



Die digitale Pharmaanlage von morgen

„Big Data wird für uns genauso wichtig wie Chemie oder Biologie“,
sagt Stefan Oschmann, CEO der Merck Group,
in einem Videointerview.⁽¹⁾

Eine derartige Aussage von einem der wichtigsten Pharmaunternehmen weltweit zeigt, welche Rolle die Digitalisierung in naher Zukunft im Life-Science-Bereich spielen wird. Im Rahmen der ISPE Pharma 4.0 vom 19. bis 21. November 2019 in Manchester wurde dieses Thema ausführlich diskutiert.

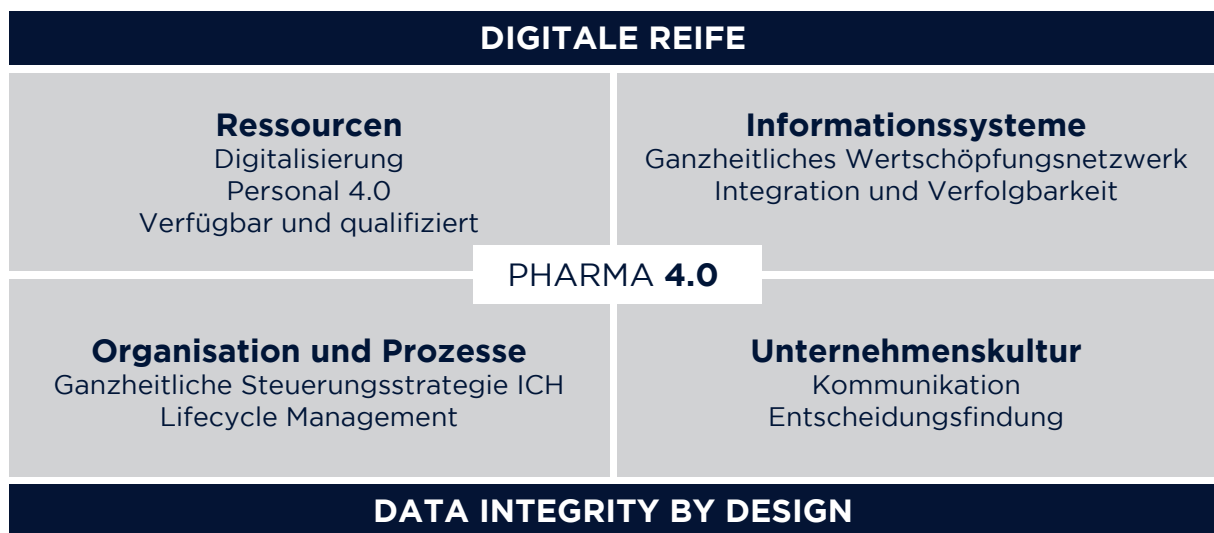


Abbildung 1: Betriebsmodell der ISPE Pharma 4.0 Special Interest Group (SIG).⁽²⁾

Die letzte Konferenz in Manchester war eine interessante Gelegenheit, sich mit dem von der ISPE⁽²⁾ entwickelten Rahmenwerk Pharma 4.0 auseinanderzusetzen. Dieses Betriebsmodell, das bei der Valorisierung des Personalbereichs beginnt, umfasst Informationssysteme, die Organisation und Prozesse sowie die Unternehmenskultur (wie in Abbildung 1 dargestellt).

Die verschiedenen Referenten gaben technische Einblicke und teilten Informationen über laufende Studien und reale Anwendungsfälle. Die vielen Vorträge hatten oft das Konzept der „Digitalen Fabrik“ zum Thema. Dabei wurde deutlich, dass es bis heute keine klare Definition dafür gibt, was eine digitale Fabrik überhaupt ist. Einige verbinden damit die Einführung des elektronischen Charginprotokolls, andere das Internet der Dinge (IoT) und wieder andere die Integration eines MES-Systems. Mehrmals wurde die Arbeit von BioPhorum im Zusammenhang mit einem sogenannten Digital Plant Maturity Model (DPMM)⁽³⁾ erwähnt, das ein interessantes Bild des aktuellen Stands der digitalen Systeme in der Pharmaproduktion zeichnet.

