

## **Von der Qualitätskontrolle zur Qualitätssicherung – zukunftsweisende Strategien in der pharmazeutischen Industrie**

Von Dr. Michael Rudolph

**Im Bereich der pharmazeutischen Herstellungsprozesse gewinnen Maßnahmen zur Qualitätskontrolle zunehmend an Bedeutung, nicht zuletzt durch die Vorgaben der FDA und der PAT(Process Analytical Technology) -Initiative.**

Die Einführung eines umfassenden Systems zur Qualitätskontrolle setzt ein systematisches Konzept voraus. Die PAT-Initiative erlaubt Risikoabschätzungen und Qualitätskontrollen während der Produktion, die zuverlässig, schnell, direkt und einfach zu handhaben sind. Bei der Herstellung pharmazeutisch wirksamer Produkte findet die PAT-Initiative als systematisches Untersuchungsverfahren zunehmend Verbreitung. PAT bedeutet frei interpretiert, dass analytische Technologien direkt am Prozess (at-line, online oder inline) angewendet werden. Mit der Anwendung dieses Verfahrens lassen sich die mit dem Herstellungs- und Verarbeitungsprozess verbundenen Gefahren und Risiken identifizieren und einschätzen. Beginnend bei der Synthese oder Beschaffung des Rohmaterials bis hin zum Verpacken des Produktes lassen sich kontrollierende Maßnahmen festlegen, die ein sicheres Endprodukt gewährleisten.

Die FDA definiert in „Guidance for Industry PAT“ die Ziele der Initiative:

- Reduktion der Zykluszeiten in der Produktion durch Anwendung von inline, online- und/oder atline - Messungen und Kontrollen
- Vermeidung von schlechten Produkten, Ausschuss, Nacharbeit
- Möglichkeit der Echtzeit-Freigabe des Produktes
- Automatisierung und dadurch Minimierung der menschlichen Fehlerrate.  
Verbesserung der Effizienz und der Variationsmöglichkeiten

Um dies zu erreichen, definiert die FDA folgende Schlüsseltechnologien:

- Multivariate Datenerhebung und –analyse mit den zugehörigen Werkzeugen
- Moderne Prozessanalysatoren oder prozessanalytische chemische Werkzeuge
- Prozess- und Endpunktüberwachung mit modernen Kontrollwerkzeugen
- Kontinuierliche Verbesserung und Wissensmanagementsysteme

Typische Analysensysteme für die Prozesskontrolle sind zum Beispiel NIR-Spektrometer, die schnell und unkompliziert einen oder mehrere Konzentrationen direkt im Prozess überwachen können. Bild 1 zeigt ein NIR-Spektrometer.



Bild 1: PSS Polytec NIR-Spektrometer für die Prozesskontrolle

Das praktische Vorgehen in sieben Punkten:

1. Schwachstellenidentifizierung, Risikoeinschätzung und Bestimmung von Präventivmaßnahmen:  
Die Identifizierung von Gefahren und die Abschätzung des daraus entstehenden Risikos betrifft jede biologische, chemische oder physikalische Größe, aus der für den Endverbraucher eine Gefahr entstehen kann. Aus der Einschätzung des daraus resultierenden Risikos leiten sich die notwendigen präventiven Maßnahmen ab.
2. Identifikation kritischer Schritte im Produktionsprozess: Kritisch sind jene Schritte im Produktionsprozess, an denen Gesundheitsrisiken für Endverbraucher entstehen können. Auffindung, Beschreibung und Auflistung dieser Schritte erfolgen im Rahmen einer präzisen Dokumentation.
3. Etablieren von Grenzwerten für jeden Schritt: Das Einrichten von Kontrollmessungen sowie die Bestimmung der jeweiligen Grenzwerte ist für jeden Produktionsschritt erforderlich.
4. Etablierung von Monitoring - Systemen: Diese Überwachung kann sowohl durch Menschen, als auch durch vollautomatische Systeme erfolgen.
5. Einrichtung von Korrekturmaßnahmen: Bei der Überschreitung von Grenzwerten müssen Maßnahmen bestimmt werden, die den Prozess in den definierten Normalbereich zurückführen.
6. Etablieren von Verifizierungsmaßnahmen: Um zu überwachen, ob das System nach Plan funktioniert, müssen Tests durchgeführt werden.
7. Aufbauen einer Dokumentation: Um zu überprüfen, wann der Prozess den Normalbereich verlassen hat, bzw. um verbesserte Gegenmaßnahmen einführen zu können, bedarf es einer laufenden Dokumentation der Werte. Diese Dokumentation dient darüber hinaus als Legitimation gegenüber internen und externen Kontrollorganen.



