

# Quo vadis Kontiproduktion?

## Fieberhaft arbeiten Expertenteams der Pharmaunternehmen an der Kontiproduktion:

### Was schon klappt und wo es noch hakt?

– Steht die Branche mit der Kontiproduktion tatsächlich vor einem Paradigmenwechsel? Nun, langsam kommt die Pharmaproduktion in Sachen Konti in die Gänge. Seit der Erstzulassung des kontinuierlich hergestellten Medikaments Orkambi von Vertex im Jahr 2015, hat sich allerhand getan. Trotzdem ist es noch zu früh, von einem Durchbruch zu sprechen.

Anke Geipel-Kern\*

Öl, Gas, Chemieproduktion – sie alle nutzen die Kontiproduktion seit Jahrzehnten und ziehen die Produktivitätsschraube stetig fester an. Wem Rohstoffpreise und asiatische Konkurrenz im Nacken

sitzen, für den sind auch noch so kleine Ausbeute- und Effizienzverbesserungen überlebenswichtig. Im Vergleich dazu hatte die Pharmabranche lange ein Luxusproblem: Hohe Gewinne trotz vergleichsweise geringer Ausbeuten.

Die Pharmaindustrie hat sich daher lange geziert, kontinuierliche Produktionsverfahren einzusetzen: nicht ausgereift, regulatorische Hindernisse, fehlende Validierungsverfahren und, wie soll man ohne Einzelchargen die Nachverfolgbarkeit



In der Feststoffproduktion, wie hier bei der Tablettenherstellung, herrscht immer noch der klassische Chargenprozess vor.

Bild: L-Viewfinder

der Batche garantieren – das waren die Bedenken.

Doch allmählich wendet sich das Blatt. Der wirtschaftliche Druck, jenseits des Batchprozesses, kostengünstige Verfahren einzusetzen, wächst. Laut Branchenverband Pro Generika waren schon 2015 77 Prozent der eingesetzten Arzneimittel Nachahmerpräparate, die kostengünstiger angeboten werden können als Originalien – Tendenz steigend. Das drückt auf die Margen von Big Pharma, zumal auch Originalhersteller mittlerweile keine Mondpreise mehr aufrufen können.

Da sollte doch Conti wie gerufen kommen: „Unternehmen können Prozesse viel schneller und mit weniger Materialeinsatz entwickeln, was gerade im Frühstadium bei teuren APIs eine echte Kostensparnis bedeutet“, erklärt Andreas Gottschalk, Business Development Key Technologies bei Glatt.

Der Transfer zur Launch-Site werde durch die Möglichkeit des 1:1-Transfers schneller und effizienter, unterstreicht Dr. Martin Maus, Leiter Spätphasenentwicklung feste Arzneiformen bei Boehringer Ingelheim, einen der Vorteile, die der Konzern bereits in Ingelheim und Biberach mit Teilkontinuierlichen Anlagen nutzt. Anlagen werden durch die neuen Prozesse kleiner und kompakter, so spare man Produktionsmedien wie beispielsweise Luft und Tanks für Lösungen – die Ausbeute je Quadratmeter Produktionsfläche steige.

### Viele Hindernisse gibt es gar nicht mehr

Die Apparate und Systeme sind da, ob Trocken-, Feuchtgranulation oder Direktverpressung. Die Pharmamaschinenbauer – Gea und Glatt sowie Bohle und Bosch – stehen seit Jahren in den Startlöchern. Und spätestens seit die FDA im Jahr 2015 das Vertex-Präparat Orkambi, als erstes mit kontinuierlicher Feuchtgranulation hergestelltes Arzneimittel zugelassen hat, weiß die Branche, dass die FDA nicht als Buhmann taugt, sondern im Gegenteil die neue Technologie fördert. Angespornt durch solche Erfolgsmeldungen wagen sich nun immer mehr Pharmaunternehmen aus der Deckung. 2017 gab die FDA mit Ver-

zenio von Eli Lilly einem zweiten mittels kontinuierlicher Direktkompression produzierten Arzneimittel seinen Segen.

