

AICOS Technologies AG

Dr. Philippe SOLOT & Dr. Tibor DUDÁS

Efringerstrasse 32

CH-4057 Basel, Switzerland

Tel.: +41 61 686 98 77

Fax: +41 61 686 98 88

Web: <http://www.aicos.com>

Rückverfolgbarkeit der Batches für einen chemischen Produktionsprozeß

Ein Projekt von AICOS Technologies

Aufgabenstellung

Im Rahmen eines GMP-Validierungsvorganges möchte ein Chemiewerk den Produktionsprozeß eines chemischen Wirkstoffes hinsichtlich der Rückverfolgbarkeit der Batches analysieren. Mittels mathematischer Berechnungen und einer Simulationsstudie mit dem Softwarepaket SIMBAX wurde bewiesen, daß die Rückverfolgbarkeit der Endprodukt-Batches gewährleistet werden kann. Diese Analyse wurde sowohl für das übliche Rezept aus dem Prozeßleitsystem als auch für zwei Extremvarianten durchgeführt, um Aussagen machen zu können, welche gegenüber allfälligen Produktionsstörungen robust sind.

Modellierung des Prozesses

Der betrachtete Produktionsprozeß besteht aus zehn Bearbeitungs- und sechs Pufferungsstufen, wobei für jede Prozeßstufe eine einzige Apparatur zur Verfügung steht. Der Prozeß fängt mit einer batchweise arbeitenden Stufe an, dann wird das Material in einen Puffertank gelagert und von dort aus kontinuierlich weiterverarbeitet. Nach einer weiteren Pufferungsstufe kommt eine zweite Batch-Stufe, welche von mehreren einanderfolgenden kontinuierlichen Operationen mit Zwischenpufferung gefolgt wird. Der Prozeß beendet sich schließlich mit vier Batch-Stufen.

Um ein tieferes Verständnis des Prozesses gewinnen und die Batchidentifikation durchführen zu können, wurden das *Rezept* (Modell des Prozesses) und das *Layout* (Modell der Anlage) in der Materialflußsimu-

lationssoftware SIMBAX abgebildet. Da die Mischung von verschiedenen Batches nur in den Puffertanks möglich ist und keine der letzten drei Batch-Stufen den Engpaß der analysierten Produktion bildete, mußten diese Stufen in das Simulationsmodell nicht integriert werden. In einem Endprodukt-Batch waren somit die Anfangsbatches gleich vertreten wie in einem Batch der letzten Modellstufe.

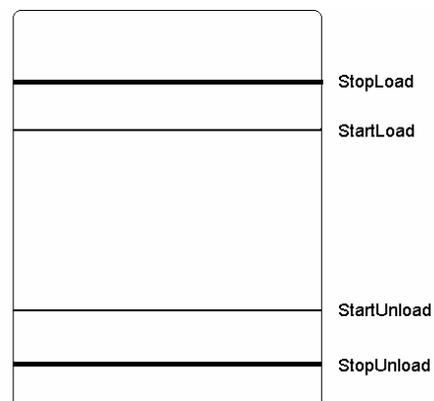


Abbildung 1. — Modellierung eines Puffertanks.

Die Puffertanks, die bei der Vermischung von Batches eine zentrale Rolle spielen, wurden wie folgt modelliert. Ein Puffertank wird von den vier in Abbildung 1 definierten Parametern *StopLoad*, *StartLoad*, *StartUnload* und *StopUnload* gesteuert. Diese Parameter entsprechen Grenzmengen und bestimmen, ab oder bis welches Niveau ein Puffertank beladen oder entleert werden darf. Sie besitzen daher in der Regel für verschiedene Puffertanks unterschiedliche Werte.

Ausgangssituation ist ein leerer Puffertank, der nur beladen werden darf, bis sein Inhalt mindestens *StartUnload* beträgt. Ab diesem Zeitpunkt darf der Inhalt des Tanks nur noch zwischen den zwei fett dargestellten Linien, welche durch *StopLoad* und *StopUnload* definiert sind, schwanken. Der Tank kann somit befüllt und entleert werden (evtl. sogar gleichzeitig), solange der Inhalt zwischen diesen Grenzen liegt. Erreicht der Inhalt die obere Grenze *StopLoad*, dann darf der Tank keine Ware mehr empfangen, bis der Inhalt auf das Niveau von *StartLoad* gesunken ist. Auf analoge Weise darf der Tank keine Ware mehr liefern, sobald sein Inhalt *StopUnload* erreicht hat und solange er nicht auf das Niveau von *StartUnload* wieder gestiegen ist.

