

**Projektarbeit
Weiterbildung im Gebiet
Pharmazeutische Technologie**

Statistische Versuchsplanung

**Einführung von „Design of Experiments“ im Rahmen ei-
nes Prozess Transfers im Bereich Filmcoating**

Ennigerloh, den 01 März 2016

Hülya Önal

Betreuung:

Fachapothekerin für Pharmazeutische Technologie

Anke Spreen

Rottendorf Pharma GmbH

Ostenfelder Str. 51-61

D-59320 Ennigerloh

Tel.: +49 (0) 2524 268 0

Fax: +49 (0) 2524 268 100

E-Mail: info@rottendorf.com

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungen	II
1 Einleitung	1
2 Transferprojekt.....	2
3 Methodisches Vorgehen	3
3.1 Durchführung der GAP Analyse	3
3.2 Messsystem Analyse	3
3.3 Durchführung der Risikoanalyse.....	3
3.4 Design of Experiments	5
3.5 Kontrollplan	12
4 Fazit	13
5 Ausblick.....	14
6 Literaturverzeichnis	III
Erklärung	IV

Abkürzungen

Abkürzung	Bezeichnung
DoE	Design of Experiments
CQA	Critical Quality Attributes
CPP	Critical Process Parameter
SOP	Standard Operating Procedure
FMEA	Failure Mode Effect Analysis
A	Auftretenswahrscheinlichkeit des Fehlers
F	Fehlerschwere
E	Entdeckungswahrscheinlichkeit
RPN	Risk Priority Number
OFAT	One Faktor at a Time

1 Einleitung

Rottendorf Pharma GmbH ist ein unabhängiger Lohnhersteller für die Entwicklung, Herstellung und Verpackung von festen Arzneiformen. Alle Dienstleistungsprozesse unterliegen der Unternehmensphilosophie des *Total Process Ownership*, d.h. sich in den Auftraggeber versetzen, den Gesamtprozess verstehen, die Ziele und Erwartungen des Kunden zu eigenen Zielen machen und proaktiv Lösungen anbieten. In der Funktion als Product Transfer Managerin bin ich im Bereich Product Performance- Product Transfer tätig und betreue den Transfer eines Produktes von einer alternativen Herstellstätte zur Rottendorf Pharma GmbH.

Bei der Implementierung eines Produktes für die Routinefertigung - unabhängig ob Verpackung oder Bulkproduktion - durchläuft jedes Produkt einen Transferprozess. Das Ziel des Transfers ist die Gewährleistung eines effizienten und robusten Herstellungs- und Verpackungsprozesses, der ein spezifikationskonformes Produkt liefert. Dieser Herstellungs- und Verpackungsprozess ist die Voraussetzung für die erfolgreiche Prozessvalidierung und nachfolgende kommerzielle Fertigung. Um einen robusten Herstellungs- und Verpackungsprozess vor der Validierung zu garantieren, müssen die produktspezifischen Qualitätsmerkmale (Critical Quality Attributes - CQA) sowie die kritischen Prozessparameter (Critical Process Parameter -CPP) und die optimalen Einstellungen dieser Parameter während der Fertigung bekannt sein.

Bei Rottendorf Pharma GmbH erfolgt die Prüfung der kritischen Prozessparameter für den Bereich der Komprimatfertigung durch eindeutig definierte statistische Versuchsabläufe. Der Versuchsaufbau entspricht den Vorgaben von Design of Experiments= DoE.

Im Rahmen meiner Projektarbeit steht die Implementierung von Design of Experiments zur Findung der kritischen Prozessparameter während der Transferphase im Bereich **Filmcoating** im Fokus.

2 Transferprojekt

Der Kunde XY hat die Rottendorf Pharma GmbH mit dem Transfer und der Herstellung des magensaftresistenten Granulates ABC (Chargengröße 220,0 kg) beauftragt.

Die Herstellung umfasst die magensaftresistente Befilmung des Rohgranulates - durch den Kunden beigestellt.

Die Transferstrategie - wie mit dem Kunden XY vereinbart - umfasst:

- Die Durchführung von DoE Versuchen, um die optimalen Einstellung der Prozessparameter vor der Validierung zu definieren
- Die Produktion einer Scale-up-Charge, um die definierten Prozessparameter im Full Scale Maßstab zu evaluieren¹
- Die Produktion von drei Validierungschargen¹

Die physikalische Siebanalyse (Prüfung der Korngrößenverteilung) mittels Siebturm Fritsch Laboratory Sieve Shaker sowie analytische magensaftresistente Testung sind freigaberelevante, produktspezifische Qualitätsmerkmale (Critical Quality Attributes- CQA).

Die Kundenspezifikationen für die Magensaftresistenz und Korngrößenverteilung werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt.

Prüfung	Akzeptanzkriterium	Maßeinheit
Magensaftresistenz (4h) n=6 Maximum	Max. 10	%
Magensaftresistenz (4h) n=6 Mittelwert	Max. 10	%

Tabelle 1: Kundenspezifikation Magensaftresistenz

Die Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen wird nach Ph. Eur. 2.9.3 Apparatur 2 (Blattrührer-Apparatur) durchgeführt. Die Auswertung erfolgt mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC).

Prüfung	Akzeptanzkriterium	Maßeinheit
Siebanalyse Anteil < 500 µm	Max. 10	%
Siebanalyse Anteil > 1250 µm	Max. 10	%

Tabelle 2: Kundenspezifikation Korngrößenverteilung

Die Partikelgröße wird mittels Siebturm (Fritsch Laboratory Sieve Shaker) nach Ph. Eur. 2.9.12 untersucht.

