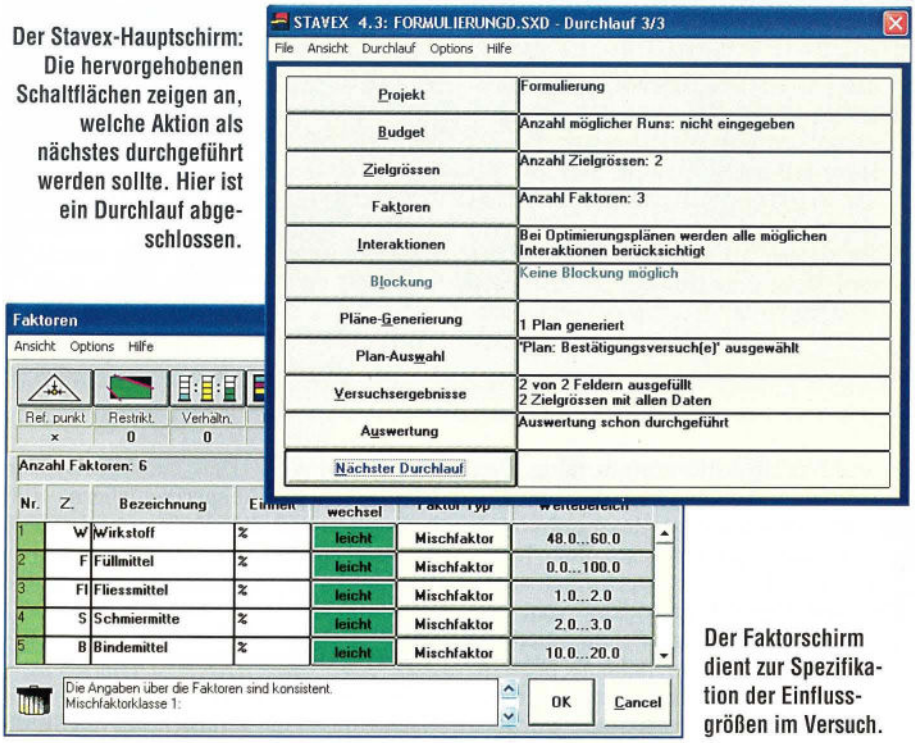
Der kürzeste Weg

Vom Labor zum Markt – effiziente Labornutzung durch optimale Versuchsplanung

Kommt Ihnen das bekannt vor: Ausufernde Versuchsreihen, überflüssige Tests, lückenhafte Dokumentation der Versuchsergebnisse und unverständliche Resultate? Als Ausweg aus solchen Schwierigkeiten stellt dieser Artikel ein nutzerfreundliches Software-System zur statistischen Versuchsplanung und -auswertung vor. Man muss kein Statistiker sein, um dieses leistungsfähige Werkzeug effizient einsetzen zu können.

DR. EKKEHARD GLIMM, MARKUS OTZ UND DR. PHILIPPE SOLOT



Der Stavex-Hauptschirm: Die hervorgehobenen Schaltflächen zeigen an, welche Aktion als nächstes durchgeführt werden sollte. Hier ist ein Durchlauf abgeschlossen.

Der Faktorschirm dient zur Spezifikation der Einflussgrößen im Versuch.

Time-to-Market ist entscheidend für den Erfolg neuer Produkte in der pharmazeutischen und chemischen Industrie. Wertvolle Ressourcen und Millionenbeträge werden jedes Jahr durch ineffizientes Experimentieren verschwendet. Außerdem ist die schnelle Identifikation und Behebung von Qualitätsproblemen in der Produktion überaus wichtig. Für all diese Aufgaben ist die statistische Versuchsplanung das geeignete Mittel, um ein Maximum an Information aus einer minimalen Anzahl von Versuchen zu erlangen. Mit dieser Methodologie werden nicht nur optimale Versuchspläne auf Grund der Spezifikation von Zielgrößen und Faktoren ermittelt, sondern es wird auch die Auswertung der Versuche durchgeführt. Echten praktischen Nutzen erhalten die Ergebnisse allerdings erst, wenn die wichtigsten Ergebnisse in einem Bericht zusammen gefasst werden, wobei „statistisches Fachchinesisch" nach Möglichkeit vermieden werden sollte.

Maßgeschneiderte Pläne

Die Formulierung fester, oral eingenommener Retard-Präparate ist eine von vielen Aufgaben, in der effizientes Experimentieren von größter Wichtigkeit ist. Novartis Pharma untersuchte in einer Laborreihe die 60-Minuten-Auflösungsrate eines Retardpräparates in 0,1 N HCl und die 65-min-Auflösungsrate in Phosphatpuffer. Für diese Versuchsreihe wurde die Software Stavex von Aicos Technologies eingesetzt. Mit ihr werden die beiden Zielgrößen gleichzeitig analysiert. Die folgende Darstellung bezieht sich auf die 60-min-Auflösungsrate, die als die wichtigere Zielgröße angesehen wurde. Im vorliegenden Fall sollten beide Auflösungsraten maximiert werden. Im Allgemeinen ermöglicht die Software Maximierung, Minimierung oder eine Sollwertoptimierung. Optional können zusätzlich obere und untere Spezifikationsgrenzen angegeben werden.