DIGITAL PLANT MATURITY MODEL (DPMM)

Mit eindeutigem Fokus auf die Life-Science-Branche beschreibt das DPMM die Reifephasen einer Life-Science-Produktionsanlage, angefangen bei der traditionellen „papierbasierten“ Fabrik bis hin zur vollständig automatisierten und integrierten „adaptiven“ Fertigungsstätte der Zukunft.

Anhand einer fünfstufigen Klassifizierung lässt sich dabei der digitale Reifegrad einer Anlage bewerten. Auf diese Weise können Schritte identifiziert werden, die zur verbesserten Vernetzung einer Fabrik notwendig sind.

Das DPMM-Diagramm in Abbildung 2 geht über die heutigen Möglichkeiten hinaus und stellt auch ein Szenario für eine zukünftige adaptive Anlage (Ebene 5) dar, die weit über das aktuelle Niveau der IT- und Fertigungstechnologie hinausgeht.

Um näher auf diesen Aspekt einzugehen, betrachten wir zunächst den Bereich der pharmazeutischen Fertigung.

Eine Anlage der Ebene 1 ist durch den umfangreichen Einsatz manueller Vorgänge auf verschiedenen Ebenen gekennzeichnet. So werden zum Beispiel alle Fertigungsaktivitäten nach papiergestützten Verfahren bearbeitet, während die Verarbeitungsparameter in den Anlagen und Maschinen manuell eingestellt werden. Daher gibt es keine HMI-Systeme mit Rezepturverwaltung oder integrierten Audit-Trail-Funktionen, obwohl der Anlagenbetrieb mithilfe von SPS und DCS-Systemen gesteuert werden könnte. Unter diesen Umständen kann die Erfüllung der gesetzlichen Anforderungen an die Datenintegrität oft sehr kompliziert sein.

In einer Anlage der Ebene 2 ermöglichen automatisierte Produktionssysteme die Integration von Benutzerverwaltung, Rezepturverwaltung sowie Audit-Trail und können Charginprotokolle generieren. Dennoch arbeitet jede Maschine weiter für sich. Es erfolgt keine Datenintegration zwischen dem Betrieb (OT) und höheren IT-Ebenen (z. B. MES, ERP) und auch keine horizontale Integration, etwa zwischen den Maschinen einer Linie. Der Bediener muss sich physisch zu den einzelnen Maschinen begeben und einloggen, um Rezepturen und Verarbeitungsparameter auszuwählen. Um den Betrieb dieser Linie überwachen zu können, muss der Bediener über gute Prozesskenntnisse verfügen. Die Betriebsverfahren und Charginprotokolle sind in der Regel papierbasiert. Betriebsdaten,