¹ nicht Bestandteil dieser Projektarbeit

3 Methodisches Vorgehen

Die Einführung von Design of Experiments im Rahmen eines Transfers im Bereich Filmcoating wird am Beispiel des oben genannten Transferprojektes bearbeitet. Dabei ist eine standardisierte Vorgehensweise - als Qualitätsmerkmal für die Implementierung eines optimalen Herstellprozesses – wie folgt erarbeitet worden:

3.1 Durchführung der GAP Analyse

Die GAP Analyse ist eine Gegenüberstellung des Herstellungs- und Verpackungsprozesses und der Wirkstoff-Hilfsstoff-Qualitäten auf der Grundlage übermittelter Unterlagen des Auftraggebers, der vorangegangenen Produktionsstätte und den Möglichkeiten des Auftragnehmers. Unterschiede zu den Zulassungsdokumenten des Auftraggebers, falls vorhanden, werden hervorgehoben und regulatorische Empfehlungen ausgesprochen. Hierbei ist das Ziel der GAP Analyse, den Herstellungs- und Verpackungsprozess und vor allem die kritischen Prozessparameter vor Versuchsstart detailliert kennenzulernen und zu verstehen. Zur Erleichterung der Datenskizzierung wurde, im Rahmen der Projektarbeit, von mir ein Template für die GAP Analyse erstellt. Der Umgang und die Erstellung der GAP Analyse wurde den Mitarbeitern der Abteilung Product Transfer und weiteren involvierten Abteilungen von mir vorgestellt und geschult.

3.2 Messsystem Analyse

Die Kundenunterlagen definieren die Siebanalyse und die magensaftresistente Testung als freigaberelevante produktspezifische Qualitätsmerkmale (Critical Quality Attributes) für das magensaftresistente Granulat. Die Mess-Methoden zur Bestimmung der Spezifikationsparameter wurden kritisch beleuchtet, um Messsystemfehler bei der Auswertung der Versuchschargen auszuschließen. Die Messmethode zur Bestimmung der Korngrößenverteilung und der Magensaftresistenz sind Methoden des Europäischen Arzneibuches. Die Durchführung beider Methoden ist zusätzlich beschrieben in betriebsinternen SOP`s (Standard Operating Procedure). Allerdings können Messsystemfehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies ist jedoch nicht Gegenstand dieser Projektarbeit.

3.3 Durchführung der Risikoanalyse

Als Methode für die Risikoanalyse wurde die FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) festgelegt. Für die Durchführung der FMEA wurde im Rahmen dieser Projektarbeit eine betriebsinterne SOP [1] und ein Template FMEA (Annex zu der SOP) von mir entworfen. Die Durchführung sowie der Umgang mit dem Template FMEA und Inhalt der SOP, wurden in betriebsinternen Seminaren den Mitarbeitern der Abteilung Product Transfer und weiteren involvierten Abteilungen geschult.

Die FMEA basierte Risikoanalyse (ICH Q9 „Quality Risk Management“) ist eine weitverbreitete Methode um mögliche Produkt-Prozessfehler vor der Produktion zu erkennen, zu kategorisieren und Möglichkeiten der Risikominimierung zu erarbeiten.

Die Bedeutsamkeit für ein Risiko ist dabei abhängig von folgenden Faktoren:

- Auftretenswahrscheinlichkeit des Fehlers (A)
- Fehlerschwere (F)
- Entdeckungswahrscheinlichkeit (E)

Die Evaluation geschieht im Projektteam mit Experten aus verschiedenen Fachabteilungen. Zu jedem Prozessschritt werden entsprechend der Fehlerschwere, der Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit, je eine Kennzahl von 1-10 zugeordnet.

1	Unwahrscheinlich
2-3	Sehr gering
4-6	Gering
7-8	Mäßig
9-10	Hoch

Tabelle 3: Kennzahlen für Fehlerschwere
Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit

Je öfter ein Fehler auftritt umso höher ist der Wert für die Auftretenswahrscheinlichkeit (A). (F) beschreibt die Bedeutung der Fehlerfolge. Hat das Eintreten des Risikos nur eine geringfügige Auswirkung auf den Prozess/ auf das Produkt wird die Kennzahl 1, bei gravierenden Auswirkungen die Kennzahl 10 zugeordnet.

Je leichter ein Fehler entdeckt werden kann, umso niedriger ist der Wert für die Entdeckungswahrscheinlichkeit (E). Deshalb wird einer hohen Entdeckungswahrscheinlichkeit die Zahl 1, einer niedrigen die Zahl 10 zugeordnet.

Das Produkt der Kennzahlen (A) x (F) x (E) ergibt die Risk Priority Number (RPN).

Die Größe der RPN ergibt die Dringlichkeit den Prozess zu untersuchen, zu optimieren und Maßnahmen zu ergreifen. Die Auswertung der RPN erfolgt auf Basis folgender Bewertungsskala:

RPN ≥ 125 – 1000	Risiko hoch, nicht akzeptabel
RPN ≥ 81 – 124	Risiko mittel
RPN = 2 – 8	Risiko gering
RPN = 1	Kein Risiko

Tabelle 4: Auswertungstabelle Risk Priority Number (RPN)

Aus der Größe des RPN werden die Haupt-Einflussfaktoren auf den Prozess erkannt und Möglichkeiten der Risikominimierung im Team erarbeitet.

Das Ergebnis der FMEA für die Befilmung des Rohstoffgranulates ABC wird in Abbildung 1 dargestellt.

