
*„ENTWICKLUNG EINES COMPUTERGESTÜTZTEN FMEA ANSATZES
ZUR VERKNÜPFUNG VON QUALITÄTSATTRIBUTEN UND PROZESS-
PARAMETERN UNTER VERWENDUNG VON MASCHINELLEM LERNEN“*

Dissertation

zur Erlangung des Grades

"Doktor der Naturwissenschaften"

im Promotionsfach Pharmazeutische Technologie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

Philipp Gattig

geb. in Lutherstadt Wittenberg

Mainz 2020

Berichtersteller:

Tag der mündlichen Prüfung:

Danksagung

„Wege entstehen dadurch, dass man sie geht.“

- Franz Kafka

Für das Anfertigen dieser Arbeit gilt mein spezieller Dank meinem Hochschulbetreuer, [REDACTED], für die stete freundliche Unterstützung und methodischen Anregungen. Des Weiteren bedanke ich mich bei [REDACTED] aus der Entwicklungsabteilung von Boehringer Ingelheim, dessen Unterstützung und Beratung die Ergebnisse dieser Arbeit ermöglichen.

Darüber hinaus möchte ich mich beim gesamten Team des Respiromaten bedanken, deren Einsatz, Interesse und Mitarbeit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mir für meinen Weg das nötige Rüstzeug gaben und mich auf meinem Ausbildungsweg immer unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abbildungsverzeichnis | VII |
| Tabellenverzeichnis..... | IX |
| Glossar..... | X |
| Einheitenverzeichnis | XII |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Risiken in Industrie und Alltag..... | 1 |
| 1.2 Motivation | 1 |
| 1.3 Aufgabenstellung..... | 2 |
| 1.4 Ableitung der Prinziplösung..... | 4 |
| 1.4.1 Methodik | 4 |
| 1.4.2 Konzept zur Aufgabenstellung Teil A | 4 |
| 1.4.3 Konzept zur Aufgabenstellung Teil B..... | 5 |
| 1.4.4 Konzept zur Aufgabenstellung Teil C..... | 5 |
| 1.5 Anforderungskataloge | 7 |
| 1.5.1 Anforderungskatalog Aufgabenstellung Teil A | 7 |
| 1.5.2 Anforderungskatalog Aufgabenstellung Teil B | 7 |
| 1.5.3 Anforderungskatalog Aufgabenstellung Teil C | 9 |
| 1.6 Übersicht der behördlichen Anforderungen an das Risikomanagement | 10 |
| 1.6.1 ICH Q8 (R2) – Leitfaden zur pharmazeutischen Entwicklung | 10 |
| 1.6.2 ICH Q9 – Leitfaden zum Qualitäts- und Risikomanagement | 12 |
| 1.6.3 ICH Q10 – Leitfaden zum pharmazeutischen Qualitätssystem | 14 |
| 1.6.4 Aide-mémoire - Risikobeurteilung..... | 14 |
| 1.6.5 EU-GMP-Leitfaden | 15 |
| 1.6.6 FDA – Ein risikobasierter Ansatz | 15 |
| 1.6.7 Regularien an Medizinprodukte/ Combination Products..... | 15 |
| 1.6.8 Zusammenfassung der behördlichen Anforderungen | 16 |
| 1.7 Risikomanagement zwischen Theorie und Praxis | 16 |
| 2 Material und Methoden | 18 |
| 2.1 Die FMEA als Risikodokumentation | 18 |
| 2.1.1 Historie | 18 |
| 2.1.2 Aufbau einer FMEA..... | 18 |
| 2.2 Erstellung einer FMEA nach internen Vorgaben bei Boehringer Ingelheim | 19 |
| 2.2.1 Komponenten der FMEA bei Boehringer Ingelheim..... | 19 |
| 2.2.2 Korrelationsmatrix | 20 |
| 2.2.3 FMEA Formblatt..... | 20 |
| 2.3 Weitere Arten der Risikodokumentation..... | 22 |
| 2.3.1 FTA – Fault Tree Analysis..... | 22 |
| 2.3.2 HACCP - (Hazard Analysis and Critical Control Points)..... | 23 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.3.3 | Ishikawa-Diagramm | 24 |
| 2.3.4 | Control Strategy Summary - CSS | 25 |
| 2.4 | Softwaretools im Risikomanagement | 25 |
| 2.4.1 | APIS IQ-Software | 25 |
| 2.4.2 | Microsoft® Excel | 25 |
| 2.4.3 | Weitere CAQ-Systeme | 26 |
| 2.5 | Der Respimat von Boehringer Ingelheim | 26 |
| 2.5.1 | Einführung | 26 |
| 2.5.2 | Die Prozesskette im Überblick | 27 |
| 2.5.3 | Aufbau und Funktion Device | 28 |
| 2.5.4 | Aufbau und Funktion CCO-Behälter | 29 |
| 2.5.5 | Aufbau und Funktion Kunststoffverschluss mit Einlage (KVmE) | 30 |
| 2.5.6 | Aufbau und Funktion Reservoir | 30 |
| 2.5.7 | Aufbau und Funktion Kartusche | 31 |
| 2.6 | Blasformprozess des CCO Behälters | 32 |
| 2.6.1 | Prozessbeschreibung CCO-Herstellung | 32 |
| 2.6.2 | Überwachung des Blasformprozesses | 35 |
| 2.6.3 | Messwertaufnahme während des Blasformprozesses | 36 |
| 2.7 | Mathematik der Modellfindung/ Funktionsregression | 37 |
| 2.7.1 | Abgrenzung | 37 |
| 2.7.2 | DoE – Design of Experiments | 37 |
| 2.7.3 | Maschinelles Lernen | 39 |
| 2.7.4 | Bewertung und Methodenauswahl der Funktionsapproximation | 46 |
| 3 | Umsetzungen | 47 |
| 3.1 | Prolog zum Risikomanagement der Kartuschenherstellung | 47 |
| 3.2 | Problemidentifikation | 48 |
| 3.3 | Gap-Analyse | 49 |
| 3.3.1 | Vorbetrachtung | 49 |
| 3.3.2 | Risk Assessments | 49 |
| 3.3.3 | Produkt-FMEAs | 50 |
| 3.3.4 | Restliche FMEA Landschaft | 50 |
| 3.3.5 | Fazit der Gap-Analyse | 51 |
| 3.4 | Aufgabenstellung Teil A – FMEA Konzept | 51 |
| 3.4.1 | Zielstellung neuer (Prozess-)FMEAs | 51 |
| 3.4.2 | Prozess-FMEA der Blasmaschine | 57 |
| 3.4.3 | Weitere FMEA Umsetzungen | 60 |
| 3.5 | Aufgabenstellung Teil B – FMEA Suchsoftware | 61 |
| 3.5.1 | Software | 61 |
| 3.5.2 | Datenextraktion aus den Quelldateien | 62 |
| 3.5.3 | Datenbank | 63 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.5.4 | Suchfunktion | 67 |
| 3.5.5 | GUI - Graphical User Interface | 69 |
| 3.5.6 | Weitere Funktionen | 72 |
| 3.5.7 | Zusammenspiel der Modullösungen | 73 |
| 3.5.8 | Gesamtentwurf der FMEA-Suchsoftware | 74 |
| 3.5.9 | Anwendung und Erkenntnisse..... | 74 |
| 3.5.10 | Veröffentlichung..... | 75 |
| 3.6 | Aufgabenstellung Teil C – Prozesssimulation..... | 76 |
| 3.6.1 | Aufbau des Simulationsprogramms | 76 |
| 3.6.2 | Ermittlung des Datensatzes zur Modellbildung | 77 |
| 3.6.3 | Modellfindung mittels maschinellem Lernen | 79 |
| 3.6.4 | Datenbereitstellung im Simulationsprogramm..... | 90 |
| 3.6.5 | Simulationsprogramm | 91 |
| 4 | Auswertung und Diskussion..... | 94 |
| 4.1 | Aufgabenstellung Teil A – FMEA Konzept..... | 94 |
