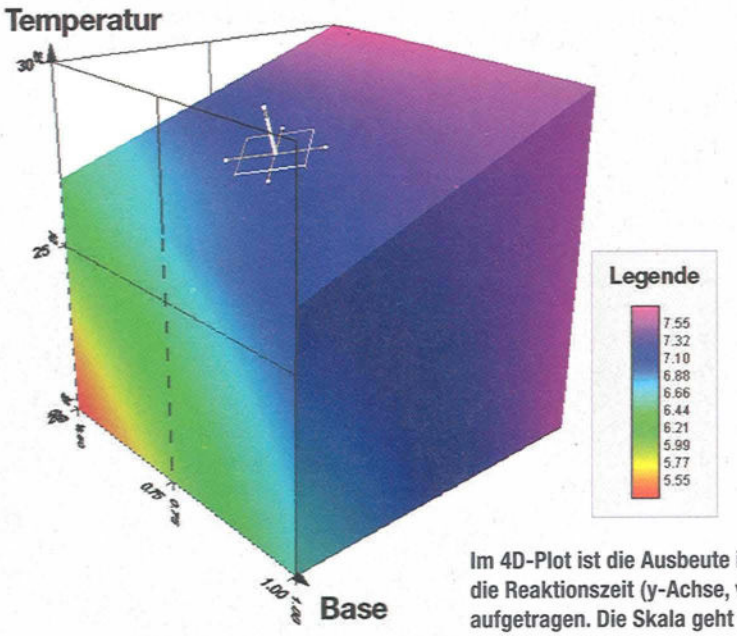
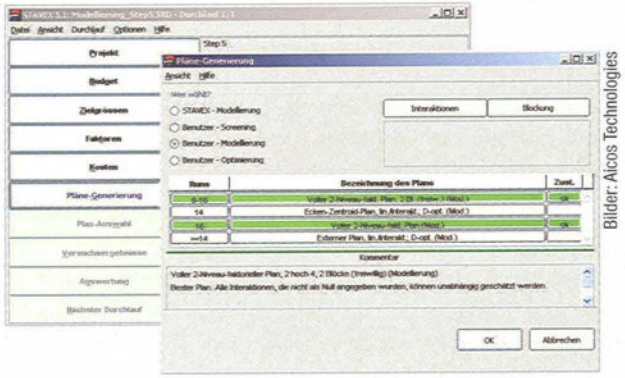
Gute Planung ist alles

Softwaregestützte Versuchsplanung reduziert den für den Scale-up benötigten Aufwand auf ein Minimum



Im 4D-Plot ist die Ausbeute in Gramm gegen die Menge an Base (x-Achse), die Reaktionszeit (y-Achse, verdeckt) und die Temperatur (z-Achse) aufgetragen. Die Skala geht von rot (niedrig) bis violett (hoch).

Die bedienungsfreundliche Benutzerführung der Versuchsplanungssoftware ermöglicht auch dem Statistiklaien, die Vorteile einer systematischen Versuchsplanung zu nutzen.



Bilder: Aicos Technologies

Der Scale-up vom Labor- zum Produktionsmaßstab ist eine zeitaufwändige Angelegenheit. Doch intelligente Softwaretools können den Aufwand begrenzen. Lesen Sie, wie Novartis Pharma durch den Einsatz von Versuchsplanung, die Synthese von Coartem, einem wichtigen Kombinationspräparat gegen Malaria, optimiert hat.

Dr. Thomas Allmendinger,
Dr. Stefanie Feiler, Dr. Philippe Solot

Gut geplante Versuche können das Scale-up effizienter machen und so die Zeit bis zum Produktionsbeginn verkürzen. Besonders wichtig ist diese Maßgabe bei lebensrettenden Medikamenten, wie dem Kombinationspräparat Coartem (Arthemether/Lumefantrin) von Novartis Pharma, das von der WHO als „essential medicine" gegen Malaria klassifiziert ist.

Für eine Produktion im kommerziellen Maßstab – Novartis Pharma überlässt der WHO das Medikament zum Produktionspreis – sollte das Syntheseverfahren des Wirkstoffes Lumefantrin deutlich modifiziert werden, um gezielt den Reaktionsverlauf zu optimieren und zuverlässig eine angemessene Ausbeute bei ausreichender Qualität zu erhalten. Denn das ursprüngliche Produktionsverfahren bestand zwar nur aus einigen Schritten, wies aber einiges an Optimierungspotenzial auf:

- zum Teil lange Reaktionszeiten;
- aufwändige Reinigung von Zwischenprodukten;
- große Schwankungsbreite bei der Ausbeute im letzten Schritt: Ausbeute lag zwischen 56 und 90 Prozent.

Zur Verfahrensoptimierung muss unter Umständen an mehreren Syntheseschritten eine Vielzahl an Versuchen durchgeführt werden. Der Einsatz einer Versuchsplanungssoftware ermöglicht es, mittels Design-of-Experiments (DoE), optimierte Versuchspläne zu entwickeln und so die Zahl der Versuche zu reduzieren, d.h. mit einem Minimum an Experimenten gute Einstellungen der Einflussfaktoren zu finden.

Mit der Versuchsplanungssoftware Stavex von Aicos Technologies kann der Entwickler die Vorteile der Versuchsplanung nutzen, und das ohne tiefergehende Kenntnis statistischer Methoden.