Aktivität	Fehlermöglichkeit, Fehlerbeschreibung Risikoidentifikation	Risikobewertung/ Schadensauswirkung, Risiko für den Kunden, Fehlerfolge	F	potentielle Fehlerursache	A	Prozesskontrolle, Korrekturmaßnahmen	E	RPN
Abstand Düse Kernbett	Parametereinstellung unbekannt	zu hoch: zu hoher Feinanteil; zu niedrig: zu hoher Grobanteil	10	mangelnde Überprüfung	8	keine Kontrolle	10	800
Sprührate	Zu feucht; zu trocken	fehlerhaftes Endprodukt (außerhalb der Spezifikation)	10	mangelnde Überprüfung	8	keine Kontrolle	10	800
Zuluftmenge	Veränderung der Granulatstruktur / Korngrößenverteilung	fehlerhaftes Endprodukt (außerhalb der Spezifikation)	10	mangelnde Überprüfung	8	keine Kontrolle	10	800
Zulufttemperatur	Produkttemperatur nicht spezifikationskonform	fehlerhaftes Endprodukt (außerhalb der Spezifikation)	10	mangelnde Überprüfung	8	keine Kontrolle	10	800

Abbildung 1: Auszug aus der FMEA (Failure Mode and Effect Analysis) für die Befilmung des Rohstoffgranulates ABC

Basierend auf den Ergebnissen der im Team erarbeiteten FMEA wurde für nachfolgend aufgeführte Prozessparameter das Risiko als „hoch, nicht akzeptabel“ definiert.

- Abstand Düse / Kernbett = RPN (10 x 8 x 10 = 800)
- Sprührate = RPN (10 x 8 x 10 = 800)
- Zuluftmenge = RPN (10 x 8 x 10 = 800)
- Zulufttemperatur = RPN (10 x 8 x 10 = 800)

Diese Prozessparameter sind kritische Einflussfaktoren auf die Herstellung des spezifikationskonformen Lackgranulates. Zur Risikominimierung vor Start der Validierung wurde für die o.g. kritischen Prozessparameter die Durchführung von DOE Versuchen festgelegt. Dabei sollen die Haupteinflussfaktoren, die Wechselwirkung der Faktoren und die optimalen Einstellungen der Prozessparameter definiert werden.

3.4 Design of Experiments

Design of Experiments (DoE) [2] ist die statistische Versuchsplanung - sowohl für die Entwicklung von neuen als auch für den Transfer oder die Optimierung von existierenden Produkten und Prozessen. Das DoE umfasst eine detaillierte, der praktischen Versuchsdurchführung vorgeschaltete Versuchssimulation (bei Rottendorf Pharma GmbH mit der Software Minitab) und ermöglicht somit die Ermittlung der kritischen Einflussfaktoren auf einen Prozesses sowie die Definition der optimalen Einstellungen dieser Faktoren. Ziel ist es mit wenigen Versuchsabläufen die „relevanten Einflussfaktoren“ und ihr Zusammenspiel auf die Produktspezifikationen möglichst genau zu ermitteln und somit die Stabilität des Prozesses zu steigern und die Streuung zu reduzieren. Im Gegensatz zu der klassischen Versuchsdurchführung („OFAT“/ one-factor-at-a-time), bei der einzelne Einflussfaktoren auf einen Prozess nacheinander untersucht werden, ermöglicht die DoE Vorgehensweise die Bewertung aller beteiligten Prozessvariablen und deren Wechselwirkungen untereinander.

Im Rahmen der Einführung von Design of Experiments im Produkt Transfer im Bereich Filmcoating wurden ausschließlich die notwendigen statistischen Grundlagen zur Erstellung und Auswertung von statistischen Versuchsplänen (vollfaktoriell vs. teilfaktoriell) mit der

Software Minitab der Abteilung Produkt Transfer geschult. Die Schulung wurde durchgeführt von der Abteilung Operational Excellence bei Rottendorf Pharma GmbH.

Vollfaktorielle Versuchsplanung

Der vollfaktorielle Versuchsplan [2] im Rahmen von DoE ist ein Plan, bei dem alle Einflussfaktoren einschließlich ihrer Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Die Anzahl der Versuche errechnet sich wie folgt:

$$\text{DoE} = X^n$$

wobei:

n : Anzahl der Einflussfaktoren.

X : Anzahl der Niveaus/ Einstellungen für jeden einzelnen Einflussfaktor. Als Standardvorgehensweise wurde 2^n festgelegt (hohes Niveau eines Faktors & tiefes Niveau eines Faktors).

Je höher die Anzahl der Faktoren, desto höher ist die Anzahl der Versuchsdurchläufe.

Teilfaktorielle Versuchsplanung

Der teilfaktorielle Versuchsplan [2] im Rahmen von DoE ist ein Plan, bei dem ein Teil aller möglichen Einflussfaktoren betrachtet und der Effekt der Faktoren aufeinander berücksichtigt wird. Sie ist hilfreich für das Screening und eine erste Informationsgewinnung. Dabei werden alle Faktoren - jedoch nicht alle Beziehungen untereinander, getestet. Weniger Informationen werden generiert als bei der vollfaktoriellen Versuchsplanung. Die Auswirkungen der einzelnen Faktoren können vermengt werden.

Die Anzahl der Versuche errechnet sich wie folgt:

$$\text{DoE} = X^{n-p}$$

wobei:

n : Anzahl der Einflussfaktoren.