| 4.1.1 | Ergebnis..... | 94 |
| 4.1.2 | Diskussion | 96 |
| 4.1.3 | Ausblick | 97 |
| 4.2 | Aufgabenstellung Teil B – FMEA Suchprogramm..... | 97 |
| 4.2.1 | Ergebnis..... | 97 |
| 4.2.2 | Diskussion und Ausblick..... | 99 |
| 4.3 | Aufgabenstellung Teil C – Prozesssimulation..... | 100 |
| 4.3.1 | Anwendung der neuronalen Netze | 100 |
| 4.3.2 | Ergebnisse der Simulationen | 101 |
| 4.3.3 | FMEA der Blasmachines | 115 |
| 4.3.4 | Diskussion und Ausblick..... | 115 |
| 4.4 | Abschluss..... | 119 |
| 5 | Zusammenfassung | 121 |
| 6 | Abstract | 122 |
| 7 | Eidesstattliche Erklärung..... | 123 |
| 8 | Lebenslauf | 124 |
| 9 | Literaturverzeichnis..... | 125 |
| 10 | Anhang | 133 |
| | Anhang A – Verzeichnisstruktur | 133 |
| | Anhang B – Generischer Risikokatalog | 133 |
| | Anhang C – Tuningparameter der neuronalen Netze..... | 138 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abbildung 1: Thematische Schwerpunkte der Promotion. | 2 |
| Abbildung 2: Entwicklungsprozessmodell nach VDI 2221 | 4 |
| Abbildung 3: Angestrebtes Modell der Verknüpfung von Ein- und Ausgangsgrößen der Blasmachine..... | 6 |
| Abbildung 4: Abhängigkeit zwischen (C)MAs/ (C)PPs und CQAs | 11 |
| Abbildung 5: Darstellung des Risikomanagements Prozesses..... | 12 |
| Abbildung 6: Fehlernetze aus Fehlerfolge (FF), Fehlerart (FA) und Fehlerursache (FU)..... | 19 |
| Abbildung 7: Schematische Darstellung einer FTA..... | 22 |
| Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung eines Ishikawa-Diagramms | 24 |
| Abbildung 9: Abbildung des Respimaten Pro (ReUsable) - bestehend aus Device und Kartusche (Patrone)..... | 26 |
| Abbildung 10: Schematische Schnittansicht des Respimaten (Disposable), bestehend aus Device und Patrone . | 28 |
| Abbildung 11: Prinzipdarstellung der Behälterausformung während des Blasformprozesses..... | 29 |
| Abbildung 12: Stilisierte Abbildung vom Kunststoffverschluss mit Einlage | 30 |
| Abbildung 13: Stilisierte Abbildung der gebördelten Kartusche. Zeichnung nicht maßstabsgetreu. Isometrische Ansicht | 31 |
| Abbildung 14: Schematische Darstellung der Wanddickensteuerung des Extrusionsverfahrens (Einwandig) | 32 |
| Abbildung 15: Schematische Darstellung von Einflussfaktoren auf einen Prozess oder ein Experiment | 38 |
| Abbildung 16: Stilisierte Abbildung eines DoE-Würfels..... | 38 |
| Abbildung 17: Funktionsapproximation durch maschinelles Lernen. | 40 |
| Abbildung 18: Beispielhafte Darstellung eines gefundenen mathematischen Modells mit zwei variierenden Eingangsparametern..... | 41 |
| Abbildung 19: Beispielhafte Darstellung von Underfitting, einer guten Approximation und Overfitting | 42 |
| Abbildung 20: Aufbau eines Multilayerperceptrons mit sigmoidaler Aktivierungsfunktion. Dreischichtiges Netzwerk..... | 44 |
| Abbildung 21: Beispielhafte Darstellung der (nichtlinearen) Transformation vom SVM Algorithmus. | 45 |
| Abbildung 22: Struktur einer Prozess-FMEA. Unterteilung in Prozess (oben)- und Equipmentsicht (unten)..... | 52 |
| Abbildung 23: Auszug aus dem Formblatt mit den generischen Risikopunkten | 54 |
| Abbildung 24: Aufbau des FMEA Formblattes..... | 55 |
| Abbildung 25: Aufbau des zweistufigen Extraktionsalgorithmus. Datenextraktion funktioniert vollautomatisch (FMEA), semiautomatisch (Risk Assessment) und vollständig manuell bei anderen Formaten/ Typen. | 62 |
| Abbildung 26: Beispiel oben: Silbentrennung im PDF-Dokument. Beispiel unten: Darstellung im Programm Heureka. Keine Silbentrennung in Excel-Rohdaten..... | 63 |
| Abbildung 27: Suchauswahl im Programm HeuReKa | 67 |
| Abbildung 28: Darstellung des Wörterbuchs..... | 69 |
| Abbildung 29: Ausschnitt eines beispielhaften Suchergebnis auf der Nutzeroberfläche | 70 |
| Abbildung 30: Darstellung der Suchergebnisse in der Software Heureka..... | 70 |
| Abbildung 31: Eingabemaske bei neuen Datenbankeinträgen | 72 |
| Abbildung 32: PopUp-Fenster mit der farblichen Darstellung der Aktualität der Dokumente | 73 |
| Abbildung 33: Zusammenspiel der Module des FMEA Suchprogramms Heureka. | 73 |
| Abbildung 34: Zusammenhang zwischen Modellfindungs- und Betriebsphase des Simulationsprogramms | 76 |
| Abbildung 35: Beispielhafte Visualisierung der Ergebnisse bei Verwendung eines Random Forest Regressors mit zwei variierenden Parametern..... | 81 |
| Abbildung 36: Manuelle Vermessung der Polyethylenschichtdicke..... | 84 |
| Abbildung 37: Planare Fläche des Polyethylen-Inliners | 84 |
| Abbildung 38: Exemplarische Darstellung der Ausprägung der PE-Schichtdicke vom CCO-Behälter | 84 |
| Abbildung 39: Datenfluss im Simulationsprogramm zur Berechnung der drei IPC-Attribute. | 91 |
| Abbildung 40: Hauptseite der Softwareoberfläche Argus..... | 92 |
| Abbildung 41: Einstellung der Grundspalten für die Düsen 1 - 4..... | 93 |
| Abbildung 42: Optionale Eingabemöglichkeit von absolutem Luftdruck und relativer Luftfeuchte in Absolutwerten | 93 |
| Abbildung 43: Darstellung des kombinierten Einflusses von Massetemperatur PE-Extruder und düsenbezogener Grundspalte auf die PE-Schichtdicke. | 102 |
| Abbildung 44: Darstellung des kombinierten Einflusses von Massetemperatur PP-Extruder und düsenbezogener Grundspalte auf die PE-Schichtdicke | 102 |
| Abbildung 45: Einfluss der Massetemperaturen in beiden Extrudern auf die PE Schichtdicke | 103 |
| Abbildung 46: Schätzung des kombinierten Einflusses der Extruder Drehzahlen auf die Schichtdicke | 103 |
| Abbildung 47: 2D-Plot der Abhängigkeit der Drehzahl von Extruder 1 auf die Schichtdicke..... | 104 |
| Abbildung 48: 2D-Plot der Abhängigkeit der Drehzahl von Extruder 2 auf die Schichtdicke..... | 104 |