Mehrfacher Einsatz

Die Versuchsplanungssoftware kam bei der Verfahrensoptimierung mehrfach zum Einsatz und ermöglichte Verbesserungen bei folgenden Schritten:

- Für den ersten Syntheseschritt konnte ein geeignetes Lösungsmittel identifiziert werden, sodass das entstehende Reaktionsprodukt direkt ausfällt („direct drop"-Methode).
- Im zweiten Schritt konnte die Selektivität der Reaktion deutlich erhöht werden.
- Für die weiteren Schritte mussten die Bedingungen so kontrolliert werden, dass auch im Produktionsmaßstab wenig Nebenprodukte auftreten und dennoch die Ausbeute in einem akzeptablen Bereich bleibt.
- Beim abschließenden Schritt, einer baseninduzierten Kondensation, ermöglichte der Softwareeinsatz eine kurze, systematische Analyse der vier für das Scale-up als kritisch angesehenen Einflussfaktoren: die Menge an Base, die Lösungsmittelmenge, die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit. Da nur vier Faktoren einbezogen wurden, konnten ihre Interaktionen direkt berücksichtigt werden.

T. Allmendinger ist Mitarbeiter der Novartis Pharma AG; P. Solot ist Geschäftsführer, S.Feiler ist Beraterin in angewandter Statistik bei AICOS Technologies AG.
Aicos: Tel. +41 (0) 61 / 686 98 77

Auf einen Blick

So arbeitet Stavex

Die Software nutzt das Konzept der sequenziellen Versuchsplanung. Der Entwickler gibt die zu optimierenden Parameter vor und welche Faktoren diese Zielgrößen möglicherweise beeinflussen. Danach erhält man geeignete Versuchspläne. Ziel ist zunächst eine schrittweise Reduktion der Faktoren, da man in der Praxis schon sehr gute Ergebnisse erzielen kann, wenn nur die wichtigsten zwei bis vier Einflussfaktoren optimal eingestellt sind. Mehr Faktoren in die detaillierte Optimierung einzuschließen, würde das Ergebnis nur wenig verbessern, aber einen höheren experimentellen Aufwand bedeuten. Die Analyse der Versuchsergebnisse wird in Klartext kommentiert, sodass man sich nicht selbst die Information aus den statistischen Ergebnissen extrahieren muss. Diese sind aber vollständig vorhanden und über die Langform des Berichts einfach einsehbar. Eine reichhaltige Grafikbibliothek macht die Ergebnisvisualisierung einfach. Nach Abschluss jedes Schritts gibt es zudem Vorschläge für das weitere Vorgehen, z.B. welche Faktoren im folgenden Versuchszyklus weggelassen werden können.

Zusammenhänge erkennen

Die Analyse der Versuchsergebnisse zeigte, dass die Lösungsmittelmenge keinen signifikanten Einfluss auf die Ausbeute ausübt. Hingegen sind die drei anderen Faktoren wichtig; zudem treten deutliche Interaktionen auf. Dies erkennt man auch in der Grafik; dort sind die Farbverläufe nicht Achsen-parallel. Aus dem 4D-Würfel (s. Abb.) kann man ablesen, dass die niedrigste Ausbeute bei einer niedrigen Basenmenge, tieferer Temperatur und bei einer Reaktionszeit (y-Achse, hinten im Bild liegend) von einem Tag liegt; eine lange Reaktionszeit lässt hingegen auch eine hohe Ausbeute erwarten. Die Ausbeute ist in Gramm angegeben; der beste Wert entspricht einer Vorhersage von 86 Prozent. Hierbei hätte man es in diesem Fall belassen können, insbesondere da die Experimente bereits diesen Wert bestätigt hatten. Die Experten bei Novartis Pharma gaben sich jedoch nicht mit diesem Ergebnis zufrieden. Um die unbefriedigend lange Reaktionszeit zu reduzieren, wurden noch weitere Versuche durchgeführt bei geringerer Basen-Menge, höherer Temperatur, aber Reaktionszeiten von nur ein bis zwei Tagen. Da nun die Ausbeuten konstant zwischen 81 und 87 Prozent lagen, wurde beschlossen, die abschließende detaillierte Optimierung in diesem Bereich durchzuführen, aber die Reaktionsdauer auf einen Tag festzusetzen. Zur Sicherheit wurde nochmals die Lösungsmittelmenge mit einbezogen. Und tatsächlich, auch mit der kurzen Reaktionszeit erhält man zuverlässig Ausbeuten von 87 Prozent. Damit wurde die Reaktionsdauer also um zwei Drittel reduziert, ohne an der Menge oder der Qualität des Produkts Abstriche machen zu müssen. Eine Zusatzbeobachtung erlaubte es, den Reaktionsmechanismus zu identifizieren. Neben einem erfolgreichen Scale-up, der zu einer zuverlässig hohen Ausbeute bei hoher Qualität geführt hat, wurde so eine vertiefte Prozesskenntnis erreicht. Dies ist nicht zuletzt dem flexiblen Umgang mit der Versuchsplanungssoftware zu verdanken. ■

process.de

Zusätzliche Informationen unter www.process.de

InfoClick 287360

Alles zuerst online!

www.process.de

Wussten Sie schon, dass alle Fachartikel der **PROCESS** Redaktion zuerst online erscheinen?
Bleiben Sie auf dem Laufenden und verschaffen Sie sich einen Informationsvorsprung mit **www.process.de**.

Außerdem erwarten Sie eine ganze Reihe von nutzwertigen Inhalten wie:

- Whitepaper
- Webcasts
- Business Clips
- Firmendatenbank

Schauen Sie doch mal rein – **www.process.de!**

PROCESS

VOGEL

www.process.de