

# Kristallklare Ergebnisse

ANWENDER:

Novartis Pharma

## Statistische Versuchsplanung beschleunigt Kristallisationsprozesse

Qualitätsprobleme und mangelnde Effizienz können in der Prozessindustrie erhebliche finanzielle Verluste nach sich ziehen. Führende Unternehmen dieser Branchen etablieren deshalb eine Kultur des kontinuierlichen Strebens nach Prozessverbesserung und stellen ihren Mitarbeitern die Werkzeuge zur Verfügung, um dieses Ziel auch tatsächlich zu erreichen. Ein nützliches Hilfsmittel ist dabei die statistische Versuchsplanung.



1: Engpässe vermeiden: Die statistische Versuchsplanung beschleunigte zum Beispiel die Herstellung eines Pharmazwischenprodukts bei Novartis Pharma

Dr. Ekkehard Glimm, Berater in Angewandter Statistik, Aicos Technologies, und Dr. Ulrich Meier, Process Technology Group 2, Novartis Pharma



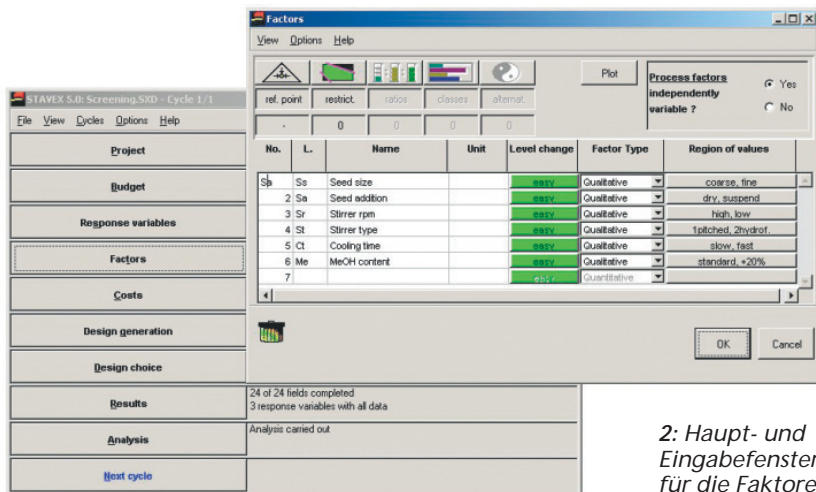
Für den Einsatz der statistischen Versuchsplanung definiert der Produktionsfachmann zunächst ein oder mehrere Optimierungskriterien – zum Beispiel Ertrag, Menge an Rückständen im Endprodukt, Reaktionsdauer – und stellt dann eine Liste möglicher Einflussfaktoren zu diesen Zielgrößen auf, etwa Katalysatormenge, Reaktionstemperatur, Rührerform usw. Die statistische Versuchsplanung ermöglicht es, auf Grund dieser Angaben einen Versuchsplan zu erstellen, welcher mit der geringst möglichen Anzahl an Versuchen die optimale Einstellung der Einflussfaktoren findet. Moderne, leistungsfähige Computerprogramme mit komfortabler Benutzerführung ermöglichen dem Produktionsexperten den Einsatz dieser hocheffizienten Technik auch ohne umfangreiche Statistik-Kenntnisse.

### Ziel: Verkürzung der Durchlaufzeit

Bei Novartis Pharma in Basel wurde die statistische Versuchsplanung im Rahmen eines

Projekts zur Beseitigung eines Zykluszeit-Engpasses in der Herstellung eines pharmazeutischen Zwischenprodukts eingesetzt. Der Engpass bestand in einem nicht-klassischen Reaktions-/Kühlungskristallisations-schritt mit anschließender Filtration der hochviskosen Mutterlauge und aufwändiger Waschung des Filterkuchens mit großen Lösemittelmengen. Das Primärziel des Projekts war die Verkürzung der Zykluszeit in Kristallisation, Filtration und Waschung. Dazu wurde in Laborexperimenten vor allem der spezifische Filterkuchenwiderstand als Qualitätsgröße verwendet, welcher einerseits direkt die Filtriergeschwindigkeit beschreibt, andererseits indirekt auch mit der Kristallisationsqualität (primäre Kristallgröße) und der Filterkuchenstruktur (Kristallagglomeration) zusammenhängt.