| | |
|--|------------|
| <i>Abbildung 49: Schätzung des Grundspalteneinflusses auf die Schichtdicke des Inliners. Düsenbezogene Betrachtung gegenüber der geclusterten restlichen Grundspalten.....</i> | <i>104</i> |
| <i>Abbildung 50: Schätzung der Kragenhöhe in Abhängigkeit der Massetemperatur und der Drehzahl von Extruder 2</i> | <i>105</i> |
| <i>Abbildung 51: Schätzung der Kragenhöhe in Abhängigkeit der Grundspaltenänderung.....</i> | <i>105</i> |
| <i>Abbildung 52: Schätzung der Kragenhöhe in Abhängigkeit der geclusterten und düsenbezogenen Heizzonen .</i> | <i>106</i> |
| <i>Abbildung 53: Einfluss der relativen Luftfeuchte auf die Ausbildung der Kragenhöhe.....</i> | <i>106</i> |
| <i>Abbildung 54: Schätzung des Behältergewichts über die düsenbezogene Grundspaltenänderung und der Drehzahl von Extruder 2 (PP)</i> | <i>107</i> |
| <i>Abbildung 55: Schätzung des Behältergewichts unter Betrachtung der düsenbezogenen und restlichen Grundspalten.....</i> | <i>107</i> |
| <i>Abbildung 56: Schätzung der Änderung des Behältergewichts bei variierender Massetemperatur von Extruder 2.</i> | <i>108</i> |
| <i>Abbildung 57: Schätzung der Änderung des Behältergewichts unter Einfluss der geclusterten Heizzonen.</i> | <i>108</i> |
| <i>Abbildung 58: Einfluss der beiden Extrudermassetemperaturen auf den Gehalt von Irgafos im PE-Inliner.</i> | <i>109</i> |
| <i>Abbildung 59: Einfluss der Drehzahlen von Extruder 1 und Extruder 2 auf den Irgafosgehalt im PE-Inliner. .</i> | <i>109</i> |
| <i>Abbildung 60: Einfluss der PE-Schichtdicke auf den gemessenen Irgafosgehalt im PE-Inliner</i> | <i>109</i> |
| <i>Abbildung 61: Einfluss der geclusterten Heizzonen K1.1 bis K1.10 auf den Irgafosgehalt im PE-Inliner.....</i> | <i>110</i> |
| <i>Abbildung 62: Einfluss der geclusterten Heizzonen K1.11 bis K1.14 (Düse 1 - 4) auf den Irgafosgehalt im PE-Inliner.....</i> | <i>110</i> |
| <i>Abbildung 63: Massedruckänderung von Extruder 1 in Abhängigkeit von Massetemperatur und Drehzahländerung</i> | <i>111</i> |
| <i>Abbildung 64: Änderung des Massedrucks an Extruder 1 bei variierender Heizzonentemperatur im Verteiler.</i> | <i>112</i> |
| <i>Abbildung 65: Änderung des Massedrucks an Extruder 1 bei variierenden Grundspalten.</i> | <i>112</i> |
| <i>Abbildung 66: Massedruckänderung von Extruder 2 in Abhängigkeit von Massetemperatur und Drehzahländerung.</i> | <i>113</i> |
| <i>Abbildung 67: Änderung des Massedrucks an Extruder 2 bei variierender Heizzonentemperatur im Verteiler.</i> | <i>113</i> |
| <i>Abbildung 68: Änderung des Massedrucks an Extruder 2 bei variierenden Grundspalten.</i> | <i>113</i> |
| <i>Abbildung 69: Angedeutete Ausprägung der Vorhersagegüte des mathematischen Modells in Abhängigkeit der Absolutwerte eines Prozessparameters</i> | <i>118</i> |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|-----|
| <i>Tabelle 1: Angewandte Regularien hinsichtlich der Risikodokumentation bei Medizinprodukten.</i> | 15 |
| <i>Tabelle 2: Beteiligte Personen bei Risikomanagementsitzungen.</i> | 17 |
| <i>Tabelle 3: Beeinflussende Faktoren der Risikodokumentation</i> | 17 |
| <i>Tabelle 4: Beispielhafte Darstellung einer Korrelationsmatrix für eine Prozess-FMEA</i> | 20 |
| <i>Tabelle 5: Beispiel eines FMEA-Formblatts mit Fehlerursachenzentrierter Darstellung. Umsetzung in Apis IQ-Software</i> | 21 |
| <i>Tabelle 6: Vor- und Nachteile einer FTA</i> | 22 |
| <i>Tabelle 7: Vor- und Nachteile des HACCP-Konzepts</i> | 24 |
| <i>Tabelle 8: Teilbereiche der Kartuschenfertigung in Ingelheim</i> | 27 |
| <i>Tabelle 9: Prozessschritte der CCO Herstellung mit ihren kritischen Prozessparametern</i> | 34 |
| <i>Tabelle 10: Monitoring des Blasformprozesses</i> | 35 |
| <i>Tabelle 11: Beispiele für die Anzahl von Versuchsdurchführungen bei linearem und nichtlinearem Verhalten nach Formel 2-6 und 2-7</i> | 39 |
| <i>Tabelle 12: Vor- und Nachteile einer DoE.</i> | 39 |
| <i>Tabelle 13: Bewertung der Verfahren zur Modellbildung bezogen auf die Simulation des Blasformprozesses am Standort Ingelheim. Bewertung anhand Schulnotenskala</i> | 46 |
| <i>Tabelle 14: Arten von Risikodokumentationen bei Boehringer Ingelheim</i> | 47 |
| <i>Tabelle 15: Beispiele für Fehlerfolgen, Fehlerarten und Fehlerursachen in einer FMEA</i> | 53 |
| <i>Tabelle 16: Erläuterung der Felder und Hinweise zu Unterschieden zwischen Risk Assessment (RA) und FMEA-Formblatt</i> | 55 |
| <i>Tabelle 17: Bewertungsschlüssel zur Transformation der qualitativen Angaben aus dem Risk Assessment in den quantitativen Bewertungsbereich</i> | 57 |
| <i>Tabelle 18: Bezug der (kritischen) Behältermerkmale auf die definierten CQAs aus CSS (Produkt und Behälter). Fett gedruckt = CQA, Rest = QA</i> | 58 |
| <i>Tabelle 19: Erstellte Risikodokumentationen im Rahmen der Promotion</i> | 60 |
| <i>Tabelle 20: Verwendete Softwareerweiterungen für das FMEA Suchprogramm</i> | 61 |
| <i>Tabelle 21: Spaltennamen und Hintergründe zur Stammdatenbank der Dokumente</i> | 64 |
| <i>Tabelle 22: Spalten der Tabelle mit den Risikopunkten</i> | 65 |
| <i>Tabelle 23: Suchoptionen im Programm Heureka</i> | 68 |
| <i>Tabelle 24: Beispiele zur Arbeitsweise des Suchalgorithmus mit kombiniertem Wörterbuch</i> | 68 |
| <i>Tabelle 25: Sortieroptionen auf der GUI vom FMEA Suchtool</i> | 70 |
| <i>Tabelle 26: Ermittelte widersprüchliche Einträge in der gesamten erfassten Risikodokumentation. Erläuterung im Text</i> | 75 |
| <i>Tabelle 27: Parameterzusammenstellung vom Datensatz</i> | 77 |
| <i>Tabelle 28: Unbekannte und variierende Einflüsse auf den Blasformprozess. Vergleich dazu Tabelle 29</i> | 82 |
| <i>Tabelle 29: Vorteile der Differenzbetrachtung bei der Modellbildung</i> | 86 |
| <i>Tabelle 30: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung der PE-Schichtdicke des CCO-Behälters</i> | 87 |
| <i>Tabelle 31: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung der Kragenhöhe des CCO-Behälters</i> | 87 |
| <i>Tabelle 32: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Gewichts vom CCO-Behälter</i> | 88 |
| <i>Tabelle 33: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Irgafos-Anteils in der PE-Schicht des CCO-Behälters</i> | 89 |
| <i>Tabelle 34: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Massedrucks im Extruder 1</i> | 89 |
| <i>Tabelle 35: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Massedrucks im Extruder 2</i> | 90 |
| <i>Tabelle 36: Gegenüberstellung von Problem (siehe Kapitel 3.3) und Lösungsansatz</i> | 94 |
| <i>Tabelle 37: Beispielhafter Vergleich der Suchgeschwindigkeiten bei verschiedenen Schlüsselwortkombinationen. Suche über 35 Risikodokumente (gesamte Datenbank) hinweg</i> | 98 |
| <i>Tabelle 38: Wichtige Tuningparameter der verwendeten Regressionsmodelle aus der scikit-learn Bibliothek und ihre Funktion</i> | 138 |
| <i>Tabelle 39: Auflistung der finalen Tuningparameter der verwendeten neuronalen Netze</i> | 139 |

