

«M+W Central Europe GmbH Schlieren ZH und Allschwil BL – Schweizer Niederlassungen eines global agierenden Ingenieurunternehmens und Gesamtanbieters in der Life Science Industrie»; SWISS PHARMA Sonderausgabe 2/2016 (in Zusammenarbeit mit M+W Central Europe GmbH Schweiz)

Industrie 4.0: Chancen, Herausforderungen und Grenzen

Future Pharma Fab

M. Eng. Ute Wittmann, Head of Section Qualification and Validation, M+W Central Europe GmbH, Allschwil BL; Dr. Stefan Kappeler, Senior Project Manager Compliance & Validation, M+W Central Europe GmbH, Allschwil BL

Mit Industrie 4.0 werden intelligente, vernetzte Systeme in die industrielle Produktion eingeführt. Kostengünstige, robuste Sensoren, effiziente Mikroprozessoren und leistungsfähige Protokolle zum Datenaustausch ermöglichen intelligente Anlageelemente. Diese können eigene Entscheidungen treffen, im Verbund kommunizieren, sowie Prozesse optimieren. Sie überwachen ihre eigene Funktionsfähigkeit und helfen die Ausschussquote zu reduzieren. Der Trend hat bereits deutliche Auswirkungen auf diverse industrielle Wertschöpfungsketten, in denen die M+W Gruppe aktiv ist, und das Potential, auch die pharmazeutische Produktion in den nächsten Jahren grundlegend neu zu gestalten.

Der hohe Automatisierungsgrad heutiger pharmazeutischer Anlagen basiert auf Prozessleitsystemen, die auf der Grundlage einer klar definierten Prozessführung die Signale der Instrumentierung verarbeiten, vorgegebene nächste Schritte einleiten und an kritischen Stellen durch lokale Steuer- und Regeleinheiten ergänzt werden. Diese Architektur ist validierbar gemäss den aktuellen GAMP® 5 Richtlinien

der ISPE und darauf basierende Computersystemvalidierungen sind von Behörden und Auftraggebern allgemein akzeptiert. Welche Chancen, Herausforderungen und Grenzen sind beim Einsatz von Industrie 4.0 in der pharmazeutischen Produktion zu erwarten?

Leistungsfähigere und robustere Sensoren, Mikroprozessoren und Kommunikationsprotokolle erlauben es zunehmend, die Prozesssteuerung in einzelne lernfähige Anlageteile, sogenannte cyber-physische Elemente, zu integrieren, die in Echtzeit miteinander kommunizieren können. Dadurch lassen sich Produktionsprozesse flexibler und ausfallsicherer gestalten.

Treiber dieser Entwicklung ist der digitale Umbruch von Gesellschaft und Wirtschaft. Radikal neue Konzepte, wie z. B. das Internet der Dinge, Informationsspeicherung in der Cloud, Grid Computing, virtuelle Realität und elektronische Währungen werden getestet und etabliert. Die Pharmaindustrie als stark regulierter Sektor wird die Erfahrungen anderer Branchen bei der Umsetzung tendenziell abwarten, sollte die neuen Möglichkeiten jedoch schon frühzeitig einschätzen und sich auf ihren Einsatz vorbereiten.

Wo kann die Industrie 4.0 in der pharmazeutischen Produktion Fuss fassen, um Fortschritte in Produktivität, Arbeitssicherheit und Produktqualität zu erreichen? Was bedeutet dies für die Unternehmen? Inwieweit müssen Richtlinien überarbeitet werden? Wir möchten im Folgenden wesentliche Elemente der Industrie 4.0 betrachten und im Hinblick auf mögliche Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie frühzeitig erste Massnahmen anregen.