⁽²⁾ <https://ispe.org/initiatives/pharma-4.0>

⁽³⁾ <https://www.biophorum.com/how-does-your-digital-plant-maturity-compare>

EBENE 1 VORDIGITALE ANLAGE	EBENE 2 DIGITALE SILOS	EBENE 3 VERNETZTE ANLAGE	EBENE 4 VORAUSSCHAUENDE ANLAGE	EBENE 5 ADAPTIVE ANLAGE
Vor allem papierbasierte Prozesse.	„Inseln der Automatisierung“.	Vertikale Integration.	Unternehmensintegration: interne Integration der Anlage mit der Wertschöpfungskette.	Vollständige, durchgängige Integration der Wertschöpfungskette vom Lieferanten bis hin zum Patienten.
Überwiegend manuelle Verarbeitung.	Einige manuelle Prozesse.	ERP, LES, MES und die Automatisierungsebene sind vollständig integriert und unterstützen die digitalisierten Geschäftsprozesse.	Integration der Produktentwicklung und Fertigung (PLM).	Modulare, mobile und kollaborative Fertigungsumgebung.
Geringer Automatisierungsgrad.	Chargenberichte sind teilelektronisch oder „Paper on Glass“.	Vollständige elektronische Chargenberichte mit „Review-by-Exception“-Ansatz.	Erweiterte Fertigungstechnologien kommen erstmals zum Einsatz.	Erweiterte Produktionstechnologien kommen standardmäßig zum Einsatz.
Grundlegende SPS-Funktionen.	Lokales Chargen-Rezeptur-System interagiert mit SPSen.	Branchenstandards wie ISA 88 (Rezeptur) und ISA 95 (Werkstoff, Anlage und Personal) sind eingeführt und umgesetzt.	Durchgängige Supply-Chain-Transparenz mit begrenzter externer Zusammenarbeit (Lieferanten/CMOs).	Plug & Play in jedem Bereich: vom einzelnen Instrument über die Großserienfertigung bis hin zur CMO.
Anwendungen arbeiten isoliert ohne oder mit nur minimaler Interaktion.	Standortspezifische Systeme; begrenzte Integration zwischen funktionalen Silos.	Standard-Anwendungs-Plattform im gesamten Netzwerk der Anlage eingeführt.	Prozess für das „Enterprise Recipe Management“ (ERM) vorhanden.	Keine Systemausfälle (selbst bei Umrüstungen) und kontinuierliche Weiterentwicklung.
	Analysen auf Anforderung mit manuellem Aufwand: „Warum ist es passiert?“	Analysen sind teilautomatisiert: „Wo kann es noch passieren?“	Qualitätsprüfungen online/vor Ort mit Freigabe in Echtzeit.	Kontinuierliche, geschlossene Inline-Prozessprüfung und -kontrolle mit automatischer Qualitätsfreigabe in Echtzeit.
	Anlagen arbeiten unabhängig mit nur wenig Supply-Chain-Informationen in Echtzeit.	Inseln bei der Prozessanalyse in Echtzeit.	Proaktive Analysen in der gesamten Anlage und internen Wertschöpfungskette: „Was kann passieren und wann?“	Selbstregulierende, kontinuierlich adaptive „autonome“ Anlage, in deren Betrieb bei Ausnahmebedingungen von Experten aus der Ferne eingegriffen wird.
			Integrierte Prozessanalyse in Echtzeit.	Erweiterte Simulationen kommen in der gesamten Wertschöpfungskette zur Modellierung, Prüfung und Verbesserung der Fertigungs- und unterstützenden Geschäftsprozesse zum Einsatz.
			Einsatz von Simulationen für die Prozessmodellierung und für Verbesserungen.	Zuverlässige Informationen sind frei und sicher verfügbar.
				Umfassender Einsatz von adaptiven Analysen und selbstständigem/maschinellen Lernen in der gesamten Wertschöpfungskette.

Abbildung 2: Digital Plant Maturity Model (DPMM), Definition der Ebenen⁽³⁾

die für die Datenintegrität von Bedeutung sind, wie z.B. Audit-Trails oder Abweichungen von wichtigen GMP-Parametern, verbleiben auf Maschinenebene. Diese Konfiguration erschwert die zentrale Speicherung und Sicherung von GMP-Daten.

Auf Ebene 3 fließen die Daten reibungsloser, da die Maschinen in der Fertigungslinie von einem Linienmanagement-System verwaltet werden. Der Bediener kann von einer zentralen Arbeitsstation aus Rezepturen verwalten und an die verschiedenen Maschinen übermitteln, Vorgänge und Vorprüfungen ausführen, eine Produktionscharge starten und den Betrieb der Linie geführt überwachen. Das Linienmanagement-System erfasst die Produktionsdaten der Maschinen und sendet Abweichungen von wichtigen GMP-Parametern in Echtzeit an ein MES-System. Der Audit-Trail ist an einem Punkt gebündelt und kann an das elektronische Chargenprotokoll (EBR) der Anlage übermittelt werden. Die Phase der Chargenfreigabe wird durch die Funktion „Review By Exception“ (RBE) erleichtert.