Schlagwörter: FMEA, Python, künstliche Intelligenz, maschinelles Lernen, Coextrusionsblasformung, Kunststoffverarbeitung, APIS, Risikoanalysen, Prozesssimulation

Tags: FMEA, Python, artificial intelligence, machine learning, coextrusion blow molding, plastics manufacturing, APIS, risk analysis, process simulation

Glossar

| | |
|-------------------|---|
| Asthma bronchiale | Chronische Erkrankung der Atemwege. Die Bronchien können sich anfallsweise verengen und Husten und Atemnot hervorrufen. |
| BI | Boehringer Ingelheim |
| CAPA | Corrective and Preventive Action (Korrektur- und Vorbeugemaßnahme“) |
| CAQ | Computer aided quality |
| CCO | Cut Crack Open |
| COPD | Chronic obstructive pulmonary disease Chronisch obstruktive Lungenkrankheit, welche von entzündeten und verengten Atemwegen geprägt ist. |
| CPV | Continued Process Verification |
| Datamatrixcode | 2D Code zur Beschriftung. Lesbar via Bildererkennung. |
| DC | Detach Control Ablösekontrolle. Ein Verfahren zur Kontrolle der Kunststoffbehälter, produziert von Boehringer Ingelheim. |
| Design space | Dieser beschreibt das Zusammenspiel von Prozessparametern und Materialattributen und wie sie mit der Produktqualität in Verbindung stehen. |
| DOCX | Speicherformat einer Microsoft® Word-Datei im neuesten Format (seit 2007). Vorherige Versionen verwendeten das „.doc“-Format. |
| DoE | Design of Experiments Statistische Versuchsplanung |
| DPI | Dry powder inhaler Trockenpulver Inhalator. Zerstäubung und Applikation des Wirkstoffs in die Lunge geschieht aktiv durch den Patienten selbst. |
| ERP | Enterprise-Resource-Planning Software zur Planung und Steuerung aller Ressourcen im Unternehmen. |
| FDA | Food and Drug Administration (U.S.) Lebensmittelüberwachungs- und Arzneibehörde der Vereinigten Staaten von Amerika. |
| FMEA | Failure Mode and Effects Analysis (Fehlermöglichkeits- und -einflussanalyse) |
| FTA | Fault Tree Analysis (Fehlerbaumanalyse) |
| HACCP | Hazard analysis and critical control points (Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte) |