### Technologie ist Enabler, kein Selbstzweck

Bereits 2016, ein Jahr zuvor, erteilte die amerikanische Genehmigungsbehörde dem HIV-Medikaments Prezista die Zulassung. Hersteller Janssen Pharmaceutical war damit das erste Unternehmen, das ein Batch-Verfahren auf die kontinuierliche Direktverpressung umstellte. Man wolle innerhalb von acht Jahren 70 Prozent der volumenstärksten Produkte mit kontinuierlicher Fertigung herstellen, verkündete Mauricio Futran, Vice President, Advanced Technology, Janssen Manufacturing & Technical Operations, damals die strategische Entscheidung pro Kontiproduktion. Mittlerweile betreibt das Unternehmen zwei Produktionsstätten mit Kontianlagen, eine davon in Beerse in der Nähe von Antwerpen.

Seit geraumer Zeit ist man auch in Ingelheim an dem Thema dran, allerdings ohne das an die große Glocke zu hängen und mit einem deutlich pragmatischeren Ansatz. „Alle kontinuierlichen Prozesse werden bei Boehringer Ingelheim nicht aus dem Wunsch heraus betrieben, unbedingt kontinuierlich arbeiten zu wollen. Der kontinuierliche Prozess muss einen echten Vorteil für das Produkt bringen“, betont Maus. Aktuell habe man für die klassisch chemisch definierten Wirkstoffe in den Bereichen chemische Entwicklung, sowie in der pharmazeutischen Entwicklung Teilkontinuierliche Prozesse etabliert. Auch bei Glaxo Smithkline gibt es Pilotanlagen, hört man aus Expertenkreisen. Roche in Penzberg und Bayer Pharmaceuticals versuchen sich an kontinuierlichen Fermentations- und Downstreamprozessen. Ergebnisse präsentierten die Verantwortlichen 2019 auf dem Pharmakongress von Concept Heidelberg. Die bekannteste Anlage in Deutschland steht bei Pfizer in Freiburg und wurde 2017 mit großem Bahnhof eröffnet. Kernelement ist die selbst entwickelte Continuous Mixing Technology (CMT). 2018 setzte der Konzern mit der PCMM-



Bild: Gea

**Für seine neue Kontianlage in Beerse hat Janssen Pharmaceutical den Facility of the Year-Award der ISPE erhalten.**

Anlage (Portale, Continuous, Miniature, Modular) im Freiburger Werk noch eins drauf und vervollständigte die Wertschöpfungskette bis zur vollständigen Tablette. Die Entwicklung, an der Pfizer gemeinsam mit GSK GEA und G-CON arbeitet, soll in Package Units münden, die in einem transportierbaren Container aufgebaut werden und schnell überall auf der Welt fertige Anlagen ermöglichen sollen.

Und dann ist da auch noch die Meldung von L.B. Bohle aus dem Herbst des letzten Jahres, in welcher der Maschinenbauer erklärt: Nach elfmonatiger Projektzeit habe ein deutscher Generikahersteller Mitte Oktober 2020 den FAT des Obcon WG – einen kontinuierlichen Feuchtgranulierer und Trockner – mit einem Durchsatz von 25 Kilogramm pro Stunde erfolgreich abgenommen.

**Anke Geipel-Kern  
leitende Redakteurin**

anke.geipel-kern@vogel.de



## Nonstop vom Wirkstoff zur fertigen Arzneimittel

Richtig dicke Bretter bohrt das Expertenteam um Markus Krumme bei Novartis. Hier hat man erkannt, dass erst der kontinuierliche Fluss von der Wirkstoffherstellung in die pharmazeutische Fertigung echten Mehrwert bringt. Seit 2007 arbeitet das Team mit dem Massachusetts Institute of Technology an einem „End-to-End“ Prozess, das die API-Herstellung mit einbindet und zwar kontinuierlich, ohne die sonst üblichen Zwischenschritte in der das API zu einem Wirkstoffpulver getrocknet wird. Auf dem Novartis-Campus in Basel ist in den letzten Jahren im Gebäude 42 eine Kontifabrik entstanden, die von der Schweizer Genehmigungsbehörde Swissmedic im Sommer 2017 eine

Produktionslizenz erhielt. Seitdem wird hier das experimentelle Diabetesmedikament LIK006 hergestellt, das nun in einer klinischen Studie zum Einsatz kommt.