Zwei Arten von Faktoren nehmen Einfluss auf die Auflösungsrate: Die Schneckendrehzahl ist ein sog. Prozessfaktor. Dieser kann unabhängig von allen anderen Faktoren in der Untersuchung auf einen Wert zwischen 16 und 45 U/min eingestellt werden. Daneben treten in Formulierungsprozessen typischerweise sog. Mischfaktoren auf. Es handelt sich dabei um die Bestandteile des Endproduktes. Im Gegensatz zu den Prozessfaktoren sind die Mischfaktoren also nicht unabhängig variierbar, sondern müssen in der Summe 100% ergeben. Für die statistische Versuchsplanung ist dies eine Herausforderung, die von Stavex jedoch bewältigt wird. Die Software kann auch komplexe Mischprobleme mit weiteren einschränkenden Bedingungen an die Misch- und Prozessfaktoren und sogar mehrere Mischfaktorgruppen behandeln. Im vorliegenden Fall liegen fünf Mischfaktoren vor:

- der Wirkstoff (48-60% vom Endprodukt),
- ein Sprengmittel (10-20%),
- ein Schmiermittel (1-2%),
- ein Fliessregulierungsmittel (2-3%),
- ein Füllmaterial (0-100%).

Für ein solch komplexes Versuchsproblem muss die Software den Benutzer mithilfe von Fenstern durch die Versuchsspezifikation führen.

In der Regel werden die drei Versuchsphasen Screening, Modellierung und Optimierung unterschieden. Oft ist ein Screening der erste Schritt, der durchgeführt wird, wenn es viele potenziell wichtige Faktoren gibt, aber noch sehr wenig über deren Einfluss bekannt ist. Ziel ist die Identifizierung der unwichtigen Faktoren. In der anschließenden Modellierung werden die verbleibenden Faktoren mit Blick auf mögliche Wechselwirkungen untersucht. Dies ermöglicht für gewöhnlich die Eliminierung weiterer Faktoren. Schließlich werden die wichtigsten Einflussgrößen in der Optimierung einer detaillierten Analyse unterzogen. Diese hat eine bestmögliche Faktoreinstellung zum Ziel.

Stavex schlägt, ausgehend von der Anzahl eingegebener Faktoren, eine Phase und entsprechende Versuchspläne mit minimaler Anzahl an Einzelversuchen vor.

Dr. E. Glimm ist Berater in angewandter Statistik, Dr. P. Solot ist Geschäftsführer bei Aicos Technologies AG, Basel/Schweiz. M. Otz ist Statistiker bei der Abteilung „Pharmazeutische und Analytische Entwicklung" von Novartis Pharma AG, Basel/Schweiz.

Der Benutzer muss den Vorschlag zur Phase jedoch nicht annehmen. In diesem Fall stellt die Software weitere Pläne zur Verfügung. Weiterhin können externe Versuchspläne eingegeben werden, und Stavex wird nur zur Auswertung eingesetzt. Volle Kompatibilität mit Windows ermöglicht es, die Pläne durch Kopieren und Einfügen mit Excel und anderen Tabellenkalkulationsprogrammen auszutauschen.

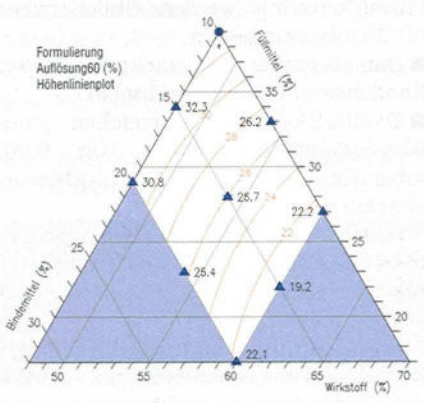
Bei der Formulierung des Retard-Präparates kann die Screening-Phase aufgrund der Anzahl Faktoren übersprungen und direkt eine Modellierung in Angriff genommen werden. Stavex schlägt einen sog. Ecken-Zentroid-Plan mit neun Versuchen vor. Nach der Eingabe der Versuchsergebnisse erfolgt die statistische Auswertung. Diese wird in einem leicht verständlichen Bericht zusammengefasst. Im vorliegenden Beispiel zeigt der Bericht, dass die Anteile von Wirkstoff, Sprengmittel und Füllmaterial einen Einfluss auf die Zielgröße haben. Die anderen Faktoren sind hingegen vernachlässigbar.

