

Statistik-Tools für die Pharma-Industrie

Die FDA fordert in ihren aktuellen PAT-Richtlinien spezifische Werkzeuge, um Herstellungsprozesse zu optimieren

In ihren PAT-Richtlinien fordert die FDA die weitere Verbesserung pharmazeutischer Herstellungsprozesse. Die Behörde sieht dabei Qualität nicht als Resultat der nachträglichen Prüfung, sondern als integrierten Bestandteil des Herstellungsprozesses. Jede Menge Potential sieht sie im Einsatz statistischer Werkzeuge für die Datenanalyse, die beim Verständnis des Herstellungsprozesses und seiner Optimierung helfen. Die Software Statistica von StatSoft bietet etliche Module für eine solche Datenanalyse.

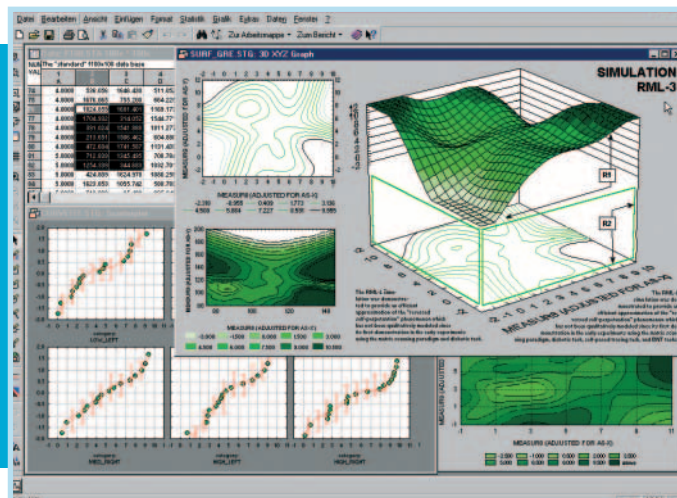
Im September letzten Jahres hat die US-amerikanische Gesundheitsbehörde Food and Drug Administration (FDA) mit der „Process Analytical Technology (PAT)“ Richtlinien für die pharmazeutische Entwicklung, Fertigung und Qualitätssicherung veröffentlicht. Die Empfehlungen gelten für alle Hersteller von Arzneimittelsubstanzen, Präparaten und biologischer Substanzen. Erklärtes Ziel ist es, Innovationen zu fördern. Denn es gibt in der derzeitigen pharmazeutischen Herstellung signifikante Verbesserungspotentiale, so die Autoren des FDA-Rahmenwerkes. Dem Verständnis der Prozesse sprechen sie dabei eine zentrale Bedeutung zu.

Empfehlungen für die Pharmaproduktion

Die pharmazeutische Fertigung sollte Risiken, die von einer minderen Produkt- und Prozessqualität ausgehen, minimieren. Sie ist daher charakterisiert durch effiziente Herstellungsprozesse, ein Verständnis von dem Einfluss der Prozessfaktoren auf die Produktqualität und eine kontinuierliche Qualitätssiche-

rung in Echtzeit. Das rechtzeitige und stetige Messen kritischer Qualitäts- und Prozessmerkmale während des Fertigungsprozesses gewährleistet die Qualität des Produktes. Die Betonung soll dabei mehr auf dem Verständnis der Prozesse und der Überwachung der Abläufe liegen: Die FDA sieht Qualität nicht als Resultat der nachträglichen Prüfung, sondern als integrierten Bestandteil des Prozesses („Quality by Design“). Hieraus leitet die Behörde die Empfehlung ab, multifaktorielle Beziehungen zwischen Material, Prozess und Umgebungsvariablen zu untersuchen.

Die FDA beschreibt in ihren PAT-Richtlinien die geeigneten Werkzeuge, um die Prozesse zu verstehen und zu optimieren. Sie betont die hohe Bedeutung statistischer Datenauswertungen für den gesamten PAT-Ansatz, und sie nennt einige spezifische Analysemethoden. Die Werkzeuge werden in vier Kategorien unterteilt: die Multivariaten Methoden für die Planung, Datenerfassung und Analyse, die Prozessanalyse, die Prozessüberwachung und das Management von Wissen.



Prozesse anschaulich gemacht: Statistica bietet vielfältige Visualisierungsmöglichkeiten, die das Verständnis für die Daten und Prozesse unterstützen.

• Multivariate Methoden für Planung, Datenerfassung und Analyse

Pharmazeutische Fertigungsprozesse sind komplexe, mehrfaktorielle Systeme. Sie lassen sich nur mit mathematischen Ansätzen wie der Versuchsplanung, der Analyse von Wirkungsflächen, Methoden der Prozesssimulation und mit Verfahren zur Mustererkennung verstehen. Die Verwendung traditioneller univariater Methoden allein reicht nicht aus, da diese Methoden keine Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Einflussfaktoren berücksichtigen können. Ist eine Wissensdatenbank erst einmal aufgebaut, sind auch Mining-Techniken geeignete Verfahren, um Zusammenhänge und Muster in den Daten zu erkennen. Am Ende steht die Erkenntnis, welche Produkt- und Prozessvariablen die Qualität und Leistung eines Produkts wesentlich beeinflussen.