X : Anzahl der Niveaus/ Einstellungen für jeden einzelnen Einflussfaktor. Als Standardvorgehensweise wurde 2^{n-p} festgelegt (hohes Niveau eines Faktors & tiefes Niveau eines Faktors).

p : Anzahl der durch Überlagerung neu eingeführten Einflussfaktoren

Im Rahmen von Transferprojekten ist meist das Budget und die Zeit für Versuchsdurchläufe begrenzt, sodass ein vollfaktorielles Design nicht möglich ist. Als standardisierte Vorgehensweise bei einem Produkttransfer im Bereich Filmcoating wird die Verwendung einer teilfaktoriellen Versuchsplanung in Kombination mit einer vorgeschalteten detaillierten Prozessuntersuchung und -kenntnis durch GAP Analyse und FMEA definiert.

In Anbetracht des Projektbudgets und auf Wunsch des Kunden wurde bei dem Transferprojekt, Befilmung des Rohgranulates ABC, ein vollfaktorieller Versuchsplan erstellt. Durch die vier definierten Einflussfaktoren (Abstand Düse/ Kernbett, Sprühdrate, Zuluftmenge und Zulufttemperatur) mit 2 Niveaus je Faktor (untere bzw. obere Spezifikationsgrenze), ergeben sich $2^4 = 16$ Versuchsdurchläufe. Die Niveaus je Faktor (untere bzw. obere Spezifikationsgrenze) sind Equipment bedingte Erfahrungswerte.

Der Versuchsplan wurde mit Hilfe der Software Minitab erstellt. Um bekannte und unbekannte Störgrößen auszuschließen ist eine randomisierte Durchlaufreihenfolge notwendig. Für eine Versuchsdurchführung wurden anschließend 16 verschiedene Herstellenweisungen für eine Versuchschargengröße à 5 kg erstellt, entsprechend der in Abbildung 2 aufgeführten Prozessparameter. Die Befilmung des Rohgranulates erfolgte im Coater Driam 500 (Befüllungskapazität der Trommel= 2 L – 36 L) - entsprechend der jeweiligen Herstellenweisung.

Die kommerzielle Fertigung des Lackgranulates ABC ist vorgesehen im Driacoater 1600 (Befüllungskapazität der Trommel= 70 – 7000L). Somit muss das Upscaling nach der DoE Versuchsphase separat berücksichtigt werden.

StdRfolge	Durchlaufreihenfolge	Zentralpunkt	Blöcke	Abstand Düse/Kernbett	Sprührate	Zuluftmenge	Zulufttemperatur
4	1	1	1	12	35	1,6	45
1	2	1	1	10	25	1,6	45
16	3	1	1	12	35	2,0	55
9	4	1	1	10	25	1,6	55
7	5	1	1	10	35	2,0	45
5	6	1	1	10	25	2,0	45
3	7	1	1	10	35	1,6	45
14	8	1	1	12	25	2,0	55
10	9	1	1	12	25	1,6	55
8	10	1	1	12	35	2,0	45
6	11	1	1	12	25	2,0	45
13	12	1	1	12	35	1,6	55
12	13	1	1	10	25	2,0	55
11	14	1	1	10	35	1,6	55
15	15	1	1	10	35	2,0	55
2	16	1	1	12	25	1,6	45

Abbildung 2: Minitab- Versuchsplan für die Versuchschargen Rohstoffgranulat ABC
 Abstand Düse/ Kernbett: Niveaustufe max./min: 12 / 10 [cm]
 Sprührate: Niveaustufe max/min: 35 / 25 [g/min]
 Zuluftmenge: Niveaustufe max/min: 2,0 / 1,6 [m³/min]
 Zulufttemperatur: Niveaustufe max/min: 55 / 45 [°C]

An jeder Versuchscharge werden nach der Befilmung die Korngrößenverteilung (>1250 µm & <500 µm) und die Magensaftresistenz getestet. Die Ergebnisse werden anschließend in den Versuchsplan in Minitab eingetragen. Unter Berücksichtigung der Spezifikationsgrenzen und der ermittelten Werte je Versuchscharge erfolgt anschließend die Versuchsanalyse in Minitab.

3.4.1 Versuchsanalyse

Anhand des Pareto Diagramms der Effekte werden entsprechend den Spezifikationsgrößen die Versuchsdurchläufe in Minitab ausgewertet.

Das Paretoprinzip [3] oder auch bekannt als 80/20-Regel ist eine statistische Faustregel benannt nach Vilfredo Pareto; 1848–1923. Das Paretoprinzip besagt, dass für 80% der Effekte auf die Antworten nur 20% der Untersuchten Faktoren verantwortlich sind. Somit ist es von entscheidender Bedeutung, die relevanten Hauptfaktoren von den nicht relevanten zu identifizieren. Anhand des Pareto Diagramms können relevante Effekte und gleichzeitig die Wechselwirkungen ermittelt werden.

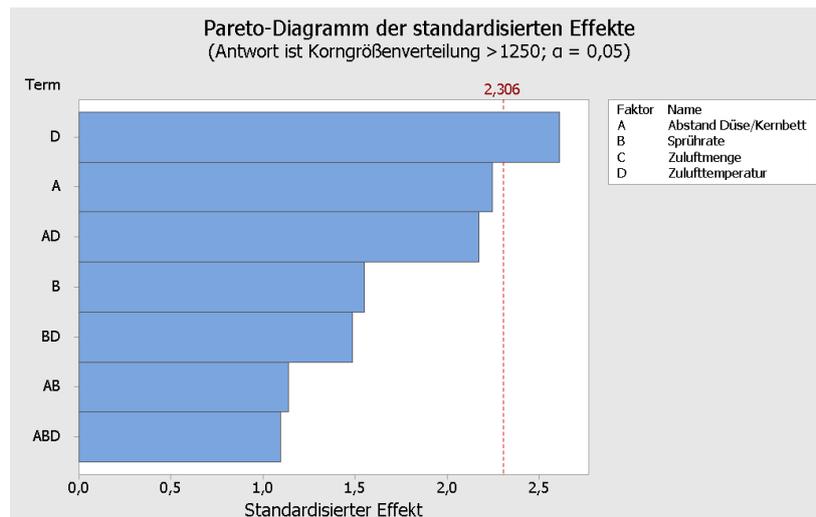


Abbildung 3: Minitab Pareto- Diagramm der standardisierten Effekte;
Antwort =Korngrößenverteilung >1250 µm

Die rote Markierung in Abbildung 3, zeigt die Signifikanzgrenze für die zu berücksichtigende Spezifikation (Antwort = Korngrößenverteilung >1250 µm).

