

1 Einleitung

1.1 Prozessanalytische Technologie in der pharmazeutischen Industrie

Die Good Manufacturing Practices (GMP) beschreiben bewährte Vorgehensweisen in der Produktion und sind als empirische Standards in der pharmazeutischen Industrie etabliert. Dagegen wird in anderen Industriebereichen schon lange die Prozessanalytische Technologie (PAT) eingesetzt, wobei sie sich vor allem in der Chemie-, Erdöl-, Papier- [1,2] und in der Lebensmittelindustrie [3,4] etabliert hat. Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) erkannte die Notwendigkeit, die Effizienz in der Pharmaproduktion durch Einsatz von in anderen Industrien bewährten Technologien zu erhöhen und zugleich weiterhin die Qualität der produzierten Pharmazeutika sicherzustellen. Daraufhin veröffentlichte die FDA im Jahre 2004 die Guidance for Industry PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance [5]. Dadurch soll die Bereitschaft der Industrie gefördert werden, neue und innovative Methoden der Kontrolle und Überwachung in der pharmazeutischen Entwicklung und in der Qualitätssicherung mit einzubringen und zur Sicherung der Qualität nutzbringend anzuwenden. Die international anerkannte offizielle Definition des Begriffs „Prozessanalytische Technologie (PAT)“ lautet [5]:

"PAT is considered to be a system for designing, analyzing and controlling manufacturing through timely measurements (i.e., during processing) of critical quality and performance attributes of raw and in-process materials and processes, with the goal of ensuring final product quality. It is important to note that the term *analytical* in PAT is viewed broadly to include chemical, physical, microbiological, mathematical, and risk analysis conducted in an integrated manner. The goal of PAT is to enhance understanding and control the manufacturing process: *Quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design.*"

PAT beinhaltet somit eine Ansammlung von Methoden, um Prozesse zu analysieren, zu verstehen und zu regeln, mit dem Ziel, die Qualität eines Arzneimittels zu gewährleisten bzw. zu verbessern. Ziel des Einsatzes von PAT ist letztendlich die Real-Time-Release (RTR), also die Chargenfreigabe im Sinne einer parametrischen Freigabe auf Basis der im laufenden Prozess erhobenen Daten, anstelle der separaten analytischen Freigabeprüfung am Fertigprodukt [5].

Ein Überblick über die Anwendung von PAT in der pharmazeutischen Industrie ist in der Literatur [6-8] aufgeführt. Hier kommt PAT beginnend mit der Kontrolle der

Wirkstoffsynthese und der Identifikation von Rohstoffen vor der Einwaage bis zur Wirkstoffgehaltsbestimmung bei der fertigen Formulierung zum Einsatz. In Tabelle 1-1 sind Beispiele von PAT-Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie aufgeführt.

Tabelle 1-1: PAT–Anwendungen in der pharmazeutischen Industrie

Grundoperation	Einsatz von PAT	Literatur
➤ Wirkstoffsynthese	➤ Prozessüberwachung, Messung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante	➤ [9]
➤ Kristallisierung	➤ Kontrolle der Kristallisation, Analyse der polymorphen Zusammensetzung, Beobachtung von Veränderungen der polymorphen Zusammensetzung und anschließender Quantifizierung	➤ [10-13]
➤ Mahlprozesse	➤ Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen	➤ [14]
➤ Mischprozesse	➤ Prozessüberwachung und Endpunktbestimmung	➤ [15-20]
➤ Granulierung	➤ Prozessüberwachung und Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen	➤ [21-27]
➤ Trocknung	➤ Prozessüberwachung, Endpunktbestimmung, Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen	➤ [28-32]
➤ Tablettierung	➤ Quantifizierung Wirkstoffgehalt, Beobachtung von prozessinduzierten polymorphen Umwandlungen und anschließender Quantifizierung, Bestimmung der Tablettenhärte	➤ [6,33-38]
➤ Überziehen	➤ Prozessüberwachung, Filmdickenbestimmung, Bestimmung der Überzugsgleichmäßigkeit und der Auftragsmenge	➤ [39-51]
➤ Verpacken	➤ Identitätsprüfung	➤ [52]
➤ Haltbarkeit	➤ Stabilitätsüberwachung, Analyse von Abbauprodukten	➤ [53]

