

Thesenpapier – Innovative kontinuierliche Verfahren

Das Thesenpapier wurde von Experten des TAK Pharmaverfahrenstechnik erarbeitet. Es ist Diskussionsgrundlage und Motivation für einen vertiefenden Workshop am 30. März 2020 (verschoben, ein neuer Termin wird bekannt gegeben).

Motivation

Auch die FDA sieht in der kontinuierlichen Herstellung das wichtigste Werkzeug in der Modernisierung der pharmazeutischen Industrie (FDA-Kommentar zur neuen FDA-Guideline: Qualitätsaspekte für Kontinuierliche Herstellung). Die PAT-Initiative der FDA unterstützt und beschleunigt diese Entwicklung weiterhin. Regulatorische Herausforderung und Überwachungsstrategien (Prozessüberwachung, Produkt-Qualitätskontrolle wie Real-Time-Release etc.) sind sehr komplex und aktuell diskutiert. Im Kontext von Quality-by-Design (QbD) und Quality-by-Control (QbC) spielen sowohl ein umfassendes Prozessverständnis als auch die optimale Prozessführung eine entscheidende Rolle. Dies spiegelt sich nicht nur in der ICH/Q11 Richtlinie DEVELOPMENT AND MANUFACTURE OF DRUG SUBSTANCES sondern auch in der nationalen sowie internationalen Forschungslandschaft wider. Weiterhin wurde die Entwicklung einer ICH Guideline für kontinuierliche Arzneimittelherstellung angestoßen, deren Fertigstellung für 2021 geplant ist.

In einem [Statement von FDA Commissioner Scott Gottlieb und CDER Director Janet Woodcock](#) ist von mittlerweile fünf kontinuierlich hergestellten Produkten (von vier Firmen) die Rede, die bereits zugelassen sind. Bei dem Thema „Continuous Manufacturing“ arbeiten insgesamt 20 Firmen, darunter sowohl Original- als auch Generika-Hersteller, mit der FDA zusammen.

Thesen

1. Besondere Herausforderungen im Bereich kontinuierlicher Verfahren bestehen in der Verkettung von kontinuierlichen Einzeloperationen sowie deren Steuerung. Ebenso herausfordernd in der industriellen Praxis sind das Anfahren, Abfahren und Reinigen von kontinuierlich betriebenen Anlagen.
2. Standardisierung von Grundoperationen und Schnittstellen sowie die Modularisierung von Anlagen können eine zusätzliche Triebkraft im Bereiche innovativer und kontinuierlicher Verfahren sein und zu einer schnelleren Umsetzung führen.
3. Prozessanalytische Technologien zur kontinuierlichen online-Erfassung von Zuständen und Eigenschaften sind notwendige Schlüssel für die Steuerung kontinuierlicher Prozesse. Die Steuerbarkeit kontinuierlicher Anlagen unterscheidet sich von Anlagen für Batch-Prozesse; sie muss gegebenenfalls erst geschaffen werden.
4. Ansätze wie Quality by Design und neue Überwachungsstrategien tragen dazu bei, innovative kontinuierliche Anlagen und Prozesse effektiver in der industriellen Praxis zu etablieren.

5. Durch kontinuierliche Prozesse wird das Definieren einer Produkt-Charge dynamischer. In dieser Flexibilität liegen Chancen, aber auch Risiken. Sie erfordert die Etablierung neuer und sicherer Lösungen für die Rückverfolgbarkeit (Track & Trace).
6. Kontinuierliche Identifikation von Eigenschaften und effiziente Ausschleusungsstrategien (geringer Ausschuss, sicherer Abtrennung von Fehlmaterial) für nicht spezifikationsgerechte (Zwischen-)Produkte sind von zentraler Bedeutung für Zulassung und Wirtschaftlichkeit kontinuierlicher Prozessketten.
7. Digitalisierung fördert die Umsetzung kontinuierlicher Verfahren. Im Fokus stehen hierbei Aspekte wie Systemintegration und -steuerung sowie Datenerfassung und -management.
8. Für eine Reihe von Wirkstoffen ist die kontinuierliche Synthese wissenschaftlich schon gut etabliert. Um den Transfer in die industrielle Praxis zu beschleunigen, besteht Forschungs- und Entwicklungsbedarf in Bereichen wie Automatisierung und Validierung
9. Viele der oben genannten Punkte müssen in Deutschland deutlich intensiver beforscht werden – insbesondere durch eine pragmatische Förderung vorwettbewerblich forschender Einrichtungen in Kooperation mit Unternehmen kann dies vorangetrieben werden.
10. Durch neue kontinuierliche Prozesse verändern sich auch die Anforderungen an die Personen, die solche Prozesse etablieren und charakterisieren sowie die innovativen Anlagen bedienen. Dies erfordert eine entsprechende Ausbildung und Qualifizierung der Mitarbeiter.