Für die Erstellung der Versuchspläne wurde die Versuchsplanungssoftware Stavex eingesetzt, welche mittlerweile in der Version 5 zur Verfügung steht. Das Programm führt den Benutzer mit einer klar strukturierten Abfolge von Schritten durch die Projekt-



2: Haupt- und Eingabefenster für die Faktoren

Spezifikation (Bild 2). Dialogboxen mit Fragen und allgemein verständlichen Kommentaren helfen dem Anwender dabei, Zielgrößen, Faktoren und Randbedingungen der Experimente präzise zu definieren. Für Sonderfälle, wie Mischungen, Restriktionen der Variationsbereiche mehrerer Faktoren, undurchführbare Experimente und Schwierigkeiten beim Wechsel von Faktoreinstellungen, steht eine große Zahl von Optionen zur Verfügung. Die Menüführung ist jedoch so konzipiert, dass der rote Faden bei der Projekt-Spezifikation nie verloren geht.

## Screening: Die Spreu vom Weizen trennen

Im vorliegenden Projekt wurde zunächst ein Screening der für die Kristallisation potenziell wichtigen Faktoren Impfkristallgröße, Zugabe der Impfkristalle (trocken/suspendiert), Rührertyp, Rührgeschwindigkeit, Abkühlzeit und Lösemittelmenge durchgeführt. Als sekundäre Zielgröße wurde ne-

ben dem Filterkuchenwiderstand auch die Primärkristallgrößen-Verteilung (Sympatec Helos Laserbeugung, offline) sowie die Agglomeratgrößen-Verteilung in der Suspension (Lasentec FBRM-Sonde, in-situ) untersucht, um deren Relevanz für den Filterkuchenwiderstand und damit die Zykluszeit abzuklären.

Nach der Eingabe dieser Variablen erzeugt die Software geeignete Versuchspläne mit systematischer Variation der Faktoreinstellungen. Aus der Liste der vorgeschlagenen Pläne wurde in diesem Fall ein so genannter Plackett-Burman-Versuchsplan mit acht Versuchen gewählt. Dieser Plan zielt zunächst auf eine Unterscheidung von wichtigen und unwichtigen Faktoren und noch nicht auf die optimale Faktorkonstellation.

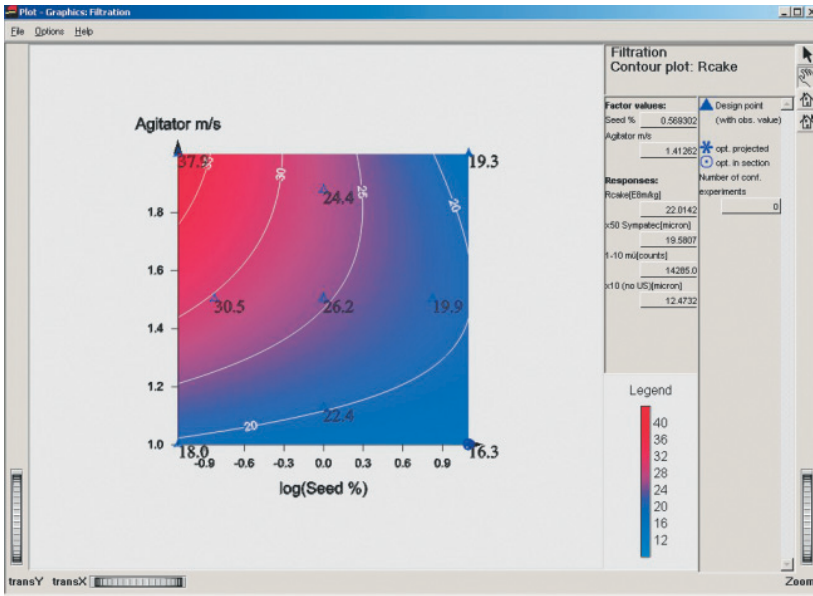
Nach Durchführung der Experimente und Eingabe der Ergebnisse liefert Stavex einen umfangreichen, aber ohne Fachjargon formulierten Analysereport im HTML-Format. Diesem ist zu entnehmen, dass nur die suspendierten Impfkristalle, langsame Rührgeschwindigkeit und eine erhöhte Lösemittelmenge den Filterkuchenwiderstand wesentlich reduzierten. Der vermutete Zusammenhang zwischen Primärkristall- bzw. Suspensions-Agglomeratgröße und Filterkuchenstruktur bzw. Filtrationszeit bestätigte sich nicht.

