■ Universität Gent, Belgien

Forschung für Realtime-Release

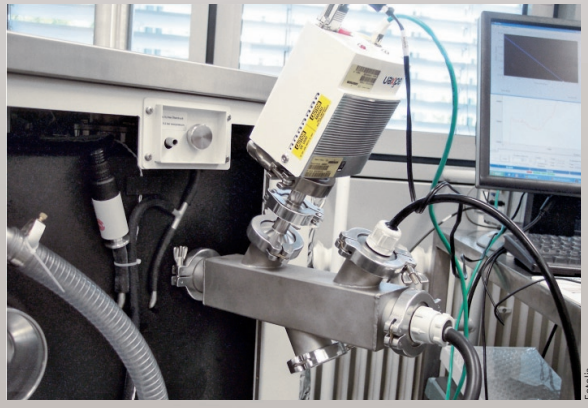
Seit Kurzem arbeiten Siemens und die Universität Gent an einem Projekt, das Pharmaunternehmen helfen soll, durch Process Analytical Technology (PAT) eine höhere Effizienz und bessere Steuerung bei der Gefriertrocknung zu erreichen.

Die Gefriertrocknung (Lyophilisation) ist ein wichtiger Schritt bei der Herstellung vieler Arzneimittel. Das betrifft besonders den schnell wachsenden Bereich der Biotech-Präparate. Die Gefriertrocknung macht das Produkt stabiler, besser transportier- und lagerbar, toleranter gegenüber Temperatureinflüssen und länger haltbar.

Produktqualität und -stabilität verbessern

Gefriertrocknung ist ein komplizierter Prozess mit mehreren Schritten und hat großen Einfluss auf die Qualität des Endprodukts. Typischerweise werden heute jedoch nur Parameter der Gefriertrockner während des Prozesses erfasst – und nicht, was tatsächlich mit dem Produkt passiert. Deshalb kann eine Beeinträchtigung des Produkts während des Prozesses erst durch eine nachträgliche Probenentnahme und -analyse erkannt und korrigiert werden.

Die Veränderungen des Produkts bereits während der Gefriertrocknung zu verstehen und kontinuierlich zu überwachen, trägt nicht nur dazu bei, eine konstante Produktqualität sicherzustellen, sondern ermöglicht auch ein optimales Prozessmanagement. Außerdem erleichtert dieser Ansatz die Freigabe des Produkts in Echtzeit direkt nach der Trocknung. Seit einiger Zeit wird deshalb auf diesem Gebiet intensiv geforscht. Ziel ist es, geeignete Analysemethoden und entsprechende Softwaretools zu finden, die eine Qualitätsüberwachung und -steuerung während des Prozesses ermöglichen.



Fotolia

Sipat erfasst Analysedaten in Echtzeit während des Prozesses und verarbeitet diese Information mit anderen Daten in einem Modell, um daraus kontinuierlich Vorhersagen über die Chargenqualität zu treffen

Dafür wurden in der Vergangenheit bereits verschiedene Prozessanalysegeräte entwickelt, mit denen sich die Endpunkte jedes Prozessschritts während der Gefriertrocknung in Echtzeit bestimmen lassen. Zur Analyse werden unter anderem Thermoelemente, manometrische Temperaturmessungen und Dampfdruckmessmethoden eingesetzt. Diese Verfahren basieren hauptsächlich auf der kontinuierlichen

Überwachung von Produkttemperatur, Wasserdampfgehalt oder Druckveränderungen in der Gefriertrocknungskammer. Nachteil dieser meist indirekten Messverfahren ist, dass sie den normalen Gefriertrocknungsvorgang stören können. Zudem lassen sich damit nicht alle kritischen Prozessparameter überwachen und keine Aussagen zum Produktverhalten während des Prozesses oder zu den Qualitätsparametern des Zwischen- und Endprodukts machen, die für eine Echtzeit-Freigabe des Produkts wesentlich sind.