• Prozessanalyse

Es gibt eine Vielzahl von Werkzeugen, die Messungen aufnehmen und in großen Mengen speichern. In diesen Daten befinden sich oft relevante Informationen für die regelmäßige Qualitätssicherung und für regulatorische Entscheidungen. In Bezug auf eine PAT-Umgebung können Daten aus Batch-Prozessen Informationen enthalten, die Auskunft über die Prozessqualität und die Konformität des Produkts geben. Um die Messergeb-

nisse darzustellen, bietet sich die Erstellung von Grafiken mit Akzeptanzbereichen, Konfidenzgrenzen und Verteilungen an.

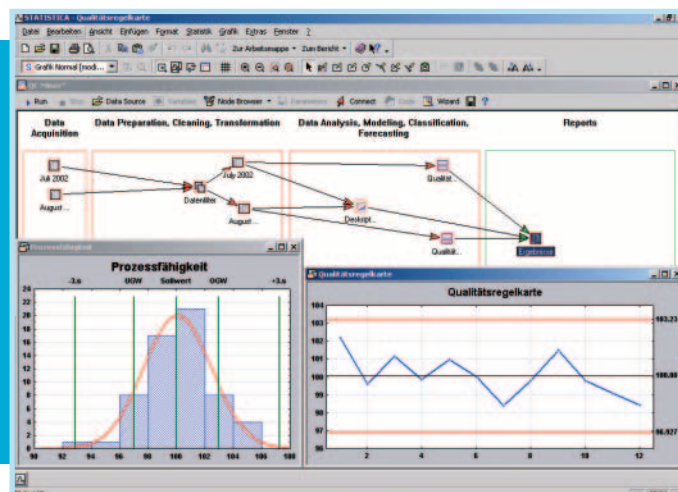
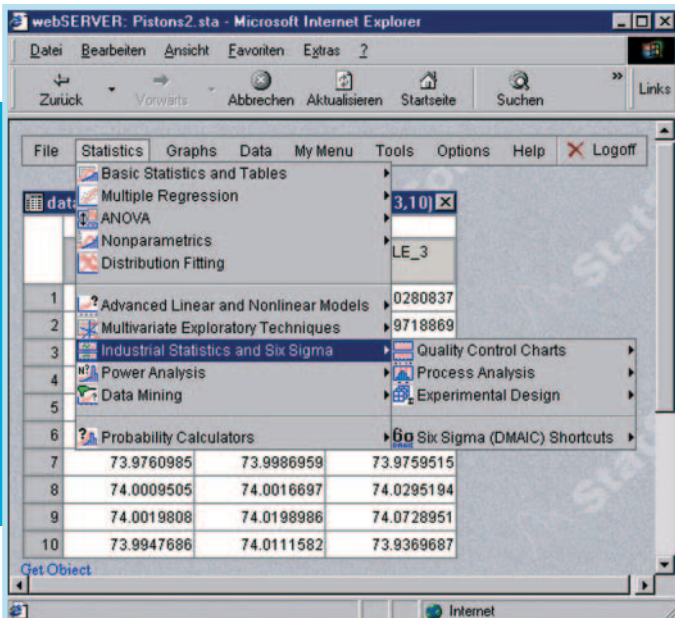
• Prozessüberwachung

Besonders wichtig ist die Überwachung aller kritischen Attribute, möglichst in Echtzeit. Die Überwachung sollte noch weiter auf die Überwachung von Attributen während des Prozesses ausgeweitet werden, anstatt in erster Linie die Endprodukte zu testen. Dabei nennen die Autoren der FDA-Studie explizit die Multivariate Statistische Prozessüberwachung, kurz: SPC – Statistical Process Control, als die Methode der Wahl, um den höchsten Nutzen aus Echtzeitmessungen ziehen zu können. Entscheidungen, die die Qualität des Produktes beeinflussen, sollen auf dem Verständnis des Prozesses und auf Prognosen und Beobachtungen relevanter Prozess- und Produktmerkmale basieren, so die Empfehlung.

• Optimierung und Wissensmanagement

Die Autoren der PAT-Rahmenrichtlinie betonen, dass die Sammlung und Auswertung von Daten über den gesamten Produkt-Lebenszyklus ein andauernder Lernprozess ist.

In den Empfehlungen der FDA werden eine Vielzahl von statistischen Auswerteverfahren genannt. Neben bekannten Methoden, wie zum Beispiel der Versuchsplanung



Data-Mining inklusive: Der Statistica QC-Miner kombiniert klassische SPC-Analysen mit modernen Mining-Technologien.

Moderne Internet-Technologie: Über eine Browseroberfläche können mit der Statistica-Software alle Auswertungen auch über das Internet durchgeführt werden.

und Verteilungsdiagrammen, nennen die Autoren auch neuere und noch nicht so verbreitete Verfahren wie Multivariate SPC und Data Mining. Dabei wird auch deutlich, dass PAT weite Bereiche eines Unternehmens betrifft und daher statistische Auswertungen in etlichen Abteilungen im Unternehmen zur Anwendung gelangen müssen.