Einen ähnlichen Weg geht übrigens auch Astra Zeneca. Auch hier geht es darum, ohne Stopp von der API-Produktion zum fertigen Arzneimittel zu kommen.

### Was klappt bereits und was noch nicht?

Solche Erfolgsmeldungen kommunizieren die Unternehmen gerne, der Rest ist Schweigen. Über Rückschläge spricht man meist nur in kleinem Kreis. „Die Kontiproduktion ist immer noch keine etablierte Technologie. Die Unternehmen sammeln Erfahrungen und tasten sich langsam an die Verfahren her-

an“, erklärt Glatt-Experte Gottschalk. Seit der Achema 2015 hat sich auch der Anlagenbauer aus Binzen mit seinem Modcos-System in den Kontimarkt eingeschaltet. Glatt betrachtet den Einstieg in den Markt als gelungen. Marketingchef Axel Friese spricht von namhaften Pharmaunternehmen, bei denen die Modcos-Anlage mittlerweile läuft: Namen sind in der verschwiegenen Branche natürlich Geheimsache. Auch das chinesische Unternehmen, das im letzten Jahr eine Multifunktionsanlage für 10 bis 30 Kilogramm Durchsatz und drei Formulierungen gekauft hat, möchte nicht namentlich genannt werden. Nur so viel darf Glatt verraten. Es werden zwei Technologievarianten eingesetzt: die Nassgranulation und die Trockengranulation mit Direktverpressung.

DREI FRAGEN AN ANDREAS GOTTSCHALK BUSINESS DEVELOPMENT KEY TECHNOLOGIES, GLATT

## Momentan fehlt noch Vertrauen

### Herr Gottschalk, wo sehen Sie zum jetzigen Zeitpunkt die größten Vorteile beim Einsatz der Kontiproduktion?

**Andreas Gottschalk:** Sie sparen Zeit vor allen Dingen viel Zeit bei Prozessentwicklung und auch bei Produktumstellungen. Bei einer von uns realisierten Kontianlage, auf der zehn Produkte gefahren werden, erreichen wir in zwei Minuten Steady-State – also den Zustand, in dem die Prozesse im Gleichgewicht sind, und sie produzieren garantiert entsprechend den Qualitätsanforderungen. Das bedeutet nicht nur eine enorme Beschleunigung im Vergleich zum Batchprozess, sondern sie reduzieren auch Abfall, der sonst beim Anfahren entsteht. Bei hochpreisigen Produkten kommen hier schnell große Summen zusammen.

### Auch das Scale-up soll durch Konti schneller werden. Viele Hersteller setzen hier auf eine Verlängerung der Prozesslaufzeit. Welches Konzept favorisiert Glatt?

**Gottschalk:** Wir gehen einen anderen Weg und bieten wie früher beim Batch-Verfahren, ein geometrisches Scale-up an. Wir fangen klein an, dadurch spart man Material und später können wir auf den Produktionsmaßstab hoch skalieren. Bei Nass- und Trockengranulation sowie der Direktverpressung ist das geometrische Scale-up Stand der Technik und durch Studien untermauert.

### Wo sind die Anforderungen bei der Implementierung von PAT-Stellen?

**Gottschalk:** Die Integration in die übergeordnete Steuerung ist immer noch der größte Knackpunkt. Nicht nur die Prozesse selbst müssen integriert sein, das gleiche gilt auch für die Prozessanalysetechnik. Es müssen die richtigen PAT-Systeme implementiert werden: nicht zu wenig, aber auch nicht zu viel, sonst wird es sehr schnell sehr komplex. Bei jeder Messung muss sich der Betreiber drüber klar werden, welcher Nutzen ihm die Daten bringen. Platziert man PAT an Schlüsselpositionen des Prozesses, kann bei einer Abweichung Out-of-spec-Produkt aus dem Prozess ausgeschleust werden ohne, dass das gesamte Lot verworfen werden muss. Das Produkt vor und nach der Abweichung kann zum Endprodukt weiterverarbeitet werden.