Bild 2: Typische Sonde für berührungsfreies Monitoring mit NIR-Spektroskopie

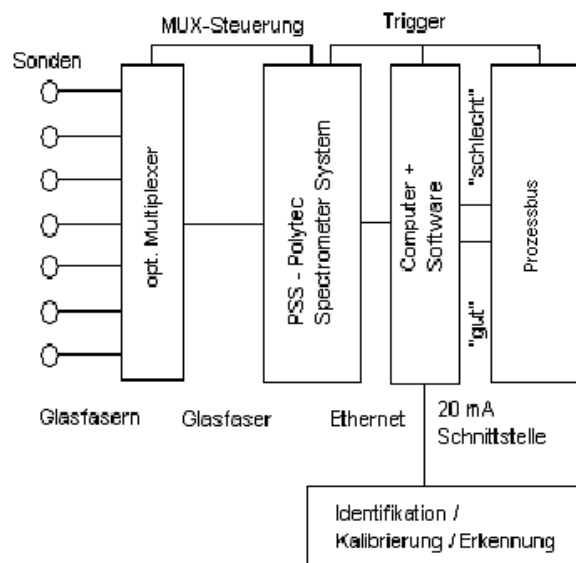
Die Implementierung von Process Analytical Technology:

1. Zunächst gilt es, die zuständigen Stellen im Betrieb bzw. Unternehmen und das Management vom Bedarf und der Effektivität zu überzeugen, um die korrekte Anwendung der spezifisch notwendigen Methoden zu gewährleisten.
2. Ein qualifiziert trainiertes „PAT - Team“ muss benannt werden. Entscheidend hierbei ist, dass die Verantwortlichkeit nicht nur auf eine Person delegiert wird. PAT muss unbedingt bei mehreren verantwortlichen Stellen in unterschiedlichen Bereichen positioniert werden.
3. Nach der Festlegung der Zuständigkeiten und Etablierung des Systems im Herstellungsprozess wird eine Gefahrenanalyse der Produktion erstellt und Messmethoden zur Erfassung und Vermeidung festgelegt und bereitgestellt. Auf die anschließende umfassende Gefahrenanalyse folgt die Erstellung eines PAT - Einsatzplans.
4. Jetzt erfolgen die Implementierungen der Kontrollprozeduren. Optimale Kontrollsysteme haben dabei verschiedene Kriterien zu erfüllen. Aspekte wie Schnelligkeit, Flexibilität, Reproduzierbarkeit und Sensitivität sind hier nur einige Anhaltspunkte. Das PAT - Team des Betriebs wird in der Handhabung und Beherrschung dieser Methoden unterwiesen und führt damit maßgeschneiderte Kontrollen in den Produktionsablauf ein.
5. Die Ergebnisse werden verifiziert und dokumentiert. Eine optimale Dokumentation beinhaltet
  - die Beschreibung des Produkts und seines Verwendungszwecks
  - ein Ablaufdiagramm des Produktionsprozesses und dessen Hauptstufen
  - eine Gefahrenanalyse, welche alle Gefahren während der Produktion identifiziert und Messmethoden zu deren Vermeidung angibt
  - Kontrollblätter, in denen die Grenzwerte aufgelistet sind. Es wird definiert, wie diese Grenzen gemessen werden und was im Falle ihrer Nichteinhaltung veranlasst werden muss.
6. Die chemische offline - Analyse im Labor wird durch atline - Analyse wie z.B. spektroskopische Methoden, schnelle Chromatographie, bildgebende Systeme oder Sensorarrays ersetzt. Multivariate Analysen ermöglichen dann die Integration der Daten in ein Gesamtbild der Produktion.
7. Die atline - Daten werden ohne Veränderungen für die traditionelle Auswertung verwendet, z.B. für die MVI (Multivariate Identifizierung) oder die MSPC (Multivariate Statistische Prozesskontrolle).

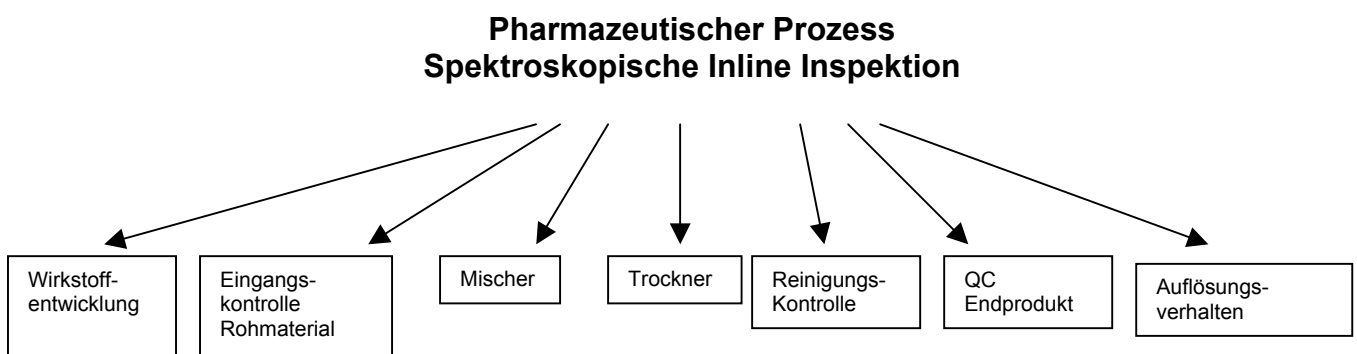
8. Online-PAT: Daten werden im Batch - Betrieb über die gesamten Produktionsschritte erhoben, online MSPC oder BSPC (Batch Statistische Prozesskontrolle).
9. Overall - Online-PAT: Die Kombination der Daten aller Produktionsschritte einschließlich der Rohmaterialien für eine Gesamtkontrolle des Prozesses (beinhaltet 6. bis 8.). Bild 3 zeigt ein typisches Diagramm zur gleichzeitigen Messung an 7 Messstellen und automatischer Übergabe der Messwerte an einen Prozessbus.