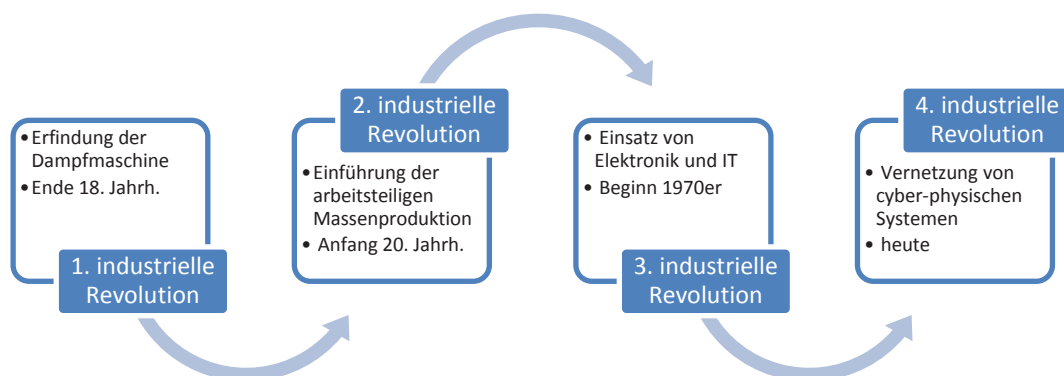


Abbildung 1: Geschichtlicher Hintergrund der industriellen Revolution

Cyber-physische Elemente CPE – Technologische Bausteine der Industrie 4.0

Bei cyber-physischen Elementen handelt es sich um kleinste computerisierte Einheiten, welche durch interne Sensoren, Prozessoren und Aktoren autonome Entscheidungen treffen, ausführen und über Netzwerke kommunizieren können, z. B. mit weiteren CPEs. Mittels standardisierten Protokollen kann diese Kommunikation auch standortübergreifend stattfinden und ermöglicht eine neue Dimension des Informationsaustauschs in Echtzeit. Bisher hierarchisch gesteuerte Produktionsprozesse wandeln sich auf diese Weise in dezentral durch Schwarmintelligenz gesteuerte Prozesse (siehe Abb. 3).

Dank CPEs und Echtzeitkommunikation kann die horizontale und vertikale Flexibilität der Produktionsprozesse gesteigert werden. Produktvarianten werden mit wesentlich geringerem Aufwand produziert. Rüstzeiten werden durch selbständig optimierte Prozesse minimiert, Prozesskonfigurationen werden selbsttätig erstellt und minimieren die Fehlerrate. Kerndaten aus Prozess und Logistik sind im System über den gesamten Lebenszyklus der Anlage verfügbar

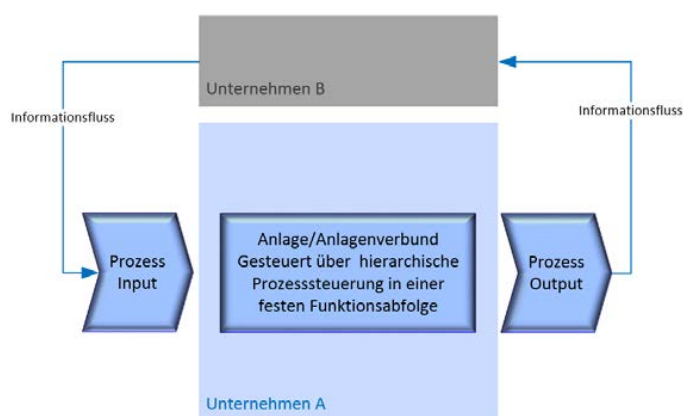


Abbildung 2: Informationskommunikation innerhalb von Unternehmen – aktueller Stand

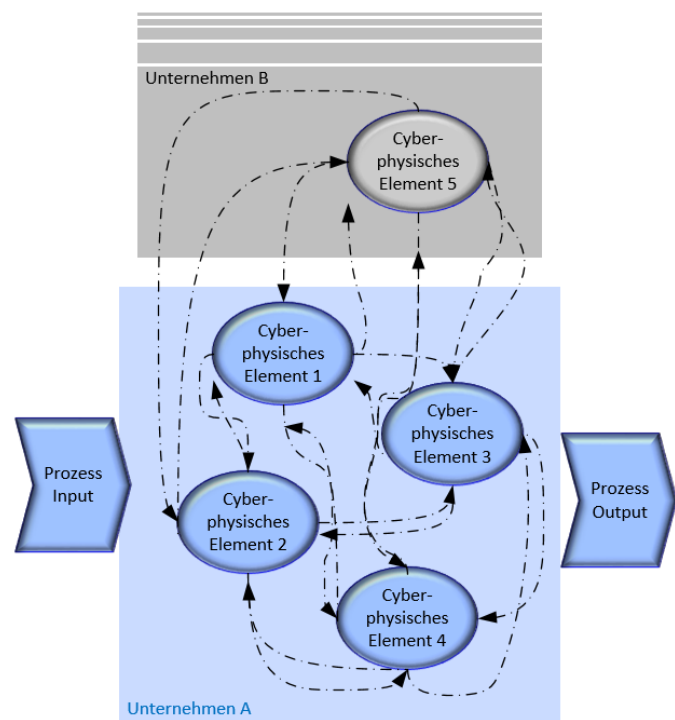


Abbildung 3: Informationskommunikation in der «Smart Factory»