## Optimierung: Die beste Faktoreinstellung

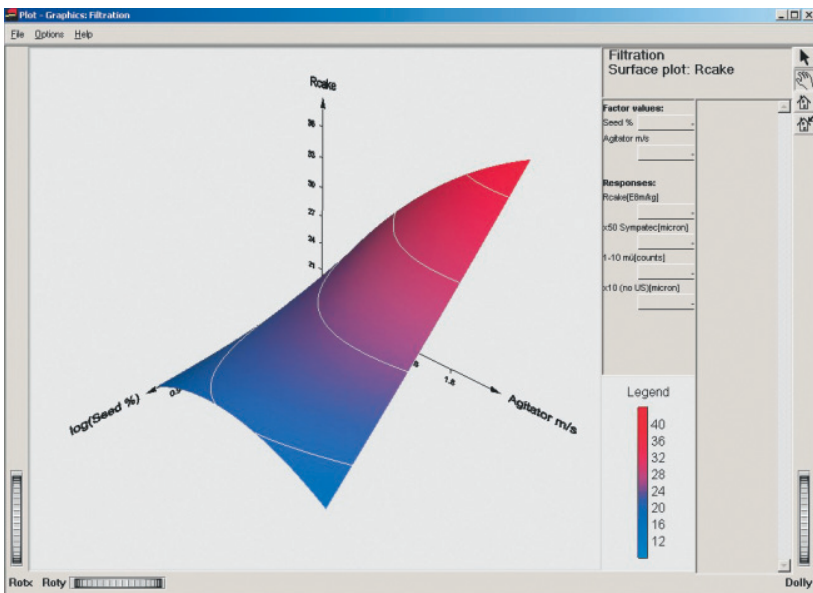
Auf Grund der Ergebnisse der Analyse gibt die Software auch Empfehlungen zum weiteren Vorgehen. In diesem Fall wird vorgeschlagen, die erzielten Resultate durch ein Optimierungsexperiment zu präzisieren. Dies wurde auch getan, und zwar mit der Rührgeschwindigkeit und einem neu eingeführten Faktor, dem Verhältnis Impfkristalle zu Batchgröße. Alle anderen Faktoren wurden entweder auf ihrem entsprechend besten Niveau fixiert (wenn sie sich in der vor-

### Versuchsplanung

Das Versuchsplanungstool Stavex wird unter anderem zur Maximierung der Ausbeute in der chemischen bzw. biotechnologischen Synthese, Optimierung der Thermoversiegelung von Blisterpackungen für Tabletten, Optimierung von Tablettenformulierungen, Analyse der Auflösungs-geschwindigkeit von Retard-Präparaten und Identifikation wichtiger Mischungskomponenten in der Klebstoffproduktion eingesetzt. Zu den Anwendern zählen unter anderem Alcan Airex, Bayer, Ciba, DSM, Ems-Chemie, F. Hoffmann-La Roche, Nestlé und Novartis.



3: Höhenlinienplot von Filterkuchenwiderstand gegen Impfkristall-Verhältnis und Rührgeschwindigkeit



4: Oberflächenplot von Filterkuchenwiderstand gegen Impfkristall-Verhältnis und Rührgeschwindigkeit. Die Darstellung kann interaktiv gedreht werden

hergehenden Analyse als wichtig erwiesen hatten, aber nur in Stufen variiert werden konnten), oder sie wurden auf das „bequemste“ Niveau gesetzt (wenn sie sich als unwichtig erwiesen hatten).