| | |
|-------------------------|---|
| Inhaler | Medizinisches Gerät um eine Medikation über die Atemwege in die Lunge zu transportieren. |
| IQ | I nstallation Q ualification |
| LFC | L iquid f illed c ontrol (Dichtigkeitsprüfung) |
| OEM | O riginal E quipment M anufacturer (Originalgerätehersteller/ Erstausrüster) |
| OQ | O perational Q ualification |
| PAAG/ HAZOP | Akronym für P rognose, A uffinden, A bschätzen und G egenmaßnahmen. H azard and O perability (Gefahr und Bedienbarkeit) |
| PDF | P ortable D ocument F ormat (trans)Portables Dokumentenformat, welches plattformunabhängig Dokumente speichern und wiedergeben kann. |
| PHA | P reliminary H azard A nalysis Qualitative Abschätzung von Gefahren auf Basis von Erfahrungen. Beinhaltet zusätzlich die Festlegung von Vermeidungsmaßnahmen. |
| pMDI | P ressurized m etered d ose i nhaler Treibgasbetriebener Dosierinhalator. Freigabe einer definierten Menge an Wirkstofflösung. |
| PQ | P erformance Q ualification |
| SMI | Soft Mist Inhaler |
| SOP | Standard Operation Procedure Standard Arbeitsanweisung |
| URS | U ser R equirements S pecification |
| VDA | V erband d er A utomobilindustrie Interessensverband der deutschen Automobilhersteller und einiger Zulieferer. |
| Volltextsuche | Auch Volltextrecherche genannt. Beschreibt das Auffinden und sinnvolle extrahieren von Informationen aus einer Vielzahl von (unstrukturierten) Dokumenten. |
| Zieh- und Bördelprozess | Blechbearbeitungsverfahren, bei denen unter Raumbedingungen eine Formgebung erfolgt. Ziehprozess: Vertiefen eines Hohlleiters bei Verrin- gern des Außendurchmessers. Bördelprozess: Formschlüssige Verbindung am Ende eines rohrförmigen Werkstücks. |

Einheitenverzeichnis

| Formelzeichen | Bezeichnung | Einheit |
|----------------|---------------------------|--------------------------|
| rF | Relative Luftfeuchtigkeit | % |
| T | Temperatur | °C |
| \dot{m} | Massestrom | m^3/s |
| p _m | Massedruck | bar |
| n | Drehzahl | $1/min$ auch rpm genannt |
| s | Schichtdicke | μm |

1 Einleitung

1.1 Risiken in Industrie und Alltag

Risikoanalysen sind alltäglicher Bestandteil des Lebens. Regelmäßig werden Risiken, Wahrscheinlichkeiten und Folgen bewusst und unbewusst abgewogen – unabhängig davon ob es sich beispielsweise um eine Situation im Straßenverkehr, im Beruf oder im zwischenmenschlichen Umfeld handelt. Die Ergebnisse hängen in diesen Fällen stark von den subjektiven Empfindungen und Erfahrungen des Einzelnen ab. Die Schlüsse sind aus diesem Grund nicht zwangsweise für jede weitere Person nachvollziehbar [11]. Ist dies außerhalb beruflicher Anforderungen noch ersichtlich und allgemein akzeptiert, so kann es vielschichtige Probleme im Arbeitsumfeld nach sich ziehen. Der Aufbau strukturierter, vollständiger und nachvollziehbarer Risikoanalysen ist hier eine mögliche Zielstellung. Selbige werden allerdings von eben diesen Menschen realisiert, welche sonst subjektiv agieren [12].

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die Herausforderungen bei der Erarbeitung einer industriellen FMEA (engl.: “Failure Mode and Effects Analysis“, dt.: „Fehlermöglichkeits- und -Einflussanalyse“) genauer beleuchtet und mögliche neue Herangehensweisen erläutert. Die Industriepromotion wurde bei Boehringer Ingelheim in Ingelheim am Rhein durchgeführt. Die Ergebnisse, sowohl allgemeiner als auch spezieller Natur, wurden in der Abteilung des Respimaten erzeugt und angewendet.

Boehringer Ingelheim gehört zu den größten forschenden Pharmaunternehmen weltweit, der Hauptsitz ist in Ingelheim am Rhein. Die Geschäftsbereiche bestehen aus Humanpharmazeutika, Tiergesundheit und Biopharmazeutika [13]. Die Produktgruppe des Respimaten gehört zur Klasse der Inhalativa, welche verschiedene pharmazeutisch aktive Wirkstoffe enthalten kann [14].

Der Fokus dieser Dissertation liegt weniger auf dem Wirkstoff als vielmehr auf der prozesstechnischen Umsetzung der Kartuschen Herstellung des Respimaten und der anforderungskonformen Risikodokumentation der selbigen.

1.2 Motivation

Im Jahr 2018 wurde von der FDA ein *Warning Letter* an den chinesischen Pharmaziehersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical ausgesprochen. Dieser hat 2011 eine Änderung in seinem Herstellprozess vorgenommen, doch die Änderungen nicht adäquat bewertet, z.B. im Rahmen eines Risk Assessments. Nachfolgend wurde in einer routinemäßig durchgeführten Kontrolle laboranalytisch eine erhöhte Konzentration des krebserregenden Stoffes N-nitrosodimethylamine (NDMA) in einem seiner Wirkstoffe (Valsartan) festgestellt. Allerdings wurde dieser Erhöhung investigativ nicht nachgegangen und eine Erklärung durch die vorhandene (nicht aktuelle) Risikoprozessbetrachtung war nicht möglich. Dies mündete in Summe in einem *Warning Letter*

der FDA und einem chargenbezogenen Rückruf [15]. Dem Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical werden Mängel in der Umsetzung der cGMP Richtlinien vorgeworfen. Dazu gehört u.a. die mangelhafte Risikobetrachtung vom Prozess und Prozessänderungen sowie die Kontrolle der zugelieferten Materialien. [16]

Diese Probleme sind mit einer regelkonformen Risikodokumentation vermeidbar. Aktuelles und umfangreiches Prozesswissen vorausgesetzt, ermöglicht die Erstellung von Risk Assessments und FMEAs die Entwicklung der nachfolgenden Kontrollstrategie. Darüber hinaus lassen sich auffällige Messwerte erklären und entsprechende Maßnahmen begründbar daraus ableiten.

1.3 Aufgabenstellung

Für ein pharmazeutisches Routineprodukt soll ein allgemeingültiges Konzept der Risikodokumentation abgeleitet werden. Das Vorgehen soll, mit Fokus auf der Methode FMEA, die vorhandenen Dokumente der Kartuschen Herstellung vom Respimaten prüfend betrachten und, wo möglich, auf einen gemeinsamen aktuellen technischen und regulatorischen Stand bringen. Dafür lässt sich die Aufgabenstellung der Promotion in drei Teilbereiche gliedern (siehe Abbildung 1).

Ziel ist eine Steigerung der Qualität und Compliance der Risikodokumentation. Die etablierten Vorgehensweisen zur Erstellung dieser Dokumente sollen kritisch beleuchtet und gegebenenfalls überarbeitet werden. Es werden durch die Überarbeitungen Vorteile im Wissensmanagement und im Prozessverständnis erwartet. Dies geht mit den Anforderungen aus ICH Q9 heraus konform (siehe Kapitel 1.6.2).

