

Thesenpapier – PharmaDigital

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

Bei der komplexen Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln können Simulations- und Modellierungsansätze Unternehmen und akademische Einrichtungen maßgeblich unterstützen und dazu beitragen, Prozesse zu optimieren und die Herstellungszyklen deutlich zu verkürzen. Computergestützte Modelle zur Vorhersage von Wirkstoffeigenschaften und produktionsrelevanten Material- und Prozessparametern müssen hierzu in Kombination mit experimentellen Daten weiterentwickelt werden. Für eine effektive Integration und Durchlässigkeit von Daten und Modellen sind Standards zu beachten und gegebenenfalls weiterzuentwickeln. Dies umfasst sowohl den gesamten Herstellungsprozess als auch die begleitenden Simulationen, beginnend auf der molekularen Ebene über mikroskopische Simulationen (z. B. von Partikelsystemen) bis zur makroskopischen Betrachtung der Prozesskontrolle und Prozessauslegung.

Hierbei spielen im Kontext von Quality-by-Design (QbD) bei der Wirkstoffherstellung 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. Auswirkungen der Eingangsmaterialeigenschaften auf die kritischen Qualitätsattribute (engl. critical quality attributes, CQA), die für die Erreichung einer definierten Produktqualität entscheidend sind, müssen systematisch quantifiziert werden. Material-Prozess-Struktur-Eigenschaftsbeziehungen (Educt-product-process-design) dienen hierbei einem besseren Prozessverständnis und die Prozessführungsstrategien werden durch die Eigenschaftsbeziehungen wesentlich bestimmt. Die zuverlässige Identifikation der kritischen Prozessparameter (engl. critical process parameter, CPP) und die Charakterisierung von Prozessschnittstellen (Synthese, Aufreinigung, etc.) sind von großem Interesse. Die Prozessschnittstellen bestimmen die Übergabe der Eingangsmaterialien mit bestimmten Eigenschaften in die jeweiligen nachfolgenden Prozessschritte und können sowohl mit dem Prozessfluss als auch in die gegenläufige Prozessrichtung betrachtet werden. Modellierungsansätze und Simulationen sind für eine effiziente Analyse der kritischen Prozessparameter und der Prozessschnittstellen essentiell.

Die Modellierungsmethoden für pharmaverfahrenstechnische Prozesse müssen hierzu auf unterschiedlichen Skalen weiterentwickelt und zusammengeführt werden. Die simulationsgestützte Analyse pharmazeutischer Prozesse umfasst sowohl die Molekularebene, die mikroskopische Ebene als auch die Apparate- und Systemebene, siehe Abbildung 1. Hierbei kommt eine große Bandbreite an Methoden und damit auch an Software zum Einsatz. Die eingesetzten Simulationstechniken erlauben einen tieferen Einblick in die Prozesse und ein

tieferes Verständnis für die experimentell beobachteten Phänomene, und damit eine gezielte Optimierung und Identifikation von Materialien, Prozessen und Systemen. Ziel der Modellierung muss es sein, ein komplettes Methodenspektrum zur modelltheoretischen Lösung von prinzipiellen Fragestellungen in der Pharmaverfahrenstechnik aufzubauen als auch die systematische Vernetzung der Methoden mittels Multiskalensimulation und Standardisierung fortzuführen. Letztlich sollen die Simulationsmethoden so zusammengeführt werden, dass der komplette Produktionsprozess von der chemischen/biologischen Herstellung über die Aufreinigung bis zur Formulierung simuliert werden kann. Darüber hinaus müssen die experimentelle Modellvalidierung und der systematische Abgleich von Simulationen und Messdaten mitgedacht werden. Die modellbasierte optimale Versuchsplanung (engl. model-based Design of Experiments, MBDoe) adressiert diesen Aspekt, bedarf jedoch der weiteren Methodenentwicklung und Etablierung als zentralem Bestandteil der Modellentwicklung.