Selbst isolierte Maschinen oder andere technische Dienstleistungen wie die Produktion von Wasser für Injektionszwecke (WFI) können mit Integrationsschicht-Automatisierungsplattformen integriert werden, die Steuersysteme direkt verbinden und wichtige GMP-Parameter erfassen, vorbereiten und Abweichungen verwalten können. Dafür werden alle diese Aspekte auf höheren IT-Ebenen integriert.

Ab Ebene 3 werden die Anforderungen an die Datenintegrität einfach und effektiv erfüllt. Auf Ebene 4 liegt der Fokus auf der Prozessoptimierung in Bezug auf Qualität, Effizienz und Nachhaltigkeit. Dank der umfangreichen Erfassung und Archivierung von Produktionsdaten können beispielsweise die Vorteile von maschinellem Lernen und Big Data genutzt werden, um Probleme bei der Qualität vorherzusagen, um mögliche Abweichungen zu verhindern.

Bis zu diesem Punkt handelt es sich um reale Anwendungen im Life-Science-Sektor. Mit der darauffolgenden Ebene 5 treten wir in die Welt der Zukunftsambitionen ein. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, erstreckt sich die Digitalisierung in der adaptiven Fabrik horizontal vom Lieferanten bis hin zum Patienten. Die neuen Maschinen lassen sich per „Plug & Play“ in die Anlagensysteme integrieren, und die Produktionsprozesse können sich bei Bedarf selbst regulieren. Tatsächlich aber ist es noch ein weiter Weg bis zur Ebene 5, und die heutigen Technologien sind noch nicht ausgereift.

AKTUELLER STAND DER PRODUKTIONSANLAGEN

Eine erste Analyse der Biotech-Branche zeigt, stellvertretend für den gesamten Life-Science-Sektor, dass viele Produktionsstätten noch auf Ebene 1 (vordigital), die meisten Anlagen jedoch auf Ebene 2 (digitale Silos) angesiedelt sind. Einige dieser Fabriken nähern sich Ebene 3 (vernetzte

(3) <https://www.biophorum.com/how-does-your-digital-plant-maturity-compare>

Anlage) oder haben diese bereits erreicht. Nur einige wenige hoch entwickelte Werke befinden sich auf Ebene 4 (vorausschauende Anlage). Unterdessen bleibt Ebene 5 (adaptive Anlage) eine Vision für die biopharmazeutische Industrie, die mit der heutigen Technologie noch nicht realisierbar ist.

Diese Einschätzung wurde auch durch eine im Rahmen der Konferenz in Manchester vorgestellte Umfrage des Beratungsunternehmens NNIT bestätigt. Die Umfrage zeigt, dass MES-Systeme im Life-Science-Bereich nicht sehr weit verbreitet sind. So haben beispielsweise nur 21 Prozent der Befragten, die in der API-Entwicklung (Active Pharmaceutical Ingredient) arbeiten, ein MES implementiert. Nur 36 Prozent der Verpackungsbereiche in der Sekundärherstellung haben ein MES-System integriert. Die Mehrheit der Befragten denkt über einen modularen und skalierbaren Ansatz für die MES-Funktionalität nach, da das IoT in ihren Unternehmen immer weiter verbreitet ist.⁽⁴⁾

Für die Mehrheit der Produktionsstätten ist Ebene 3 ein Ziel, das erreicht werden sollte. Für die Produktion bedeutet das: Es müssen HW/SW-Technologien und -Lösungen implementiert werden, die bereits seit einiger Zeit verfügbar und konsolidiert sind.

DER WEG ZU EINER STÄRKER VERNETZTEN ANLAGE

Welche Lösungen könnten sofort implementiert werden, um den Reifegrad einer pharmazeutischen Anlage zu erhöhen, ohne die bestehenden Anlagen zu ersetzen? Der Einfachheit halber nachfolgend ein paar Beispiele aus dem Fertigungssektor.