Bild 3: Diagramm eines Messplatzes mit 7 Messstellen

Die einzelnen Schritte müssen nicht notwendigerweise in der angegebenen Reihenfolge durchgeführt werden, sondern als Bausteine für ein umfassendes PAT - System betrachtet werden.



PAT soll die komplette Pharmaproduktion abdecken:



- Wirkstoffentwicklung: Pharmazeutische Wirkstoffe müssen eindeutig klassifiziert und in ihrer Reinheit kontrolliert und dokumentiert werden. Neben der Chromatographie werden hier spektroskopische Methoden, besonders die IR- und NIR-Spektroskopie eingesetzt.
- Eingangskontrolle Rohmaterial: Eine schnelle und effektive Identifizierung des Rohmaterials einschließlich der Reinheit ist hier notwendig. Auch hier kann die NIR-Spektroskopie mit speziellen Lichtleitersonden eingesetzt werden. Vorteil

hiervon ist neben der schnellen Identifizierung auch der Abgleich mit den Daten aus dem Labor.

- Mischer: Die Endpunktkontrolle kann mit Hilfe der NIR-Spektroskopie einfach und effektiv durchgeführt werden.
- Trockner: Die Überwachung der Restfeuchte und Endpunktkontrolle ist mit Hilfe der NIR-Spektroskopie einfach möglich.
- Reinigungskontrolle: Überprüfung des Reinigungsmitelesinsatzes. Auch hier kann die NIR-Spektroskopie sowohl die Identität, als auch die Konzentration des Reinigungsmittels überwachen.
- Homogenität der Mischung: Abfüllmaschinen können direkt mit NIR-Spektrometern und speziellen Sonden überwacht werden. Hierbei kann die Identität des Arzneimittels genauso wie die Konzentration verfolgt werden und eventuelle Entmischungen beim Abfüllen erkannt und abgestellt werden.
- Qualitätskontrolle Endprodukt: Qualitative und quantitative Kontrolle soll direkt auf der Abfüllmaschine realisiert werden. Hierbei kann von jeder einzelnen Darreichungsform eine Aufzeichnung erstellt und archiviert werden.
- Auflösungsverhalten: Die Dokumentation wird auch hier erleichtert, wenn man NIR-Spektren zum Auflösungsverhalten archivieren kann.
- (Wirkstoffidentifizierung: Dokumentation)

PAT und Produkthaftungsrisiko:

Risikoabschätzung ist ein zentraler, kritischer Punkt jeder PAT-Initiative. Bei einem systematischen Ansatz kann Chemometrie helfen, Risiken zu verstehen und zur Schadenminderungspflicht beizutragen. Für eine gute Risikoabschätzung müssen die verschiedenen Quellen für Risiken in der Produktion beleuchtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Implementierung eines PAT - Systems in der pharmazeutischen Produktion eine Schlüsselrolle bei der Qualitätssicherung einnimmt. Im November 2003 wurde das Joint QWP/Ad Hoc GMP Inspectors Team für PAT gegründet, das eine harmonische Einführung von PAT in der pharmazeutischen Industrie gewährleisten soll. Besonderer Wert wird gelegt auf:

- Berücksichtigung der gesetzgeberischen und verfahrenstechnischen Randbedingungen in einem europaweiten Regelwerk
- Berücksichtigung und Kommentierung der Dokumente von anderen maßgeblichen Organisationen
- Berücksichtigung von Anwendungen, die PAT bereits verwenden
- Methodenentwicklung für PAT - Inspektoren
- Harmonisierung mit anderen regionalen Qualitätskontrollsystemen
- Training
- Umfassende Kontrolle durch Inline Spektroskopie

Literatur:

- 1) Umetrics PAT Methodentechnische Veröffentlichung
- 2) AAPS Focus Group PAT Veröffentlichung
- 3) Nancy Mathis, PAT, A First-Birthday Standardization Update, Pharmaceutical Technology 13, 2004
- 4) Christina Graffner, Medical Products Agency, Uppsala, Vortrag
- 5) FDA Pharmaceutical CGMPs, Guidance for Industry, September 2004
- 6) Polytec, PSS – PAT, Leitfaden