, „Änderung“ oder „Variablen“ kamen in ihrem Vokabular nicht vor.

## Weiterführung von PAT zum logischen Abschluss

Obwohl hervorragende Geräte für das Monitoring entwickelt wurden, akzeptierten PAT vor allem die größeren Marken- und Generika-Pharmaunternehmen. Als die ICH (International Conference on Harmonisation) Leitlinien zum Risk-Management, zu QbD (Quality by Design) und zu ähnlichem (Q8, 9, 10, 11) veröffentlichte, gab dies den Anstoß, von GMP zu PAT und zu QbD überzugehen und Produkte in Echtzeit freizugeben – Realtime-Release, RTR. Dies bedeutet einfach, dass definitionsgemäß das Endergebnis innerhalb der Spezifikation liegen muss, sofern jeder der vorangehenden Prozessschritte innerhalb vorgegebener und verifizierter Grenzwerte gehalten wurde, bevor der nächste Schritt begonnen wurde. Damit werden keine Endkontrollen oder Analysen nach Abschluss des Prozesses mehr benötigt.

Alle kritischen Produktparameter (Critical Product Parameters, CPP) werden eingehalten: Analytik, Gleichförmigkeit des Gehalts (content uniformity) und sogar das Dissolutionsprofil. Es mussten lediglich die Systeme verbunden werden: Wägen, Granulieren, Trockenkompaktieren, Gleitmittelzusatz, Tablettenpressung und Beschichtung. Mit der Überwachung jeden Einzelschritts ist ein kontinuierlicher Prozess möglich, d.h., ohne separate Offlinekontrollen. Die pulverförmigen Stoffe (Wirkstoff und Hilfsstoffe) werden in die Zuführbehälter geladen und das fertige Produkt wird am Ende der Produktionslinie ausgegeben, faktisch zu 100 % analysiert. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die schematische Darstellung zweier kontinuierlicher Produktionslinien.

## Die Teile des Puzzles

Um ein erfolgreiches Projekt kontinuierlicher Fertigung (CM) zu zeigen, schaute ich mir das CM-Programm des Rutgers University Engineering Center for Structured Organic Particulate Systems (C-SOPS center) an, eine Rutgers/Janssen-Kooperation (Johnson & Johnson). Ihre Zielsetzung ist es herauszufinden, wie Materialeigenschaften, Formulierungszusammensetzung und Prozessparameter herangezogen werden können, um die Eigenschaften der Zwischenstufen und des Endprodukts unter Verwendung der INSPIRE-Linie (RU-CM) vorherzusagen zu können. Das Projekt wurde von Johnson & Johnson mit 1,2 Mio. US-Dollar für 2015 – 2017 und mit einer weiteren Million US-Dollar aus einem laufenden FDA-Projekt gefördert.

Abbildung 3 zeigt die CM-Einheit: Oben befindet sich die Wägeplattform. Die pulverförmigen Stoffe (Wirksubstanz und Hilfsstoffe) werden nach Gewicht dispensiert; dabei werden ihre physikalischen Eigenschaften wie beispielsweise Dichte, Fließverhalten und Kornverteilung für korrektes Dispensieren berücksichtigt, denn Tabletten- und Kapselmaschinen arbeiten nach Volumen, nicht nach Gewicht.

Auf der zweiten Ebene direkt unterhalb des Dispensers befindet sich der Mischer mit archimedischer Schnecke. Die Pulversubstanzen werden kontinuierlich gemischt und die Mischung tritt am Ende aus. Diese Einheit könnte ohne Revalidierung ausgetauscht oder aufgerüstet werden. Sie verfügt über NIR- oder Raman-Sensoren und falls das Verfahren nicht innerhalb vorgegebener Grenzwerte abläuft, erfolgt entweder ein Stopp oder eine Anpassung der Schneckendrehzahl bzw. der Zufuhrgeschwindigkeit der Ingredienzien. Abbildung 4 zeigt einen kontinuierlich arbeitenden Granulierer. Dies ist eines von mehreren verfügbaren Produkten verschiedener Hersteller. Und wie die übrigen Einheiten in der Linie kann auch der Granulierer unproblematisch ersetzt oder aufgerüstet werden. Das Design ermöglicht Bedienern und Formulierern durch einen angemessen großen Freiraum jegliche mechanische Anpassung – und zwar ohne erneute Validierung.

Eine Alternative zur „nassen“ Granulierung zeigt Abbildung 5. Dieser Trockenkompaktierer presst die pulverförmigen Mischungen zu einem kontinuierlichen, semi-elastischen Band. Eine ordnungsgemäß ausgeführte Kompaktierung einer geeigneten Mischung ergibt ein Band, das nach Schneiden zu Granulat eine Alternative zum Produkt aus dem Granulierer darstellt. Nach Zugabe



Abb. 4 Kontinuierlicher Granulierer



Abb. 5 Inline-Trockenkompaktierer

eines Gleitmittels, z.B. auf Basis von Magnesiumstearat, wird das Granulat zur Tablettenpresse oder Kapselmaschine transferiert.