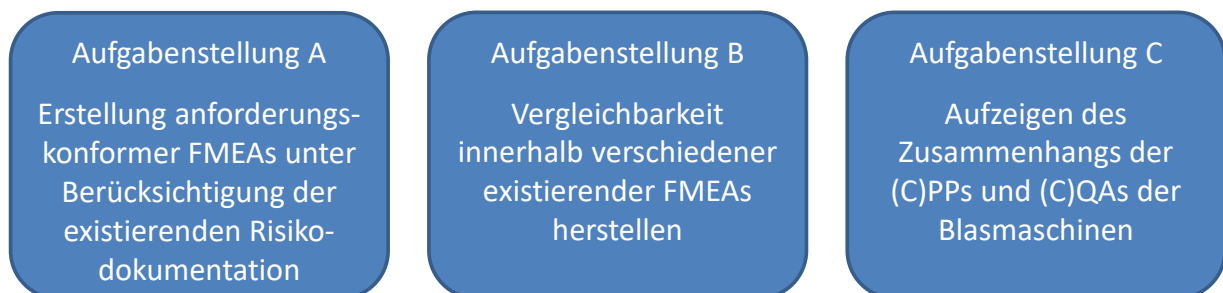


Abbildung 1: Thematische Schwerpunkte der Promotion.

Aufgabenstellung Teil A

In einem ersten Schritt soll eine Gap-Analyse (siehe Kapitel 3.3) der aktuellen Risikodokumentation der Ingelheimer Kartuschenproduktion vom Respimat[®] durchgeführt werden. Ausgehend von den Ergebnissen wird ein Vorgehen erarbeitet werden, welches es ermöglicht, zukünftig einfacher und anforderungskonform eine Risikodokumentation zu erstellen. Ziel ist es das gefundene Konzept an neu zu erstellenden/ überarbeiteten FMEAs aus dem Routineprozess des Respimaten anzuwenden. Der Autor dieser Dissertation tritt während der FMEA-Erstellung als Moderator auf. Vor- und Nachteile der neuen Konzeption sollen bezüglich ihrer Umsetzbarkeit und Praktikabilität kritisch hinterfragt werden.

Aufgabenstellung Teil B

Die Kartuschenproduktion des Respimatens am Standort Ingelheim verfügt über etwa 30 aktuell gültige Risikoanalysen mit direktem Produkt- oder Prozessbezug (Stand April 2017). Diese sind, mit Ausnahme der Produkt-FMEAs und Risk Assessments (siehe Kapitel 3.3), in Form und Inhalt sehr unterschiedlich, was zu einer heterogenen FMEA-Landschaft führt. Die Gründe sind, analog zu Tabelle 3, vielfältiger Natur und nicht in jedem Fall vermeidbar. [17, 18]

Vorhandene und neu zu erstellende Risikoanalysen dürfen sich nicht widersprechen und doppelte Einträge sind zu vermeiden. Dies nachzuweisen erfordert einen Abgleich von allen FMEA-Einträgen mit sämtlichen anderen Einträgen der vorhandenen Risikodokumentation, welches aufwendig, zeitraubend und fehleranfällig sein kann. Gleichzeitig können die vorhandenen Risikoanalysen in Detailtiefe, quantitativer Bewertung und prinzipiellem Aufbau unterschiedlich und schwer zu vergleichen sein. [19]

Typische Suchfunktionen, basierend auf einem Schlagwort, bieten annähernd alle digital vorliegenden Dateiformate mit Ausnahme gescannter Dateien (ohne Worterkennung). Die Suche nach inhaltlich verwandten Einträgen oder über mehrere verschiedene Dokumente und Dateiformate hinweg bietet jedoch keine Standardsoftware. Weiterhin wird die Vergleichbarkeit der Einträge und/ oder der Suchergebnisse durch die unterschiedlichen Darstellungen in den jeweiligen Risikodokumenten erschwert. Das schnelle Finden von Analogien innerhalb der Suchresultate wird somit gehemmt. Hinzu kommen Unterschiede in der Semantik oder autor-spezifische Formulierungen und Abkürzungen, welche die Wiederfindung von Themen in verschiedenen Dokumenten erschwert. [20]

Aus diesem Grund soll eine Methode gefunden und etabliert werden, welche es ermöglicht die bestehende Dokumentation vergleichend betrachten und durchsuchen zu können.

Aufgabenstellung Teil C

Im Zuge der Neuerstellung von FMEAs müssen die kritischen Prozessparameter (CPP) und die Materialattribute (CMA) mit den zugehörigen kritischen Qualitätsattributen (CQA) verknüpft werden. Sind diese Verknüpfungen nicht hinreichend wissenschaftlich belegt, müssen sie auf nachvollziehbare Weise aufgezeigt werden.

Gesucht wird eine Methode, welche es ermöglicht, den mathematischen Zusammenhang vom Eingang auf den Ausgang darzustellen. Dabei sollen die CPPs und gegebenenfalls CMAs mit den CQAs verknüpft werden. Dazu ist eine geeignete Methode zu wählen sowie die begründete Eingrenzung auf die zu betrachtenden Einflussparameter anzugeben. Das gefundene mathematische Modell soll es ermöglichen, auch unbekannte Systemzustände nachzubilden und Aussagen über die zu erwartende Qualität zu treffen (siehe Abbildung 3).

Im Speziellen soll dies bei der Neuerstellung der Prozess-FMEA der Kunststoffbehälterherstellung vom Respimaten geschehen.

1.4 Ableitung der Prinziplösung

1.4.1 Methodik

Aus den drei identifizierten Hauptkomponenten der Aufgabenstellung (siehe Kapitel 1.3) und den Ergebnissen der Gap-Analyse (siehe Kapitel 3.3) ergeben sich drei zu trennende Aufgabenpakete. Diese werden in den nachfolgenden Kapiteln hinsichtlich der Planung und Konzeption spezifiziert. Das Vorgehen orientiert sich an der VDI Richtlinie 2221 (siehe Abbildung 2).

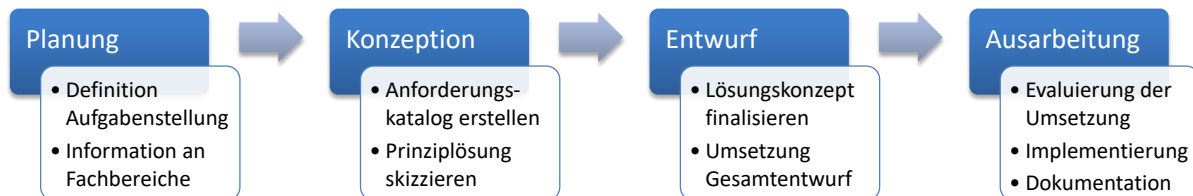


Abbildung 2: Entwicklungsprozessmodell nach VDI 2221 (stark modifiziert) [3].