und ermöglichen eine Optimierung hinsichtlich Zeit, Ressourcen, Kosten und Qualität. Ausserdem kann die Prozessoptimierung während der Entwicklung im Detail nachvollzogen und auf ähnliche Prozesse übertragen werden, wodurch Entwicklungszeiten verkürzt werden und die Nachvollziehbarkeit und Vergleichbarkeit erhöht wird.

Geräteseitig ist eine weitere Zunahme der Automatisierung und Robotertechnik zu erwarten. Ferner müssen elementare Prozessschritte sinnvoll standardisiert und modularisiert werden, um eine flexible und autonome Vernetzung aller Elemente zu ermöglichen.

Pharma 4.0

GMP-Produktionsanlagen verfügen bereits heute über einen hohen Grad an Modularität und Standardisierung. Mobile Produktionskesel und Filtrationseinheiten werden beispielsweise so ausgelegt und instrumentiert, dass sie für unterschiedliche Prozesse eingesetzt werden können. Gleichzeitig sind die Schnittstellen unterschiedlicher Versorgungs- oder Produktionsperipherien standardisiert.

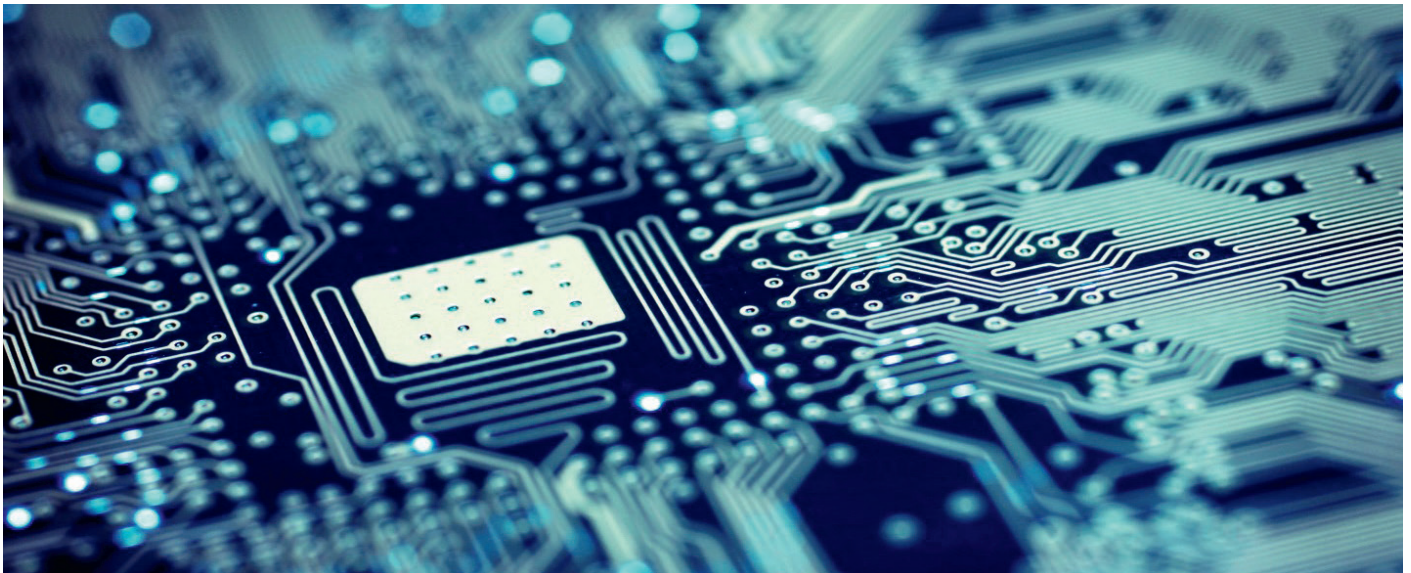
Grundlegend neu ist hingegen die Validierung von Prozessen, bei denen Arbeitsschritte eigenständig durch CPEs durchgeführt werden. Man kann sich vorstellen, dass z. B. eine Ventilgruppe ihre eigene Taktung mit Hilfe der Umgebungsdaten optimiert. In der GMP-Umgebung müsste ein solcher Vorgang jedoch analysiert und in einem CAPA-System erfasst werden können.