Die drei obenerwähnten Prozeßvarianten unterscheiden sich nur in diesen 4 Werten für die einzelnen Puffertanks. Die zwei extremen Varianten entsprechen Situationen, in denen die Tanks stets mit minimalem bzw. maximalem Inhalt gefahren werden.

Simulationsmethodologie

Den Ergebnissen liegt die mit einer angepaßten SIMBAX-Version berechnete Zusammensetzung der Endprodukt-Batches zugrunde, die darstellt, welche Anfangsbatches in jedem Endprodukt-Batch vertreten sind und wie hoch ihr entsprechender prozentualer Anteil ist. Diese Zusammensetzung wurde für jede betrachtete Prozeßvariante jeweils für ca. 200 Endprodukt-Batches berechnet.

Die eingesetzte Simulationsmethodologie ermöglichte, die Zusammensetzung des Inhaltes jedes Puffertanks – d.h. dessen Verteilung auf einzelnen Anfangsbatches in Prozenten – bei jedem Transfervorgang in oder aus einem Tank neu zu berechnen und somit auf dem laufenden zu halten. Bei dieser Berechnung mußten drei Fälle unterschieden werden, je nach dem ob der Puffertank

- (a) nur beladen,
- (b) nur entleert oder
- (c) gleichzeitig beladen und entleert wurde.

Daraus wurde die Zusammensetzung der Endprodukt-Batches abgeleitet.

Ergebnisse

Für alle drei in Betracht genommenen Prozeßvarianten wies die Batch-Zusammensetzung eine hohe Regelmäßigkeit auf, wodurch die Rückverfolgbarkeit der Batches trotz der vielen kontinuierlichen Prozeßstufen gewährleistet werden konnte. Im Falle des normalen Prozesses waren stets – bis auf eine kurze Produktionsstartphase – 12 Anfangsbatches pro Endprodukt-Batch mit einem Anteil von über 0,1% vertreten. Dabei betrug der maximale Anteil eines Anfangsbatches in einem Endprodukt-Batch ca. 16,8% (siehe Abbildung 2, die für sieben verschiedene Endprodukt-Batches ihre Zusammensetzung in Anfangsbatches zeigt).

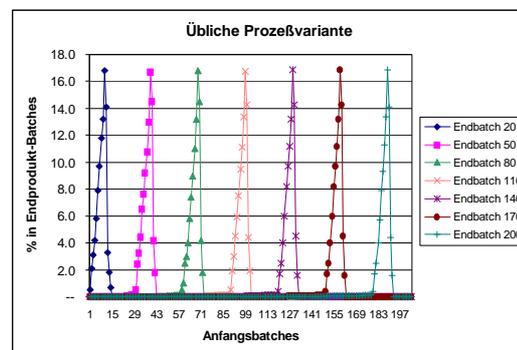


Abbildung 2. — Aufteilungen der Endprodukt-Batches 20, 50, 80, 110, 140, 170 und 200.

Bei einer Produktionsfahrweise mit fast leeren Puffertanks reduzierte sich die Anzahl signifikant verteilter Anfangsbatches in einem Endprodukt-Batch auf 5, während sie bei einer Fahrweise mit eher vollen Puffertanks den Wert 14 erreichte. Der maximale Anteil betrug für diese Prozeßvarianten ca. 50% bzw. 16%. Somit bildete der Wert 14 für die Anzahl signifikant (bei einem Grenzniveau von 0,1%) verteilter Anfangsbatches pro Endprodukt-Batch ein Ergebnis, das sowohl auf der sicheren Seite als auch unweit von der Realität der normalen Variante war.

Die Betrachtung anderer Signifikanzlevels führte dank der hohen Regelmäßigkeit der Batch-Zusammensetzungen zu ähnlichen Schlußfolgerungen, jedoch mit anderen numerischen Werten. Somit wurde die Rückverfolgbarkeit der Batches für den betrachteten Prozeß endgültig etabliert.