Für die Prozesskontrolle haben sich in der Prozessanalytischen Technologie vor allem die spektroskopischen Analysemethoden in Verbindung mit der multivariaten Datenanalyse etabliert. Vor allem die Nahinfrarotspektroskopie [17-20,25-28,45,46,54,55] findet breite Anwendung in der Prozessanalytischen Technologie und wird oft als Synonym für PAT verwendet. Aber inzwischen entwickelt sich die Ramanspektroskopie zur gleichwertigen

Alternative [7,9,15,16,21,29,37,39-42,48,51,53,56-69]. Weiterhin werden auch neue Technologien wie Terahertzspektroskopie [49,50,70-72] und Mikrowellensensoren [32] als PAT-Werkzeuge eingesetzt.

1.2 Instrumente der Prozessanalytischen Technologie

1.2.1 Einleitung

Für die Einführung von PAT in der Prozessentwicklung und Produktion ist neben der Anwendung der notwendigen Methoden bzw. Werkzeuge der Prozessanalytischen Technologie vor allem auch die konsequente Umsetzung des Konzepts bei den Mitarbeitern notwendig. Im Folgenden soll eine Übersicht über die in der Prozessanalytischen Technologie zum Einsatz kommenden Werkzeuge gegeben werden [6,73].

1.2.2 Risikoanalyse

Der erste Schritt für die Anwendung von PAT ist eine Risikobetrachtung mit dem Ziel, eine qualitative Bewertung des Einflusses einzelner Prozessschritte und der dortigen Einflussgrößen auf die Produkteigenschaften bzw. Endproduktqualität zu erhalten. Als Beispiele sind hier die Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA) und Ishikawa-Diagramme zu erwähnen.

1.2.3 Statistische Versuchsplanung

Mit der Hilfe der statistischen Versuchsplanung (Design of Experiments, DOE) wird die Beziehung zwischen Änderungen der Prozessparameter und den kritischen Produkteigenschaften quantitativ erfasst. Dabei werden Versuche durchgeführt, bei denen die durch Risikoanalyse ermittelten Haupteinflussfaktoren um einen hypothetisch optimalen Betriebspunkt systematisch variiert werden. Darauf basierend wird ein mathematisches Modell erstellt, mit dem der hypothetische Betriebspunkt verbessert wird, und die Wirkung der Haupteinflussfaktoren und ihre Wechselwirkung quantitativ beschrieben werden.

1.2.4 Prozessführung

Traditionell setzt der Qualitäts-Regelkreis beim Produkt an, dessen Qualität geprüft und das Ergebnis dann verwendet wird, die Produktion zu optimieren. Es erfolgt somit eine Optimierung der Produktion von Ansatz zu Ansatz. PAT stellt den Prozess in den Fokus mit dem Ziel, eine Optimierung noch während der laufenden Produktion zu erreichen. Dies erfordert den Einsatz von produktionsbegleitenden Messungen (in- und online Messungen, vgl. 1.2.5), wodurch kritische Prozessparameter und Qualitätsindikatoren (Key Performance

Indicators, KPIs) während der Produktion erfasst werden. Dabei entsprechen die KPIs den durch die Risikoanalyse und DOE ermittelten Haupteinflussfaktoren. Anhand dieser KPIs wird der Prozess durch inline Messungen verfolgt und zur Prozessführung genutzt, um bei auftretenden Störungen in den Prozess eingreifen zu können, damit das Endprodukt immer im zulässigen Bereich liegt (automatisierte Prozessführung).

1.2.5 In-/Online Messtechnik

Für eine automatisierte Prozessführung eignet sich nicht die klassische Laboranalytik (offline) und in den meisten Fällen auch nicht die atline Messung aufgrund der nicht ausreichenden Messgeschwindigkeit. Um eine Optimierung während der laufenden Produktion zu erreichen (vgl. 1.2.4), müssen die KPIs in-/online erfasst werden, weshalb die in-/online Messtechnik ein wichtiges Element in der Prozessanalytischen Technologie darstellt. Bei den KPIs handelt es sich oft um stoffspezifische Parameter wie Konzentrationen in gasförmigen, flüssigen oder festen Systemen. Daher wird bezüglich der Messtechnik sowohl Schnelligkeit als auch Genauigkeit über den zu betrachtenden Konzentrationsbereich gefordert, wobei sich in den letzten Jahren die Spektroskopie für in-/online Anwendungen etabliert hat. Bei der Charakterisierung von Feststoffen hat sich vor allem die NIR-Spektroskopie als quantitative in-/online Methode hervorgehoben (vgl. 1.1).