Wenn ein oder mehrere Balken über die Spezifikationsgrenze hinausragen, dann haben die entsprechenden Faktoren einen relevanten Effekt auf die Spezifikationsgröße.

Abbildung 3 zeigt, dass Faktor D (Zukunfttemperatur) den größten Effekt auf die Spezifikationsgröße -Korngrößenverteilung >1250 µm (Vertrauensintervall= 95%)- hat.

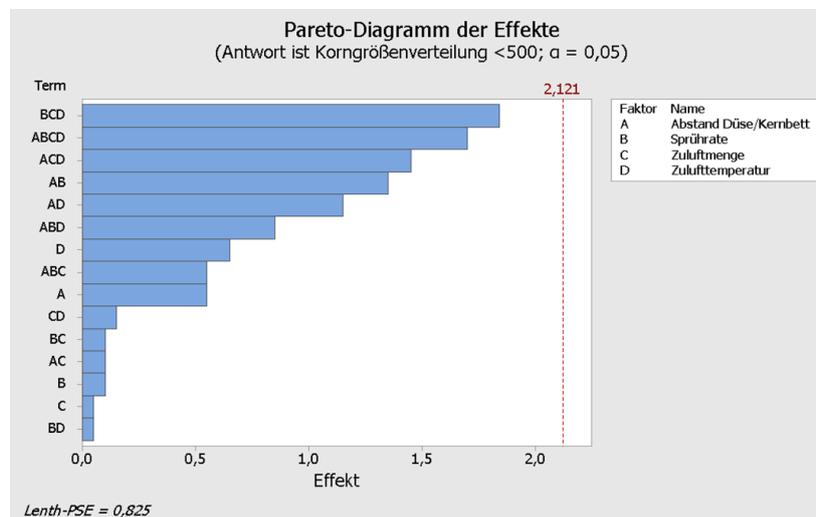


Abbildung 4: Minitab Pareto- Diagramm der standardisierten Effekte;
Antwort =Korngrößenverteilung <500 µm.

Betrachtet man die Signifikanzgrenze für die Korngrößenverteilung <500 µm (Abbildung 4), kann kein Faktor mit relevantem Effekt auf die Spezifikationsgröße herausgestellt werden, da kein Faktor die Signifikanzgrenze von 2,121 überragt (Vertrauensintervall= 95%).

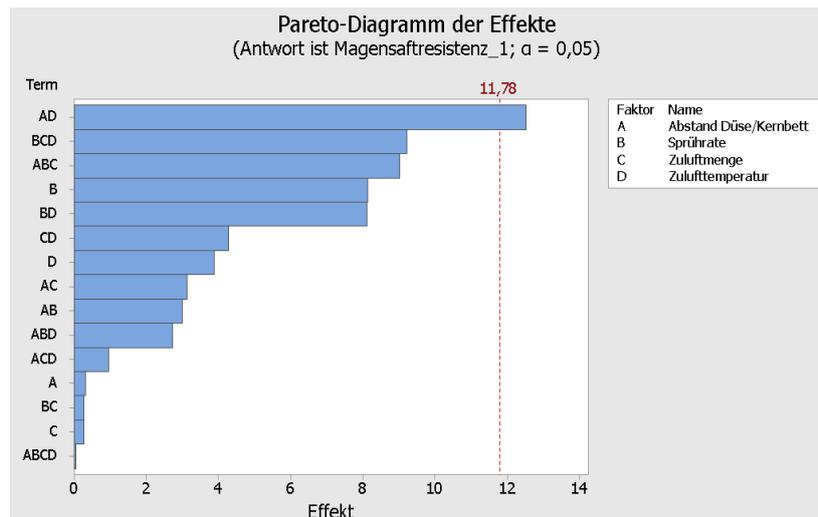


Abbildung 5: Minitab Pareto- Diagramm der standardisierten Effekte; Antwort = Magensaftresistenz

Abbildung 5 zeigt, dass die Wechselwirkung Abstand Düse/ Kernbett und Zulufttemperatur die Signifikanzgrenze von 11,78 übersteigt und somit die Wechselwirkung der beiden Faktoren den Haupteffekt auf die Spezifikation - Magensaftresistenz (Vertrauensintervall= 95%)- hat.

Die Haupteffekte können minimiert/maximiert werden durch den Einfluss und die Wechselwirkung von Nebenfaktoren. Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung die Wechselwirkung der einzelnen Faktoren zu evaluieren.

Die Auswertung der Wechselwirkung erfolgt in Minitab in dem Wechselwirkungsdiagramm.