Ein neuer Ansatz

Im Rahmen ihres gemeinsamen Projekts setzten die Wissenschaftler von der Universität Gent und Siemens innovative Methoden ein, wie zum Beispiel die Raman- und Nah-Infrarot-(NIR-)Analyse, die diese Mängel eliminieren und ein umfassenderes Bild der Prozesse im Produkt liefern. Durch die Verwendung zusätzlicher PAT-Tools ließen sich neue Erkenntnisse zum Gefriertrocknungsvorgang gewinnen.

Die nichtinvasiven Raman- und NIR-Spektroskopiegeräte in der Anlage liefern sowohl Informationen über die Endpunkte der Prozessschritte als auch zum Produktverhalten und zu den Produkteigenschaften. So können die kritischen Prozessparameter des Produkts während der Lyophilisation komplett überwacht werden. Wasser und Eis erzeugen in Raman-Spektren nur sehr schwache Signale, jedoch sehr starke Absorptionssignale in NIR-Spektren. Die NIR-Spektroskopie eignet sich deshalb ideal für eine Echtzeit-Erkennung der Endpunkte der Trocknungsphasen während des Prozesses. Das neu entwickelte Verfahren wertet auch verschiedene Methoden der Chargenmodellierung aus, die helfen, ungewollte Prozessabweichungen frühzeitig zu erkennen. Dieses Frühwarnsystem ist entscheidend für die kontinuierliche Prozesssteuerung und die Echtzeit-Freigabe des Produkts.

Der nächste Schritt in Richtung Realtime-Release

Die Methode der Uni Gent funktionierte zunächst nicht in Echtzeit, da die Daten erst nach Prozessende erfasst wurden. Dieses Problem ließ sich durch eine von Siemens vorgeschlagene Lösung beseitigen: Zur Echtzeit-Überwachung und -Produktfreigabe werden die Analysesysteme mit der Sipat-Software und die Analysegeräte mit den PAT-Tools zu einer einzigen Systemarchitektur verbunden. Sipat ermöglicht die Erfassung von Echtzeit-Analysedaten und verarbeitet diese mit zusätzlichen Prozessdaten in einem Modell, das kontinuierlich Vorhersagen über die Chargenqualität trifft. Besonders wichtig dabei ist, dass die Prozesse mit Advanced Process Control-Methoden gesteuert werden können, was eine robuste Produktion mit Right-First-Time-Fähigkeit erlaubt. Mit Sipat lassen sich außerdem Abweichungen bei Parametern während des laufenden Prozesses korrigieren. Statt nachträglicher Produkttests, bei denen Chargen bei mangelhafter Qualität ganz oder teilweise verworfen werden, liefert der Prozess nun unmittelbar den Beleg, dass das Produkt durch die Gefriertrocknung nicht beeinträchtigt wurde.

Um dieses Verfahren für die Produktion von Arzneimitteln und Biotech-Präparaten weiterzuentwickeln, kooperiert das Team von Siemens und der Uni Gent bereits mit Unternehmen, die diese PAT-Lösung einsetzen und mit Sipat kombinieren möchten, um eine Echtzeit-Freigabe bei ihren eigenen Gefriertrocknungsprozessen zu ermöglichen. ■

PAT für die Gefriertrocknung

- Die Lösung kombiniert Raman- und Nah-Infrarot-(NIR-)Spektroskopie mit der Sipat Process Analytical Technology (PAT) Software.
- Nichtinvasive Spektroskopie in der Anlage liefert gleichzeitig Informationen über die Endpunkte der Prozessschritte, das Produktverhalten und die Produkteigenschaften.
- Der Einsatz von PAT- und Softwaretools zur Datenanalyse ermöglicht eine umfassende Qualitätssteuerung und liefert detaillierte Informationen zum Prozess.
- Die erfassten Prozess- und Qualitätsdaten ermöglichen die Echtzeitfreigabe des Produkts.

info kontakt	www.siemens.de/sipat rebecca.vangenechten@siemens.com