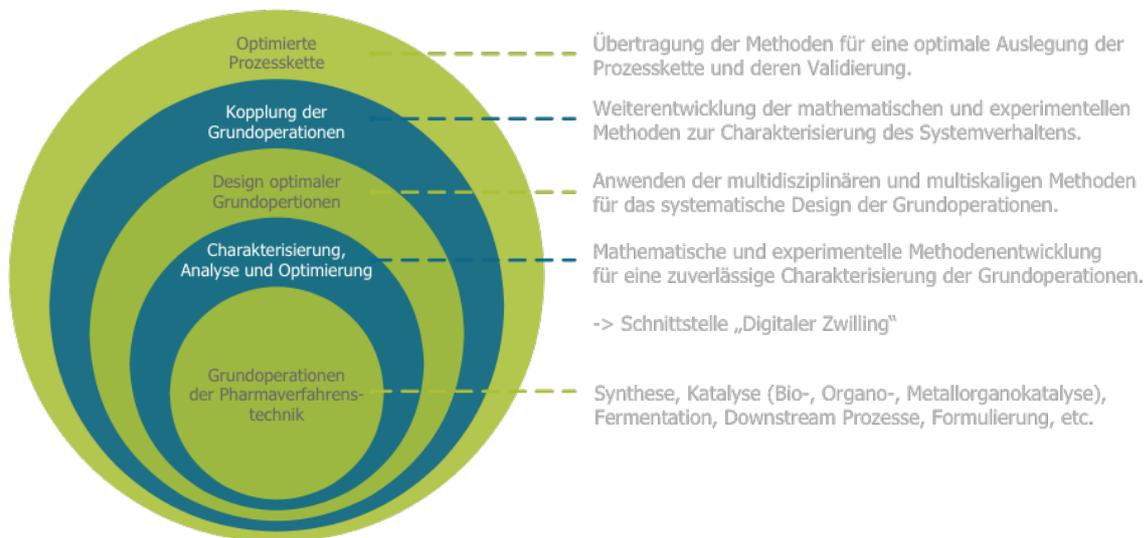


Abbildung 1

Thesen

Thesen zur Notwendigkeit der Modellierung in der pharmazeutischen Industrie:

- Mechanistische Modellierung ist wichtig für ein besseres Prozessverständnis, speziell von verketteten Prozessen. Dies kann zukünftig auch nicht durch rein datenbasierte Methoden ausgeglichen werden.
- Es existieren für einzelne Prozessschritte und Skalen erfolgreiche Modellierungsansätze. Die Komplexität der gesamten Prozesskette ist bisher allerdings nicht hinreichend abbildbar: Die Verbindung von Modellen von molekularen Fragestellungen bis hin zur Anlage führt zu einem Mehrwert. Die unterschiedlichen Skalen werden bislang allerdings überwiegend isoliert und wenig interdisziplinär betrachtet.

Thesen und Bedingungen für den Digitalen Zwilling:

- Durch den Digitalen Zwilling können Entwicklungs- und Produktionskosten deutlich gesenkt werden. Der Digitale Zwilling ist dabei sowohl im Bereich einzelner Prozesseinheiten als auch für die Entwicklung von Formulierungen erforderlich.
- Die Hybrid-Modellierung ist die Zukunft: Nur die Kombination von mechanistischen Modellen mit datengetriebenen Modellen oder Methoden der Künstlichen Intelligenz (KI-Modelle, Big Data-Modelle) führt zu einem effektiven und wirtschaftlich umsetzbaren Digitalen Zwilling.
- Die Kalibrierung, Validierung und Übertragung der Modelle ist ein wesentlicher Faktor und bei mechanistischen Modellen derzeit besser verstanden als bei den datengetriebenen Modellen. Daher ist die Anwendung von speziellen Methoden der Künstlichen Intelligenz erforderlich, um aus den wenig übertragbaren datengetriebenen Modellen wieder mechanistische Modelle abzuleiten, die flexibler auf geänderte oder neue Fragestellungen reagieren können.
- Methoden zur Kopplung der häufig nicht allumfassenden Modellierung mit den realen Bedingungen im laufenden Prozess ist wichtig für eine erfolgreiche Umsetzung des Digitalen Zwillings
- Die Modellierung (datengetriebene Methoden, KI, Digitaler Zwilling) hat auch Auswirkungen auf die Arbeitswelt: Dies führt zu notwendigen Anpassungen beginnend von der Ausbildung bis zur Veränderung des Arbeitslebens. Der Digitale Zwilling kann die Ausbildung von Studierenden und Mitarbeitern verbessern.

Thesen zur modellbasierten Entwicklung, Individualisierung und zum Lebenszyklus von Produkten:

- Modelle erlauben ein Lebenszyklus-Management pharmazeutischer Produkte gemäß ICH Q12.
- Modellierung ist essentiell für die Individualisierung, z.B. für die personalisierte Medizin.
- Modelle erleichtern die Flexibilisierung der Produktion. Dies gewinnt an Bedeutung, weil neue Produkte heute oft schneller eingeführt werden und einen kürzeren Lebenszyklus haben.