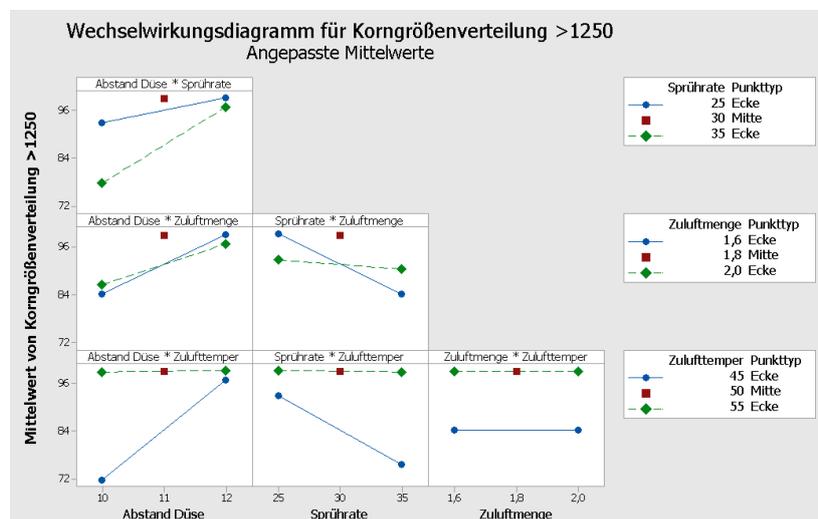


Abbildung 6: Minitab Wechselwirkungsdiagramm Korngrößenverteilung > 1250µm y- Achse = Spezifikation (100%= optimal; <90 %= out of specification OOS)

Die Wechselwirkung der Einflussfaktoren - Abstand Düse/ Kernbett, Sprührate, Zuluftmenge (links unten nach rechts unten) - auf die Parameter - Sprührate, Zuluftmenge und Zulufttemperatur (links oben nach links unten)- wird ausgewertet.

Bei Überkreuzung der Geraden im Diagramm liegt eine Wechselwirkung zwischen den Einflussfaktoren vor. Je größer der Winkel der Schnittgeraden, desto ausgeprägter ist die Wechselwirkung der Faktoren. Überschneiden sich die Geraden nicht, zeigen die Faktoren

keine Wechselwirkung. Betrachtet man das Wechselwirkungsdiagramm für die Korngrößenverteilung > 1250 µm (Abbildung 6), so wird die Wechselwirkung: „Abstand Düse /Kernbett“ und „Sprütrate“ mit der Zuluftmenge verdeutlicht. Eine Wechselwirkung der Einflussfaktoren mit dem Hauptfaktor „Zulufttemperatur“ liegt nicht vor.

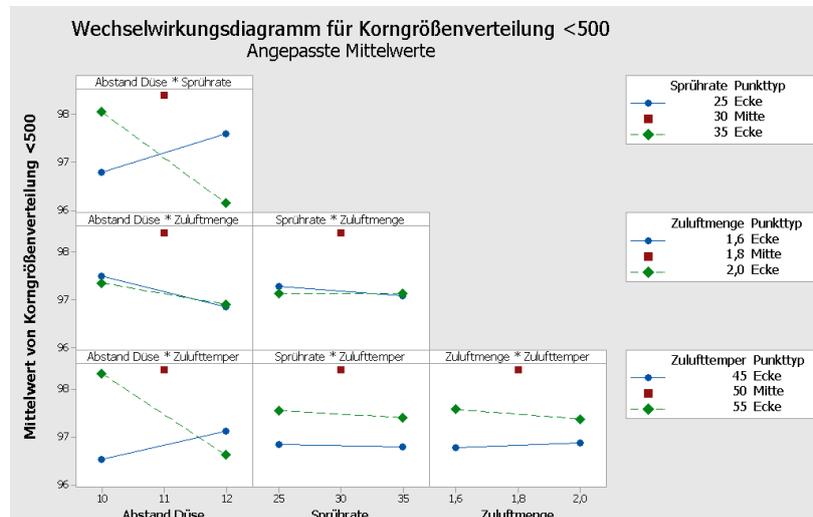


Abbildung 7: Minitab Wechselwirkungsdiagramm Korngrößenverteilung < 500 µm

Für die Korngrößenverteilung < 500 µm zeigt „Abstand Düse /Kernbett“ eine Wechselwirkung mit der „Sprütrate“ und „Zulufttemperatur“ (Abbildung 7). Ein Hauptfaktor für die Korngrößenverteilung < 500 µm wurde im Vorfeld nicht ermittelt.

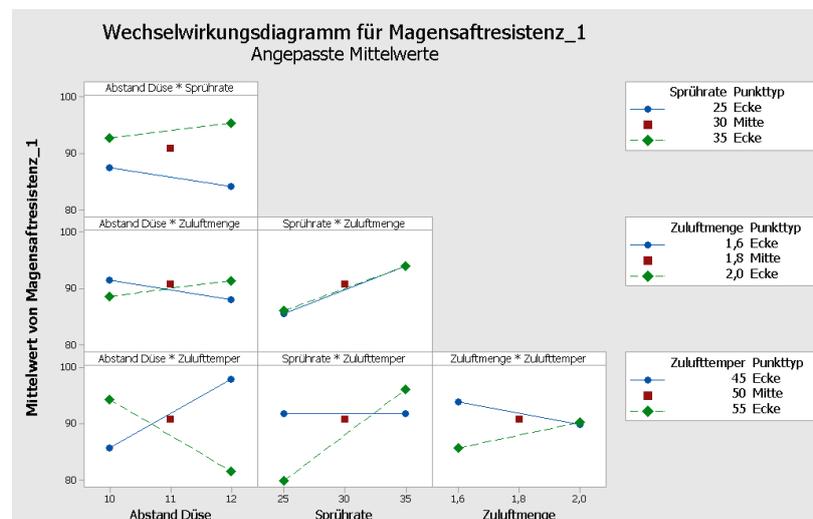


Abbildung 8: Minitab Wechselwirkungsdiagramm für Magensaftresistenz

Für die Spezifikationsgröße Magensaftresistenz zeigt „Abstand Düse / Kernbett“ eine Wechselwirkung mit der „Zuluftmenge“ und „Zulufttemperatur“ (Abbildung 8). Des Weiteren zeigt die „Sprütrate“ eine signifikante Wechselwirkung mit der „Zuluftmenge“ und der „Zulufttemperatur“. Die Wechselwirkung zwischen „Abstand Düse / Kernbett“ und „Zulufttemperatur“ wurde im Vorfeld als Haupteinflussfaktor definiert.