Ein zunehmender Trend sind mobile Applikationen, die Wartungs- und Instandhaltungsarbeiten in der Anlage unterstützen. Hier ist zu beobachten, dass solche Apps zunehmend mit Daten versorgt werden, die direkt aus dem System kommen. Die fortschreitende Standardisierung und Vernetzung der technischen Informationen zwischen Lieferanten, Planern und Betreibern ermöglicht es, dass Geräteinformationen des Lieferanten direkt in Engineering- und Wartungstools einfließen und der Betrieb eines Geräts direkt vom Lieferanten überprüft werden kann. Auf diese Weise können Auslegungs- und Betriebsfehler weiter reduziert werden.

Vorteile, Chancen und Risiken

Ein wesentlicher Aspekt der Industrie 4.0 ist die ständige und umfassende Verfügbarkeit der gewonnenen Daten. Während in einem aktuellen PAT-System die relevanten Mess- und Analysedaten zentral verarbeitet und zur Prozesssteuerung eingesetzt werden, kann in Zukunft die Informationsbeschaffung bis zu den einzelnen Anlagenteilen vertieft und über die gesamte Wertschöpfungskette vernetzt werden. Die grösste Herausforderung ist die sinnvolle Datenverarbeitung, -reduktion und -präsentation. Findet man hier umsetzbare Lösungen, bieten sich enorme Chancen bezüglich optimierter Prozessführung, korrigierender Eingriffen in den laufenden Prozess und Sicherstellung der kontinuierlichen Produktqualität. Weitere Chancen ergeben sich bei der Nachvollziehbarkeit des gesamten Produktionsprozesses und neuen Möglichkeiten, die Dokumentation manipulationssicher zu gestalten. Die Integration solcher Systeme in die Produkt- und Prozessentwicklung erlaubt ein vertieftes Prozessverständnis. Die gewonnenen Daten stehen später zur Etablierung und Dokumentation des Design Space (Parameterraum eines Prozesses) zur Verfügung.

In der Produktion führt der Trend zu vertikal desintegrierten Produktionsketten einerseits und ständig komplexeren Zwischenprodukten und Wirkstoffen andererseits zu Informationslücken bezüglich der Einsatzstoffe im nachgelagerten Produktionsprozess, da es nicht mehr möglich ist, alle relevanten Daten aus dem gesamten Produktionsprozess in die Freigabedokumentation aufzunehmen.



Diese Informationslücken müssen als Variablen in den nachfolgenden Prozessschritten berücksichtigt werden. Oftmals werden zusätzliche Analysen, z. B. beim Wareneingang, notwendig. Hier könnten standardisierte Herstellprotokolle, die alle relevanten Messdaten aufbereiten, in der Cloud abspeichern und so dem nachgelagerten Prozess übergeben, die Nachvollziehbarkeit des Gesamtprozesses verbessern und zur Prozessoptimierung nützlich sein. Denkbar wäre ein integriertes Herstellprotokoll inklusive der Daten aus Herstellung, Lagerung und Transport der Rohmaterialien und Zwischenprodukte.

Offensichtliche Chancen im Pharmabereich bieten CPEs in Produktionsumgebungen, bei denen Produkt- und Arbeitsschutz schwierig zu vereinbaren sind, z. B. bei der manuellen Verarbeitung von toxischen Chemikalien, hochpotenten Wirkstoffen oder sterilen Produkten. Hier könnten Aufgaben übernommen werden, die bisher für die Automatisierung zu komplex waren. Damit würden Mitarbeiter entlastet und Produktionsrisiken vermieden.