### Eines der definierten Ziele der FDA ist die parametrische Freigabe, doch bisher gibt es noch kein validiertes Real Time-Release. Wo hakt es hier?

**Gottschalk:** Trotz PAT-Methoden im Prozess ist die etablierte Inprozess-Kontrolle als Basis der Freigabe momentan noch bei vielen Unternehmen Stand der Technik. Die Messtechnik für Real Time Release wäre da und ist auch verlässlich. Der begrenzte Faktor ist momentan das Vertrauen in die Daten. Hinzu kommt, die Unternehmen haben momentan noch genug offene Baustellen im Hinblick auf Integration, Reinigung und Prozessstabilität. Wenn diese gelöst sind, wird sicher auch die parametrische Freigabe in Angriff genommen.



Bild: Glatt



Im Oktober/November 2020 wurde erfolgreich der FAT mit Produkt absolviert, berichtet Gottschalk. „Die Anlage fliegt“, sagt er mit einigem Stolz. Das ist nicht selbstverständlich. Vor der Inbetriebnahme einer neuen Anlage und dem ersten Verkaufslot sind viele Hürden zu nehmen. Installationen von der Stange gibt es nicht. Jeder Wirkstoff ist einzigartig. Automatisierung, Messtechnik und das Zusammenspiel der Komponenten müssen wie bei der Orchesterprobe fein aufeinander abgestimmt werden. „Es dauert, bis die Prozesse stabil laufen“, sagt der Glatt-Experte. Von monatelangen Produktionskampagnen, denen dann eine Revisionswoche folgt, wie in der Öl- oder Grundstoffchemie üblich, können die Vorreiter in den Pharmaunternehmen nur träumen. „Oft wird drei oder vier Tage produziert und dann eine Woche gereinigt, um die Anlage für einen Produktwechsel vorzubereiten“, präzisiert Gottschalk.

### Der Chargenprozess lässt schön grüßen

Viel diskutiert war lange die Frage, wie man beim Kontiprozess die Nachverfolgbarkeit sicherstellt. Die Arzneimittelbehörden halten sich hier mit Vorgaben sehr bedeckt und



Bild: Glatt

überlassen es den Herstellern, sich für ihr Produkt, eine individuelle Chargengröße und -definition zu überlegen. Im Batch-Betrieb geschieht dies über Chargennummern. In der kontinuierlichen Herstellung gibt es keine abgeschlossenen Teilprozesse, sodass die Verweilzeit die einzige Möglichkeit ist, den Prozess nachzuvollziehen. Boehringer Ingelheim umgehe die Herausforderung eines vollkontinuierlichen Betriebs momentan durch die Verwendung des „Bin to bin“-Ansatzes, erklärt Maus. „Für die Produkte werden daher aktuell die geeignetsten Prozessabschnitte kontinuierlich durchgeführt, während die anderen im klassischen Batch-Betrieb prozessiert werden.“ Die Herstellungskonzepte reihen

sich daher in den bei Boehringer Ingelheim etablierten Chargenbezogenen Ablauf ein.

Das große Versprechen, das anfangs mit der neuen Technologie verbunden war, nämlich durch PAT-Einbindung zum Real Time Release zu kommen, wartet noch auf Erfüllung. „Momentan herrscht der klassische Freigabeprozess immer noch vor“, erklärt Gottschalk. Von der Routine, mit der die Betriebe Batchprozesse betreiben, ist man bei der Kontiproduktion also weit entfernt. Branchenkenner sind aber auf lange Sicht optimistisch. Die Akzeptanz steige und, wenn die „Early Adopters“ erst einmal gezeigt habe, dass die Prozesse laufen, werde die Zukunftstechnologie auch in der Breite ankommen.

Die Modcos s-Linie von Glatt hat einen Durchsatz von 4 bis 15 kg/h.

#### PROCESS-Tipp

- Im **Online-Artikel** auf [www.process.de](http://www.process.de) finden Sie viele weiterführende Links zu Videos, Whitepapers und Stellungnahmen der FDA.

**IMOSI**  
PHARMA • FOOD • PIPING

Anlagenbau aus Thüringen  
Ihr Spezialist für anspruchsvolle Pharmaanlagen

[www.imosi.de](http://www.imosi.de)