3.4.2 Optimierung der Prozessparameter

Nachdem die Haupteinflussfaktoren und ihre Wechselwirkungen untereinander bestimmt wurden, folgt die Ermittlung einer optimalen Einstellung der Faktoren um die Spezifikationsparameter Korngrößenverteilung und Magensaftresistenz zu erfüllen. Die optimale Lösung wird erreicht, indem die Faktoren so eingestellt werden, dass die Wunschfunktion (D) sich 1 nähert.

D = 1 :ideal

D = 0 :eine oder mehrere Antworten außerhalb der angegebenen Grenzen

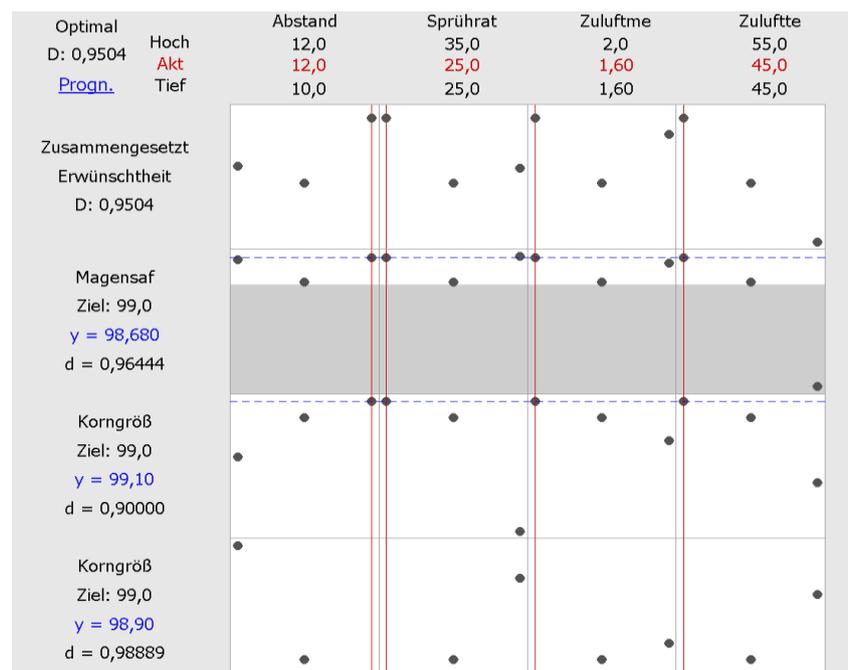


Abbildung 9: Minitab Graphik der optimalen Prozessparameter

Schwarze Punkte: Einstellparameter für den Einflussfaktor

Rote Linie: Optimale Parametereinstellung; die rote Linie kann verschoben werden um die Wunschfunktion [D] zu optimieren.

Abbildung 9 verdeutlicht, dass bei folgenden Einstellungen:

Abstand Düse/ Kernbett = 12,0 cm (maximaler Wert),

Sprührate = 25,0 g/min (minimaler Wert),

Zuluftmenge = 1,6 m³ (minimaler Wert),

Zulufttemperatur = 45 °C (minimaler Wert);

- eine Magensaftresistenz entsprechend der Spezifikation von 98,68%,
- eine Korngrößenverteilung < 500 µm entsprechend der Spezifikation von 99,10% und
- eine Korngrößenverteilung > 1250 µm entsprechend der Spezifikation von 98,90% erreicht wird.

Die in Abbildung 9 definierten optimalen Prozessparameter für die Befilmung des Rohgranulates im Versuchsmaßstab müssen für die Produktion im Full-Scale (220.0 kg) angepasst werden. Die Befilmung des Rohgranulates im Produktionsmaßstab erfolgt im

Driacoater 1600 (Befüllungskapazität der Trommel = 70 – 7000L). In Zusammenarbeit mit Experten aus der Produktion werden die ermittelten DOE Ergebnisse ausgewertet und auf den Driacoater 1600 übertragen. Empfehlenswert ist die Produktion einer Scale –up Charge im Produktionsmaßstab, um die definierten Prozessparameter vor Start der Validierung abzufahren und zu bestätigen.

3.5 Kontrollplan

Ein Kontrollplan zur Überprüfung erarbeiteter optimaler Prozessparameter und deren Stabilität in der kommerziellen Routinefertigung wird empfohlen. Der Kontrollplan umfasst mindestens die Auswertung der Validierungschargen im Validierungsbericht. Zusätzlich wird das Monitoring einer Kampagne der Routinefertigung empfohlen.

4 Fazit

Das Ziel meiner Projektarbeit war die Implementierung von Design of Experiments zur Findung der kritischen Prozessparameter während der Transferphase im Bereich Filmcoating.