Neue Risikofaktoren sind, aufgrund ihrer Autonomie ähnlich wie beim menschlichen Mitarbeiter, unbemerkte Fehlmanipulationen der CPEs. Die ausreichende Qualifizierung und die Validierung sich selbst optimierender Abläufe werden die grösste Herausforderung in diesem Bereich sein. Schon frühzeitig sollten hier Technikfolgeabschätzungen stattfinden und Standards etabliert werden. Bereits in der Planungsphase einer Anlage müssen die Freiheitsgrade und die Schnittstellen der CPEs im Produktionsprozess eindeutig definiert werden.

Die Verfügbarkeit von günstiger Sensor- und Chiptechnologie bietet ausserdem Chancen zur Erhöhung der Produktesicherheit. Bereits heute werden Systeme eingesetzt, die das Haltbarkeitsdatum überprüfen und Verwechslungen bei der Verwendung vermeiden helfen, sowie die Echtheit des Produkts sicherstellen. In Zukunft werden sich hier weitere Möglichkeiten bezüglich der Verhinderung von Produktfälschungen, der Organisation von Chargenrückrufen, dem Management von Beanstandungen und der Durchführung von Langzeitstudien eröffnen.

Regulatorische Situation

Selbstlernende Software stellt mit Sicherheit eine neue GAMP-Kategorie dar. Ihre abschliessende Validierung wird auf klassische Weise, d.h. mittels Risikoanalysen, Blackbox-Tests usw. nicht mehr möglich sein. Ein alternativer Lösungsansatz für die Validierung intelligenter Systeme könnte eine Vorgehensweise analog zur Mitar-

Was ist eine Blockchain?

Unter Blockchain versteht man eine neue Art der dezentralen Transaktionsabwicklung und -dokumentation. Hierbei werden die Transaktionsdaten in kleinen Portionen (Blocks) gespeichert. Neue Transaktionen werden jeweils als neuer Block dokumentiert und an den alten Block angefügt. Der entstehende „Stapel“ wird als Blockchain verstanden. Die Manipulationssicherheit wird durch eine kryptographische Verknüpfung der Blocks basierend auf den gespeicherten Daten gewährleistet.

Abbildung 4: Erläuterung einer Block Chain

beiterschulung im GMP-Betrieb sein. Eine CPE Schulung könnte auf bereits vorhandenen Fähigkeiten aufbauen, neue Abläufe würden angelernt und wenn nötig geprüft. Rückmeldungen müssten protokolliert und klare Befugnisse und Grenzen für die CEPs definiert werden. Das intelligente System würde so als autonomes, nur beschränkt fassbares Element betrachtet, das anhand seiner Fähigkeiten für bestimmte Aufgaben trainiert werden kann und in klar definierten Grenzen Aufgaben übernehmen darf.

Die Dokumentation der Prozessschritte, die durch dezentrale, selbstlernende Systeme ausgeführt werden, muss ebenso exakt und manipulationssicher im elektronischen Herstellprotokoll erfolgen, wie jede andere. Im Mittelpunkt hierbei steht die Herausforderung einer sinnvollen Reduktion der enormen Datenmenge, die in einem Produktionsprozess aufgezeichnet wird. Im Vergleich zur herkömmlichen, elektronischen Dokumentation sind der Einfluss der dezentralen Organisation und die gegenseitige Beeinflussung der vernetzten Systeme eine weitere Herausforderung. Hier könnte die Blockchain-Technologie eine neue Möglichkeit der manipulationssicheren, dezentralen Aufzeichnung bieten. Ist eine solche Aufzeichnung über die gesamte Wertschöpfungskette möglich, kann dies die Chance einer durchgehenden Just-in-Time Produktion auch im pharmazeutischen Bereich sein. Analog zur Just-in-Time Produktion lassen sich anfallende Instandhaltungs- und Wartungsaktivitäten der CPEs aufgrund der höheren Flexibilität und der präziseren Rückmeldungen besser in die Produktionsabläufe einplanen.

Neben den Fragen, die die Industrie 4.0 allgemein betreffen, z. B. der vertragsrechtlichen Situation autonom agierender Systeme, Haftungs- und Datenschutzfragen, stellen sich im GMP-Bereich weitere Fragen bezüglich Anwendbarkeit der aktuellen Richtlinien und Empfehlungen. Hier sind Initiativen nötig, die die technologischen Neuerungen schon frühzeitig in Arbeitsgruppen aufgreifen, bewerten und Lösungsvorschläge erarbeiten.