Große Auswahl an Grafiken

Für ein tieferes Verständnis der Analysenergebnisse sind grafische Darstellungen unverzichtbar. Daher bietet Stavex eine große Auswahl an Grafiken, z.B. Höhenlinien- und Oberflächenplots. Nutzern mit Hintergrundwissen zur mathematischen Statistik stehen eine Reihe von Detailinformationen zur Verfügung, welche nur auf Anfrage angezeigt werden: Details der Modellanpassung mit Parameterschätzungen und verschiedene modelldiagnostische Maße.

Nach dem Modellierungsschritt folgt hier eine Optimierung mit den drei Faktoren Wirkstoff, Sprengmittel und Füllmaterial. Diese drei Faktoren werden in einem Plan mit neun Versuchen betrachtet. Im Vergleich zur vorhergehenden Modellierung ermöglicht dies eine genauere Analyse der Zielgrößen mit einem verfeinerten mathematischen Modell. Der Analysebericht fasst wiederum die Ergebnisse kurz, aber präzise zusammen und verweist für Details auf Hyperlinks sowie Grafiken. Die beste Faktorkombination wird mit 48% Wirkstoff, 10% Sprengmittel, 39% Füllstoff und beliebiger Zusammensetzung der verbleibenden 3% erreicht. Die vorhergesagte Auflösungsrate beträgt 33,3% mit einem 90%-Vertrauensbereich von [30,4%, 36,2%]. Die Modelldiagnosen zeigen an, dass das mathematische Modell eine gute Anpassung an die Daten liefert. Damit ist die Untersuchung an diesem Punkt im Grunde erfolgreich abgeschlossen. Es gehört jedoch zur Stavex-Qualitätsphilosophie, dass am Ende einer Versuchsreihe die Befunde durch einen Bestätigungsversuch abgesichert werden. Dieser bestätigte im vorliegenden Fall die Vorhersage der Zielgröße an der Stelle der besten Faktorkombination.

Insgesamt benötigte Novartis nur 19 Einzelexperimente, um die beste Kombination der Komponenten des Retard-Präparates zu finden. Mit modernen Versuchsplanungswerkzeugen wie Stavex sollte sich keiner mehr auf Ausreden wie „Es ist zu früh, Statistik zu betreiben" oder „Statistische Versuchsplanung ist mir zu aufwändig" zurückziehen. Zielloses „Herumexperimentieren" kann Hunderte von Experimenten verschlingen, ohne dass ein wirklicher Fortschritt erzielt wird. Die statistische Versuchsplanung packt das Problem dagegen direkt an der Wurzel. ■



Der Dreiecksplot veranschaulicht den Einfluss der Mischfaktoren auf die Auflösungsrate. Kleine blaue Dreiecke markieren Stellen, an denen Experimente durchgeführt wurden.

Projekte

Mehr als 100 Unternehmen und Universitäten in ganz Europa setzen derzeit Stavex ein. Die Software kann im Laborbereich ebenso wie zur Optimierung der Produktion eingesetzt werden. Im Folgenden sind einige Projekte aufgeführt, bei denen Stavex zum Einsatz kam:

- Analyse der Auflösungsraten von Retard-Präparaten
- Beständigkeit von Textilfarben
- Thermoversiegelung von Blister-Packungen für Tabletten
- Identifikation von Schlüsselparametern in der Pigment-Produktion
- HPLC „Ruggedness"-Analyse
- Haltbarkeit von Milchprodukten.

Weitere Informationen über:

www.process.de
• Weitere Informationen über Stavex

Kennziffer: 358

ACHEMA Halle 10.2, Stand C31

Weitere Informationen über Kennziffer 148 ▶

ProLeiT

Unauffällig aber groß in der Wirkung

Das gilt auch für ProLeiT – Ihrem Partner für die Prozessautomatisierung.

Zuverlässig sorgen wir dafür,
- dass Ihr Produktionsablauf optimal organisiert und gesteuert wird.
- dass Sie Ihren Prozess im Griff behalten.
- dass aus der Flut der Betriebsdaten Information und Wissen entsteht.

Übrigens – die Herstellung von Kwai Knoblauch-Dragees haben wir mit Batch iT realisiert, unserer Systemsoftware für Rezepturesteuerungen und Chargenrückverfolgung.

ProLeiT AG
Deutschland
www.proleit.de

Besuchen Sie uns:

ANUGA FOOD TEC
Anuga Food Tec in Köln
08. - 11.04.03
Halle 9.1 / Gang C / Stand 28

ACHEMA
ACHEMA in Frankfurt a. M.
19. - 24.05.03
Halle 10.0 / Stand B 37-39