Durch die Einführung von Design of Experiments im Bereich Filmcoating, resultiert eine standardisierte Vorgehensweise zur Ermittlung, Prüfung und Auswertung kritischer Prozessparameter, die einen robusten Herstellprozess für die Prozessvalidierung und Routinefertigung garantieren. Die Ermittlung und Auswertung von kritischen Prozessparametern reduziert das Risiko der „Out of Specification“ Chargen. Die Gefahr der Herstellung von nicht spezifikationskonformen Chargen wird minimiert und folglich die Kundenzufriedenheit und die Marktversorgung des Produktes sowie die finanzielle Sicherheit für den Lohnhersteller maximiert.

Im Rahmen dieser Projektarbeit wurde der vollfaktorielle Versuchsplan zur Definition der optimalen Prozessparameter für die Befilmung des Rohstoffgranulates ABC berücksichtigt. Da das Budget bei Transferprojekten meistens durch den Kunden begrenzt und somit ein vollfaktorieller Design (2^n) nicht möglich ist, wurde für die Einführung von DoE bei einem Prozess Transfer im Bereich Filmcoating der teilfaktorielle Versuchsplan als Standard definiert. Es ist jedoch zu erwähnen, dass Design of Experiments nur dann zielführend und effizienzsteigernd ist, wenn der statistischen Versuchsplanung eine detaillierte Planungsphase vorgeschaltet ist.

Bei der Einführung von Design of Experiments im Rahmen eines Prozess Transfers im Bereich Filmcoating wurde folgende standardisierte Vorgehensweise von mir festgelegt und der Abteilung Product Transfer geschult:

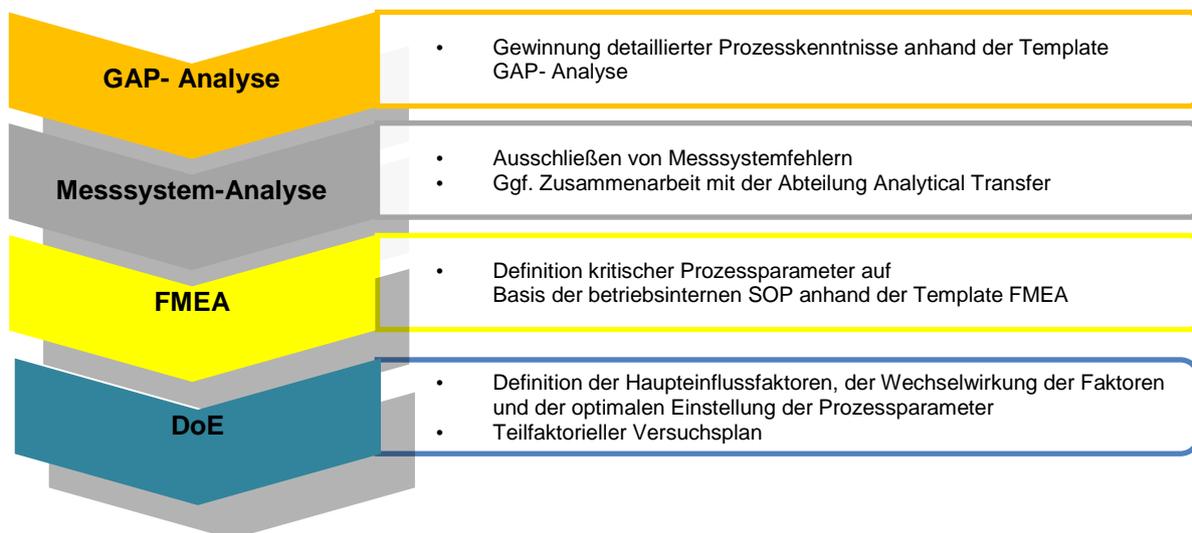


Abbildung 10: Ablauf von Prozess Transfer im Bereich Filmcoating

Erst durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit in Teams kann die oben aufgeführte definierte Vorgehensweise zur Durchführung von DoE erfolgreich umgesetzt werden. Die Koordination dieser Prozesse geschieht durch den Projektleiter im Product Transfer. Die Scale-up-Phase der definierten Prozessparameter und die anschließende Validierung wurden nicht im Rahmen dieser Arbeit betrachtet.

5 Ausblick

Die erfolgreiche Einführung von Design of Experiments im Bereich Filmcoating und ihre Umsetzung in einen robusten Herstellungsprozess sprechen für den zukünftigen und vielversprechenden Einsatz auch in anderen Herstellungs- und Verpackungsprozessen. Beispielsweise ist die Einführung von DoE im Bereich Granulation empfehlenswert.

Robuste Herstellungs- und Verpackungsprozesse sind Mittelpunkt eines erfolgversprechenden Unternehmens und Basis der Unternehmensphilosophie von Rottendorf Pharma GmbH. Die stetige Optimierung/Verbesserung, der Herstellungs- und Verpackungsprozesse durch DoE ist damit der Goldstandard in der Arzneimittelherstellung.

6 Literaturverzeichnis

- [1] H. Önal, SOP 10300-012 „Durchführung einer Risikoanalyse: FMEA (Failure Mode and Effect Analysis),“ Rottendorf Pharma GmbH, Ennigerloh, 2014.
- [2] E. Di Nunzio, *Design of Experiments D.O.E. Statistische Versuchsplanung, Lean Six Sigma*, Rottendorf Pharma GmbH, Ennigerloh: Six Winners: Schulungsunterlagen, 01.2014.
- [3] L. Eriksson, E. Johansson, N. Kettaneh-Wold, C. Wikström and S. Wold, *Design of experiments (3rd Ed.)*, Sweden: Umetrics Academy, 2008.

Erklärung

Name, Vorname

Apothekerkammer-Mitglieds-Nr.

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Projektarbeit mit dem Titel

selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erbracht habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Ort, Datum

Unterschrift