Zu erwarten sind insbesondere Anpassungen in den Richtlinien zur Computersystem-Validierung mit der Einbindung von künstlicher Intelligenz und CPEs in Produktionsprozesse. Hier müssen bestehende Vorgaben angepasst und eventuell neue Vorgaben erstellt werden. Aus unserer Sicht wichtig ist die Definition normierter,

offener Standards und Protokolle, die Lock-in-Effekte vermeiden helfen und die Systeme für Betreiber und Auditoren transparent machen.

Ausblick – (R)Evolution 4.0?

Die Industrie 4.0 bietet Potential zur Prozessoptimierung und Risikominimierung in der pharmazeutischen Produktion. In weniger stark regulierten Bereichen wird die Umstellung auf vernetzte, durch CPE unterstützte Anlagen bis etwa 2025 erwartet. Jedoch wird sich die Smart Factory wahrscheinlich in ersten, kleinen Pilotprojekten bewähren müssen. Aus den gesammelten Erfahrungen sind standardisierte Kommunikationsschnittstellen zu entwickeln, welche die Etablierung autonomer und valider Produktionsprozesse erlauben. Die neuen Möglichkeiten müssen zuvor jedoch in den industriellen Standards und regulatorischen Richtlinien betrachtet werden. Von daher ist in Pharma 4.0 eher eine evolutive Anpassung als eine disruptive Veränderung der Rahmenbedingungen zu erwarten. Pharma 4.0 stellt auch eine Herausforderung für die Anlagenqualifizierung dar, insbesondere was die Definition der Systemgrenzen und die Funktionsqualifizierung im Bereich der Anlagenautomatisierung betrifft. Benötigt wird eine vereinheitlichte Vorgehensweise, die es erlaubt zu erkennen, ob ein System bereits Fähigkeiten verwendet die man als «intelligent» klassifizieren würde oder nicht.

Fazit, Zusammenfassung

Die neuen technologischen Möglichkeiten der Datenerfassung und -verarbeitung, die unter dem Stichwort Industrie 4.0 zusammengefasst werden, verändern die Logik der industriellen Produktion und werden zunehmend auch im Pharmabereich Einzug finden. Eine Schranke bieten in diesem Bereich regulatorische Standards und Richtlinien, die auf der Basis der Industrie 3.0 erstellt wurden und nun im Sinne weiterer Verbesserung der Produktionsprozesse überdacht werden müssen. Neben potentiellen Risiken einer schlechten Umsetzung bieten sich hier auch grosse Chancen bezüglich Prozessoptimierung und Qualitätssicherung.

Die M+W Gruppe arbeitet als internationaler Anlagenbauer für Semicon, Automotive, Batteries und Photovoltaik mit eigenen Spezialisten bereits intensiv an der Umsetzung der Industrie 4.0. Aufgrund der vorhandenen Erfahrung können entsprechende Konzepte rasch und erfolgreich im Pharmabereich eingeführt werden.

Die Autoren



Ute Wittmann
Head of Section Qualification and Validation

Studierte Pharmatechnik (Hochschule Sigmaringen, B.Sc.) und Wirtschaftsingenieurwesen (AKAD University Stuttgart, M.Eng.). Seit 2012 bei der M+W Central Europe GmbH angestellt. Erfahrungen mit Projekten unterschiedlichster Engineeringstufen in der pharmazeutischen und biopharmazeutischen Industrie. Leitet heute die Qualifizierungsgruppe der M+W Niederlassung in Allschwil.



Dr. Stefan Kappeler
Senior Project Manager Compliance & Validation

Studium der Biologie an der ETH Zürich. Promotion im Bereich Lebensmittelbiotechnologie. Diverse Tätigkeiten in der Pharma- und Lebensmittelindustrie, u.a. in F&E, Planung, Produktion und Qualität. Seit 2015 in der Schweizer Niederlassung der M+W Central Europe tätig als GMP Consultant.

Kontakt

M+W Central Europe GmbH
Niederlassung Schweiz
Gewerbstrasse 12
4123 Allschwil BL

Tel. +41 61 486 98 10
contact.ch@mwgroup.net
www.ce.mwgroup.net

M. Eng. Ute Wittmann
Tel. +41 61 486 98 29

Dr. Stefan Kappeler
Tel. +41 61 486 98 10

Referenzen

<http://www.industrie2025.ch/>
<http://www.plattform-i40.de>