Gemäß Entwicklungsmethodik wird nach der Aufgabendefinition eine Prinziplösung erarbeitet und darauf aufbauend der Anforderungskatalog abgeleitet. In der Entwurfsphase (auch Gestaltungsphase genannt) wird, beziehend auf die mögliche Prinziplösung, ein Gesamtentwurf erzeugt. Dieser enthält die vereinten Ergebnisse der Teilaufgaben. Im letzten Schritt muss sich die Umsetzung beweisen bevor sie final implementiert und dokumentiert wird. [3]

1.4.2 Konzept zur Aufgabenstellung Teil A

Im Fazit von Kapitel 3.3 wurden die Schwachstellen der FMEA-Dokumentation der Kartuschenproduktion genannt. Einige davon sind systembedingt und nur schwer vermeidbar.

Gesucht wird ein Vorgehen, welches Qualifizierungs- und Prozessaspekte in einem Risikodokument bündelt. Dabei sollen bisherige Risk Assessments und FMEAs in Kontext gesetzt werden. Die bestehenden Produkt-FMEAs sollen dabei nicht verändert werden. Ansatz ist die Aktualisierung und Aufarbeitung der Schwachpunkte in der Prozess-FMEA Landschaft in dem Bereich. Diese Risikodokumentationen müssen, wenn sinnvoll möglich, zusätzlich die Informationen der Anlagenqualifizierung (IQ/OQ/PQ) beinhalten. Im Speziellen soll die Prozess-FMEA der Blasmaaschinen erstellt werden und die Erkenntnisse aus der Aufgabenstellung Teil C beinhalten. Die CQAs der Blasmaaschine sind nicht eindeutig festgeschrieben und sollen im Rahmen dieser Promotion final bestätigt oder gegebenenfalls neu ermittelt werden.

Ausgehend von den Erkenntnissen aus Kapitel 3.3 und den neu erstellten FMEAs im Laufe der Promotion soll eine Blaupause für zukünftige FMEAs entstehen. Verwendete CQAs (siehe Kapitel 1.6.1) und deren Bewertung der Kritikalität müssen einheitlich erfolgen und dokumentiert werden. Die Struktur von zukünftigen FMEAs soll generisch erstellt werden können und jedem FMEA-Autor die gleichen Ausgangsmöglichkeiten bieten (der vollständige Anforderungskatalog ist in Kapitel 1.5.1 zu finden).

Die CQAs sind dabei einheitlich zu den in der CSS (siehe Kapitel 2.3.4) hinterlegten CQAs zu benennen oder gegebenenfalls neu zu ermitteln.

1.4.3 Konzept zur Aufgabenstellung Teil B

Die Vollständigkeit und Widerspruchsfreiheit von FMEAs kann nur sichergestellt werden, wenn sie inhaltlich mit allen anderen FMEAs abgestimmt sind. Dies zu bewerkstelligen ist nicht einfach, weil jede FMEA mit potenziellem Einfluss auf die aktuelle Fragestellung hin überprüft werden muss. Dafür müssen die Dokumente bekannt sein, in aktueller Version vorliegen und in optimaler Weise auch digital durchsuchbar sein. Da dies nicht immer gegeben ist, steigt die Gefahr von Inkonsistenzen innerhalb der Dokumente. Weiterhin ist eine übergreifende FMEA-Recherche, im Sinne des Wissensmanagements, mit großem Aufwand verbunden und die Motivation es überhaupt zu versuchen sinkt. Dies gilt vor allem für Mitarbeiter, welche im Routinebetrieb wenig Berührungspunkte mit Risikodokumentationen haben (siehe Kapitel 1.7).

Angestrebt wird eine Software, welche es auf einfache Weise ermöglicht die vorliegende FMEA-Dokumentation nach Schlagwörtern hin zu durchsuchen. Diese soll für jeden Mitarbeiter nutzbar sein und keinen Einfluss auf den bisherigen Prozess der Dokumentenablage haben. Das Suchkonzept soll auch ohne das exakte Schlagwort sinnvolle Suchergebnisse liefern. Die Darstellung der Suchergebnisse soll harmonisiert sein und eine schnelle Vergleichbarkeit der Resultate ermöglichen. Zu erwartende Vorteile:

- Einfache Übernahme von Strukturen und Funktionen
 - ➔ Bessere Vergleichbarkeit
 - ➔ Ähnliche Detailtiefe
- Übernahme und Abgleich von Wahrscheinlichkeiten und Fehlerfolgenbewertungen
 - ➔ Beugt Inkonsistenzen vor
- Gibt Vorschläge für Formulierungen oder spezielles Vokabular
 - ➔ Erleichtert das dokumentenübergreifende Suchen
- Abgleich von Argumentationsstrategien.

Kapitel 3.5 und Kapitel 4.2 beschreiben die Umsetzung und Auswertung der gefundenen Softwarelösung.

1.4.4 Konzept zur Aufgabenstellung Teil C

Das Ziel der pharmazeutischen Entwicklung ist es, ein Qualitätsprodukt und seinen Herstellungsprozess so zu gestalten, dass die definierten Leistungen des Produkts (QTPP - quality target product profile) konsequent erreicht werden. Dieser Ansatz nennt sich QbD – Quality by design. Die dazu nötigen Informationen werden während der Entwicklung erhoben und der Herstellprozess darauf aufbauend konsequent weiterentwickelt. Die für das Produkt ermittelten kritischen Qualitätsattribute (CQA) müssen im Rahmen der Kontrollstrategie während der Herstellung überwacht werden. Dem QbD-Ansatz folgend werden die Einflüsse von Material und Prozessparameter auf die Produkt-CQAs ermittelt. Diese funktionale Verknüpfung von Eingang und Ausgang (z.B. Inprozesskontrolle) kann mittels Vorwissen, experimenteller Daten, durch die Kontrollstrategie oder einer Kombination dessen, ermittelt werden. [21] Das gesuchte Modell kann über eine Analytische Lösung, eine Simulation oder eine Parameterstudie entstehen [22].