1.2.6 Multivariate Datenanalyse

Die zu überwachenden und steuernden KPIs sind oft nicht direkt messbar. Dabei handelt es sich um Kombinationen mehrerer Messgrößen, wodurch das zu betrachtende Problem multivariat ist. In diesem Zusammenhang kommen multivariate statistische Methoden wie die Partial Least Squares (PLS) zum Einsatz (vgl. 1.3.3), womit entweder im Rahmen der statistischen Versuchsplanung aus den experimentellen Daten Modelle abgeleitet oder aus Produktionsdaten Haupteinflussgrößen identifiziert und moduliert werden. Die multivariate Datenanalyse (MVDA) spielt zusammen mit der automatisierten Prozessführung und der in-/online Messtechnik eine wichtige Rolle in der Prozessanalytischen Technologie. Die MVDA filtert aus den Unmengen an Prozessdaten die KPIs heraus, die zur Prozessführung eingesetzt werden können.

1.2.7 Statistische Prozesskontrolle

Bei der statistischen Prozesskontrolle (Statistical Process Control, SPC) werden die für den Prozess relevanten Haupteinflussfaktoren überwacht, und im Falle von statistisch signifikanten Prozessveränderungen kommt es zur Alarmierung. Die FDA-Initiative PAT

fordert die Prozessparameter (KPIs) zu überwachen, die einen identifizierten und quantifizierbaren Einfluss auf die Produktqualität haben. Dadurch liefert die statistische Prozesskontrolle einen leicht interpretierbaren Alarm, auf den mit vorhandenem Prozesswissen reagiert werden kann.

Durch konsequente Messung, Steuerung und Überwachung der relevanten Prozessparameter (KPIs) kann die Produktqualität im Prozess sichergestellt werden, womit dem Vorsatz der FDA „*Quality cannot be tested into products; it should be built-in or should be by design*“ entsprochen wird [5,74].

1.3 Multivariate Datenanalyse

1.3.1 Einleitung

Die multivariate Datenanalyse (MVDA) ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Analyse von großen Datenmengen und erarbeitet aus einer großen Zahl von Messwerten die für die gegebene Fragestellung relevanten Informationen heraus. Ziel der MVDA ist eine Datenreduktion, die durch Zusammenfassen von Variablen mit gleicher Information zu sogenannten Hauptkomponenten erfolgt. Dadurch wird jedes Objekt nur mit wenigen Hauptkomponenten beschrieben statt durch viele einzelne Variablen [75-77]. Durch das Finden der Hauptkomponenten trennt die MVDA die Variablen mit Informationsgehalt von denen ohne Informationsgehalt (Rauschen). Anschließend kann ein Modell erstellt werden, das abhängig von der Aufgabenstellung zur Klassifizierung (Hauptkomponentenanalyse, engl. Principle Component Analysis (PCA)) oder Regression (Projektion auf latente Strukturen, engl. Partial Least Squares Regression (PLS)) angewendet werden kann. Die erstellten Modelle der multivariaten Datenanalyse können zur qualitativen oder quantitativen Bestimmung unbekannter Proben verwendet werden, wobei man entweder die Klassenzugehörigkeit (PCA) oder Werte für die Zielgrößen (PLS) erhält.

Für die vorliegende Arbeit ist der Einsatz der MVDA notwendig, um mit Hilfe der Ramanspektroskopie den Coatingprozess anhand von inline Messungen zu verfolgen. Im Gegensatz zu der univariaten Regression werden bei der MVDA geeignete spektrale Bereiche zur Modellerstellung herangezogen (vgl. Kapitel 3.4). Dadurch gewinnt man mehr Informationen aus den erhaltenen Messdaten, die mit dem Coatingverlauf in Zusammenhang gebracht werden können. Weiterhin werden unter Verwendung der MVDA zur Modellerstellung die Methoden weniger empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen (vgl. Kapitel 3.4.3.5 und Kapitel 3.5), wodurch man ein robusteres Modell erhält.