**Emil W. Ciurczak**, Jg. 1945, studierte Chemie an der Rutgers University und der Seton Hall University und arbeitet seit 1970 in der pharmazeutischen Industrie. 1983 führte er die NIR-Spektroskopie in der Pharmazie ein und beriet Gerätehersteller. Er hat um die fünfzig Artikel in referierten Fachzeitschriften veröffentlicht, mehr als 250 Kolumnen in Magazinen und mehr als zweihundert technische Abhandlungen. Seit 2005 ist er Contributing Editor für das Magazin Pharmaceutical Manufacturing (1987 - 2007 für Spektroskopie und 2013 - 2014 für PharmEvolution.com.) Er schrieb und editierte mehrere Texte und Kapitel in „Handbook of NIR Analysis“ (3 Ausgaben), „Pharma and Med Applications of NIR“ (2 Ausgaben), „Molecular Spectroscopy Workbench“ und Kapitel zur Anwendung der NIR-Spektroskopie in Life Sciences. Er gehört den Editorial Boards mehrerer Zeitschriften an, ist aktiv in SAS, CNIRS. Er hatte den Vorsitz der IDRC in 2002 und erhielt 2004 den EAS Achievements in NIR Award. Er lehrt seit 1979 an Colleges und hält in den USA, in Europa, Südamerika und Asien Kurse (NIR, Raman, Design of Experiments und PAT/QbD). Er hält Patente für NIR-Geräte und Software und berät pharmazeutische Unternehmen, Gerätehersteller und die FDA. Er gehörte dem PAT Subcommittee (Validation) für die FDA an und war Mitglied der PAT-Expertenkommission der USP.

## Beobachtungen und Kommentare

Es gibt für jedes Unternehmen mehrere Hemmnisse, den Schritt ins 21. Jahrhundert zu vollziehen und kontinuierlich zu produzieren (oder mit automatisiertem QbD).

- Kosten. Der Anfangsaufwand an Equipment und Gebäudefläche ist nicht unerheblich und alleine Bau und Maschinenausstattung der Anlage benötigen eine gewisse Zeit.
- Erfahrung. Auch für Personal, das mit PAT/QbD vertraut ist, ist die Handhabung der kontinuierlichen Produktionslinie (Kalibrierung und Betrieb der Überwachungseinrichtungen) neu. Eine Versuchsperiode mit einer Lernkurve ist unvermeidlich, die Steilheit dieser Kurve ist proportional zur Erfahrung mit Prozessmonitoring.
- Analytische Methodik. Auch für die Labore, die das Prozessmonitoring unterstützen, gibt es eine Lern-

kurve. Es müssen neue Probenahmemethoden und Validierungs-SOP etabliert werden.

Die treibende Kraft zur Implementierung kontinuierlicher Produktionsverfahren basiert unter anderem auf Kosten- und Qualitätsvorteilen.

- Kosten. Die Anlage ist kleiner als eine konventionelle; somit fallen niedrigere Kosten für Drehstrom, Beleuchtung, Klimatechnik und in vielen Ländern auch für flächenbezogene Steuern an.
- Time-to-Market. Die Entwicklung wird an der Produktionsanlage durchgeführt, damit entfällt das Upscaling. Dies erhöht die Nutzungsdauer eines Patents um bis zu 18 Monate.
- Schnellere Produktionszeit. Ohne die Zwischenprüfungen nach GMP verringert sich der Zeitraum von Produktionsstart bis zum fertigen Produkt von Tagen oder sogar Wochen auf Stunden.
- Schnellere Übergangszeiten. Aufgrund der geringeren Größe der einzelnen Anlagenteile im Vergleich zu konventionellen Anlagenteilen verlaufen ihre Reinigung und deren Validierung einfacher und schneller. Die schnelleren Übergangszeiten sind insbesondere bei häufigen Chargen- bzw. Produktwechslern von großem Vorteil.
- Schnellere und einfachere Formulierungsentwicklung. Die Verwendung der Produktionsanlage für Experimente statistischer Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) verringert Zeitaufwand und Kosten. Verschiedene Kombinationen können im laufenden Betrieb gefertigt werden, einfach durch Anpassung der Komponentenverhältnisse und der Betriebsparameter für die einzelnen experimentellen Chargen. Die Entwicklungschargen sind kleiner als normale Produktionschargen und sparen somit Rohstoffe. Dies ist insbesondere bei teuren oder knappen Wirkstoffen von Bedeutung. Der Zeitaufwand beträgt lediglich ein bis zwei Tage.

## Schlusswort

Es ist offensichtlich, dass alleine die Eliminierung von Produktrückrufen und OOS-Untersuchungen genügend finanzielle Anreize für eine kontinuierliche Fertigung bietet. Wenn man die weiteren Kosten- und Qualitätsvorteile mit berücksichtigt, dann werden anfänglicher Aufwand und Kosten mehr als aufgewogen.

■ [emil@ciurczak.com](mailto:emil@ciurczak.com)



Den Beitrag finden Sie auch online im q&more-Portal

■ [www.bit.ly/qmore1601-08](http://www.bit.ly/qmore1601-08)