Angenommen, wir befinden uns auf Ebene 1. Unsere Produktionsanlagen sind zuverlässig und leistungsfähig. Sie stellen einen hohen wirtschaftlichen Wert dar, verfügen jedoch nicht über die wesentlichen Funktionen zur Einhaltung der Vorschriften zur Datenintegrität. Die Einführung einer Benutzeroberfläche, mit der Zugangskontrolle, Zeitsynchronisation, Audit-Trail, Rezepturverwaltung, Datenerfassung wichtiger GMP-Parameter und vertikale Datenintegration mit höheren IT-Ebenen implementiert werden, ist eine hervorragende Maßnahme für mehr Datenintegrität, um frühere Investitionen zu schützen und die nächsten Schritte der Digitalisierung vorzubereiten.

Ein Unternehmen auf Ebene 2 verfügt bereits über eine gewisse Konformität hinsichtlich der Datenintegrität, obwohl die Maschinen noch isoliert betrieben werden (digitale Silos). Die Einführung eines Linienmanagement- oder Line Execution System (LES) kann die Einrichtung neuer Chargen vereinfachen (Reinigungs- und Umrüstverfahren über ein digitales Gerät und Rezeptverwaltung in der gesamten Linie). Das LES bietet dem Bediener einen zentralen Kontrollpunkt für die Linie und generiert einen einheitlichen Audit-Trail, erfasst und archiviert wichtige GMP-Parameter und erkennt Abweichungen sofort. Dadurch kann

der elektronische Linienbericht vertikal in die Arbeitsabläufe des Unternehmens integriert werden.

Für alle Systeme, die nicht Teil einer Linie der Ebene 2 sind, lässt sich eine vertikale Datenintegrationsschicht implementieren, die auch als „Automation Integration Plattform“ bezeichnet wird. Dank ihres hohen Vernetzungsgrades erhält diese Plattform den bidirektionalen Datenaustausch zwischen den verschiedenen Geräten aufrecht. Außerdem erfasst und speichert die Plattform wichtige GMP-Parameter, ermöglicht eine zentralisierte Steuerung von GMP-Abweichungen und verwaltet und übermittelt Einstellungsgruppen (Rezepturen) an die Anlagen. Darüber hinaus kann sie Daten erfassen, die von den Bedienern über mobile Geräte (Paper on Glass) eingegeben werden. Dank ihrer Archivierungsfunktion speichert die Plattform sämtliche für die Erstellung eines Chargenprotokolls erforderlichen Informationen.

Auf diese Weise lässt sich durch eine Infrastruktur zur vertikalen Datenintegration unter Verwendung standardisierter, modularer und skalierbarer Softwarelösungen die Ebene 3 der Fertigung erreichen. Wir haben mit zenon eine Softwareplattform entwickelt, die konform zu GAMP5 CAT.4 konfigurierbar ist, und so die Weichen für unsere weitere Reise in Richtung Ebene 4 gestellt.

Möchten Sie herausfinden, wie Sie Ebene 4 der digitalen Anlage erreichen können? Oder möchten Sie mehr über die oben genannten Lösungen erfahren? Dann nehmen Sie Kontakt zu uns auf, und lesen Sie auch die nächsten Ausgaben von Information Unlimited.



GIUSEPPE MENIN
Industry Manager Pharmaceutical

Giuseppe Menin begann seinen Werdegang im mechatronischen Maschinenbau als Automatisierungstechniker und Softwareentwickler. Als Projektleiter koordinierte er F&E-Projekte zur Automatisierung und Überwachung von Fertigungslinien. Im Jahr 2004 kam er zu COPA-DATA und ist derzeit am Hauptsitz des Unternehmens als Industry Manager Pharmaceutical tätig. Als Mitglied der ISPE Pharma 4.0 Special Interest Group und der Arbeitsgruppe Connected Machines innerhalb von GAMP Italy steht er in regelmäßigem Kontakt mit Fachleuten aus der Life-Science-Branche.