Professionelle Werkzeuge für die Datenanalyse

Da auch von großen zu verarbeitenden Datenmengen auszugehen ist, empfiehlt sich der Einsatz einer professionellen Softwarelösung zur Datenanalyse. Eine solche professionelle Lösung bietet ein breites Spektrum an Methoden an, lässt sich an unterschiedliche Anwenderbedürfnisse anpassen und genügt hohen technischen Anforderungen. Das sind zum Beispiel die Skalierbarkeit an große Datenmengen, die Möglichkeiten zur Prozessüberwachung in Echtzeit und der Einsatz des Internets, mit dessen Hilfe die Analysewerkzeuge bedient und die Informationen verteilt werden können. StatSoft bietet mit Statistica eine Produktfamilie an, die diese Anforderungen erfüllt. Statistica ist modular aufgebaut: Neben Modulen für klassische grundlegende und höhere statistische Analysen werden Zusatztools für die Versuchsplanung, die Prozessanalyse, für die Qualitätsregelkartenerstellung und die Multivariate SPC angeboten. Unternehmenslösungen unterstüt-

zen die gemeinsame Arbeit an Projekten und ermöglichen die Nutzung in einer echten Client-Server-Umgebung und über das Internet. Ein entscheidender Vorteil der Statistica-Produktfamilie ist, dass alle Module derselben Bedienungslogik folgen. So fällt dem Anwender der Wechsel zwischen den verschiedenen Modulen nicht schwer. Im Grunde ist Statistica ein einziges Produkt, das nur entsprechend der Erfordernisse im Unternehmen modular zusammengesetzt wird. Folgende Unternehmenslösungen, die natürlich auch integrierbar sind, besitzen im Zusammenhang mit PAT besondere Bedeutung:

- Statistica unternehmensweites Datenanalyse-System (SEDAS) ist ein leistungsstarkes Datenauswertungssystem für Umgebungen, in denen Nutzergruppen Datenbestände gemeinsam analysieren oder die selben definierten Auswertungen und Berichte nutzen. Neben allgemeinen Aufgaben der Datenanalyse ist es für spezielle Anwendungen in Forschung und Entwicklung, Fertigung und Qualitätssicherung geeignet. Alle statistischen Auswertemodule lassen sich in SEDAS integrieren.
- Statistica unternehmensweites SPC-System (SEWSS) ist ein SPC-System für die Prozessüberwachung in Echtzeit. SEWSS beinhaltet alle Funktionen von SEDAS und bietet darüber hinaus eine Schnittstelle zu exter-

nen Datenbanksystemen, um die in der Datenbank kontinuierlich auflaufenden Daten automatisch zu übernehmen und damit verbundene Auswertungen sofort zu aktualisieren. Alle relevanten Daten, die sich auf die Verwaltung der Benutzer und Auswertungen beziehen, werden in einer zentralen Datenbank gespeichert. Kernstück ist ein von StatSoft entwickeltes Datenbankschema, das auf jeder zentralen Standard-Datenbank implementiert werden kann. Damit ist es prinzipiell möglich, von jedem Arbeitsplatz aus auf Daten und Auswertungen zuzugreifen.

- Statistica QC Miner enthält eine umfassende Palette an Data-Mining-Methoden. Data-Mining-Techniken kommen im pharmazeutischen Bereich zunehmend zum Einsatz. Im Statistica QC Miner wird der Nutzer bei seinen Auswertungen durch eine intuitive Benutzeroberfläche und definierte Data-Mining-Projekte unterstützt. Mit diesen Projekten lassen sich Prognosemodelle, die unterschiedliche Verfahren kombinieren, erstellen und für Vorhersagen anwenden. Dank der grafischen Benutzeroberfläche muss der Nutzer keine Syntaxsprache beherrschen, um ein Data-Mining-Projekt von der Datenaufnahme und Datenbearbeitung bis zur Analyse und Anwendung der Modelle zu erstellen. Der Statis-

tica QC Miner ist auch für die Überwachung von Prozessen geeignet, um hier Qualitätsprobleme zu identifizieren, zu verstehen und vorherzusagen. Das Werkzeug kombiniert moderne Data-Mining-Techniken mit Qualitätsregelkarten, Prozessfähigkeitsanalysen und Versuchsplanungsmethoden. Dadurch wird Statistica QC Miner zu einer einzigartigen Data-Ming-Lösung speziell für industrielle Anwendungen.

Die wenigsten lieben die Statistik. Sie ist immer nur Mittel zum Zweck, und im Vordergrund stehen stets die Fachaufgaben. Dennoch zeigen die neuen Empfehlungen der FDA einmal mehr, dass es ohne die Anwendung komplexer statistischer Methoden in der pharmazeutischen Fertigung nicht geht. Statistica bietet diese Methoden, eingebettet in eine moderne, anwenderfreundliche und flexible Softwareumgebung.

Kontakt

StatSoft (Europe) GmbH
 Bernd-Uwe Loll
 Hoheluftchaussee 112
 20253 Hamburg
 buloll@statsoft.de
 www.statsoft.de