Stavex schlug für diese neuen Bedingungen einen Versuchsplan mit neun Experimenten vor. Im Gegensatz zum Plan aus der Screening-Phase steht nun die Feineinstellung der untersuchten beiden Faktoren im Vordergrund. Als „Kompromisstufe“ zwischen Screening und Optimierung kennt Stavex noch die Modellierungs-Phase, in der eine mittelgroße Anzahl von Faktoren (typischerweise vier bis acht) insbesondere im

Hinblick auf Wechselwirkungen untersucht wird. Diese Phase wurde hier jedoch übersprungen.

Die besten Resultate werden bei geringer Rührgeschwindigkeit und hohem Impfkristall-Verhältnis erzielt. Die Analyse zeigt jedoch auch, dass auf Grund von Wechselwirkungen zwischen Rührgeschwindigkeit und Impfkristall-Verhältnis eine hohe Rührgeschwindigkeit durch ein hohes Impfkristall-Verhältnis ausgeglichen werden kann und umgekehrt. Gute Resultate werden also sowohl bei niedriger Rührgeschwindigkeit, unabhängig vom Impfkristall-Verhältnis, als auch bei hohem Impfkristall-Verhältnis, un-

abhängig von der Rührgeschwindigkeit, erzielt. Vor allem das letztere Ergebnis ist bedeutsam, weil einer Reduktion der Rührgeschwindigkeit in der Produktion durch Anforderungen von Wärmeübergang und Durchmischungsgüte Grenzen gesetzt sind.

Der Stavex-Analysebericht ermöglicht diese Erkenntnisse durch die Benennung der wichtigen Faktoren und Wechselwirkungen und einer quantitativen Schätzung ihres Effekts durch ein empirisches mathematisches Modell, welches den Zusammenhang von Einflussfaktoren und Zielgrößen beschreibt. Die Software prüft automatisch die Modellqualität und gibt im Falle von Defiziten Empfehlungen zur Modifikation, zum Beispiel durch eine Transformation der Zielgröße. Sehr nützlich für die Modelldiagnose, insbesondere aber auch für ein besseres Verständnis der Ergebnisse, sind die vielen Typen von Grafiken, welche Stavex zur Verfügung stellt. Die Version 5 ist gegenüber den älteren Versionen um zahlreiche Optionen erweitert worden, welche neben neuen Plottypen auch erweiterte Möglichkeiten der Benutzer-Interaktion, wie Rotation von Grafiken, Änderungen von Farben und Symbolgrößen, und vielseitigere Möglichkeiten der Anordnung mehrerer Abbildungen zu einer Mehrfachgrafik umfassen. Bild 3 zeigt den modellierten Zusammenhang zwischen den Einflussfaktoren und der Hauptzielgröße Filterkuchenwiderstand. Die tatsächlich erzielten Ergebnisse sind ebenfalls eingezeichnet. Sie stimmen gut mit den entsprechend vorhergesagten Werten überein, was auf ein adäquates Modell hindeutet. Bild 4 zeigt die gleiche Situation als Oberflächenplot.

### Durchlaufzeit halbiert

Durch die aus dem systematischen Versuchsplanungsansatz gewonnenen Erkenntnisse und entsprechende Maßnahmen in der Produktion konnte die Filtrations-Zykluszeit von über 46 auf 37 Stunden vermindert werden.

Zusätzlich ergaben sich durch das vertiefte Verständnis des Kristallisationsprozesses wichtige Anregungen für weitere Verbesserungen. Auf Grund der Erkenntnis, dass Rührgeschwindigkeit und Impfkristall-Suspension und -Menge als Faktoren für die Filtrierbarkeit der Kristallsuspension wichtig sind, wurde entschieden, einen optimierten Rührer sowie einen separaten, gut durchmischten Impfkristall-Behälter einzusetzen und das Lösemittelverhältnis zu optimieren. Durch diese Maßnahmen konnten die Kristallisations- und Filtrationszeit jeweils auf weniger als 24 Stunden reduziert werden.