Das Ergebnis vom Kunststoffblasformprozess hängt von vielen parametrischen Einstellungen, den Maschinenbauteilen und den verwendeten Granulaten ab. Es wurden während der Prozessentwicklung drei Inprozesskontrollen identifiziert, welche nachweisen das der Prozess die gewünschte Qualität liefert. Alle prozessrelevanten Bauteile unterliegen einer Kontrolle und erfüllen die für den Prozess geforderten Eigenschaften. Die Prozessfenster der Parameter wurden evaluiert und ermöglichen den Maschinenführern die Nachsteuerung der Maschine während der Produktion. Die Bedienung erfolgt nach Erfahrung des jeweiligen Mitarbeiters unter Berücksichtigung der aktuellen Inprozesskontrollen und des Ausschusses. Die Parameter beeinflussen sich gegenseitig und führen bei Variation zu veränderten Prozessergebnissen. Der konkrete Zusammenhang zwischen Eingang (Prozessparameter und mechanische Einstellungen) und Ausgang (u.a. Inprozesskontrollen) ist multidimensional und bisher nicht über ein Modell abgebildet. Im Sinne der Aufgabenstellung soll daher ein Simulationsmodell der zwei baugleichen Blasmaschinen neuer Art am Standort Ingelheim erstellt werden. [23]

Gesucht wird zunächst eine Methode, welche es ermöglicht, den funktionalen Zusammenhang vom Eingang auf den Ausgang mathematisch darzustellen. Anschließend sollen die CPPs und gegebenenfalls CMAs in der FMEA mit den CQAs verknüpft werden. Dazu ist ein geeignetes Vorgehen zu wählen sowie die begründete Eingrenzung auf die zu betrachtenden Einflussparameter anzugeben. Das gefundene mathematische Modell soll es ermöglichen auch unbekannte Systemzustände nachzubilden und Aussagen über die zu erwartende Qualität zu treffen (siehe Abbildung 3). Das Simulationsmodell soll die Integration aktueller Prozess- und Produktionsdaten unterstützen sowie die IPC und deren Veränderung bei variierenden Parametern geeignet visualisieren. Zu erwartende Vorteile:

- Korrelation der Eingangsparameter nachweisbar
 - ➔ Wissenschaftlicher Ansatz zur Ermittlung/ Bestätigung der CPPs
 - ➔ Know-how Basis für CSS/ FMEA
- Vorhersage der Produktionsqualität
 - ➔ Minimiert Ausschussrate
 - ➔ Ermöglicht Prozesssteuerung (passiv)
- Simulation von unbekannt Parameterkombinationen
- Retrospektive Betrachtung der Herstellungsqualität (z.B. nach Abweichungen).

Kapitel 3.6 und 4.3 beschreiben die Umsetzung und Auswertung der gefundenen Softwarelösung.

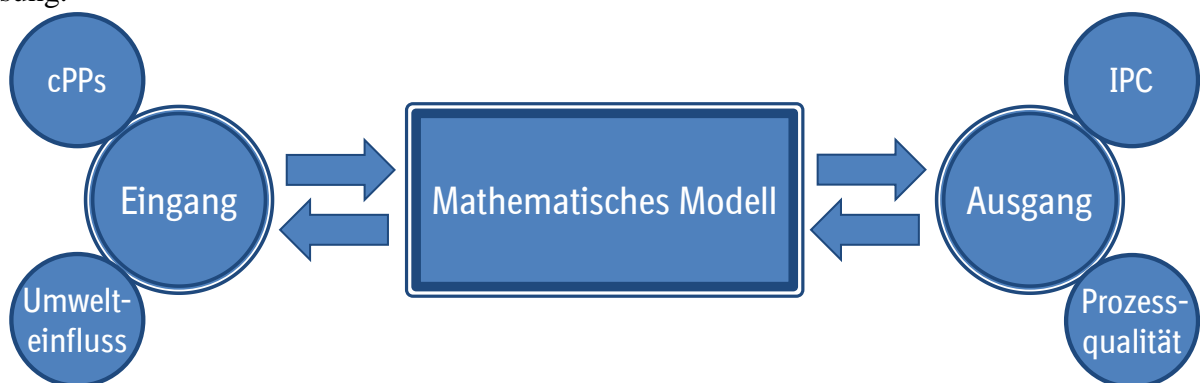


Abbildung 3: Angestrebtes Modell der Verknüpfung von Ein- und Ausgangsgrößen der Blasmaschine. Die hellblauen Rückwärtspeile symbolisieren die Rückführung von Ausgangsgrößen auf den Eingang. Das mathematische Modell ist als Black Box zu verstehen.

1.5 Anforderungskataloge

Der Anforderungskatalog umfasst alle Bedingungen, welche für die Umsetzung der angestrebten Softwarelösungen notwendig sind. Diesen Bedingungen werden eindeutige ID-Nummern sowie die Einstufungen der Bedeutung zugeordnet. Anhand des Anforderungskatalogs kann in der Entwurfsphase nachvollziehbar die jeweilige Detaillösung gesucht werden. Während der Evaluierung, in der letzten Phase der Entwicklung, ermöglicht der Anforderungskatalog einen genauen Abgleich mit den definierten Anforderungen. [24]

Die Wertung innerhalb der Anforderungskataloge setzt sich folgendermaßen zusammen:

| | |
|---------|---|
| Wertung | 1 = Festforderung – häufig mit binärem Charakter. Grad der Erfüllung ist zweitrangig |
| | 2 = Mindestforderung – Schwellwertbehaftete Festanforderung. Besser, je höher der Grad der Erfüllung |
| | 3 = Wunschforderung – Entscheidungsrelevant bei mehreren denkbaren Optionen, nicht relevant zum Erreichen des Ziels |

1.5.1 Anforderungskatalog Aufgabenstellung Teil A

| | | |
|-------|--|---|
| ID 01 | Erstellung der FMEAs in der Software IQ-RM von APIS | 1 |
| ID 02 | Neuerstellung von FMEAs mit paralleler Nutzung des Suchtools <i>Heureka</i> zum Abgleich der Informationen | 3 |
| ID 03 | Verknüpfung aller Risikopunkte mit den Forderungen aus der User Requirement Specification (URS) | 1 |
| ID 04 | Verknüpfung aller Risikopunkte mit den IQ, OQ, PQ Testpunkten | 1 |
| ID 05 | Abbildung der generischen Qualifizierungspunkte in jeder Prozess-FMEA (falls anwendbar) | 1 |
| ID 06 | Integration von Wissen aus dem Abweichungsmanagement | 2 |
| ID 07 | Einbeziehung der Daten aus den bestehenden Risk Assessments | 2 |

1.5.2 Anforderungskatalog Aufgabenstellung Teil B

A) Anforderungen an die Software

| | | |
|-------|--|---|
| ID 08 | Das Programm muss über eine Nutzeroberfläche verfügen, selbsterklärend bedienbar und stabil auf dem PC lauffähig sein | 2 |
| ID 09 | Die Software muss Quelldateien im Excel-Format aus dem Programm APIS IQ-Software lesen können | 1 |
| ID 10 | Risk Assessments nach internem Boehringer Ingelheim Standard im Format „docx“ oder PDF müssen ausgelesen werden können | 1 |

| | | |
|-------|--|---|
| ID 11 | Auslesen weiterer FMEA Dokumente im PDF Format | 3 |
| ID 12 | Möglichkeit der manuellen Dateneingabe | 3 |
| ID 13 | Quelldateien dürfen nicht verändert werden können | 1 |
| ID 14 | Ausgelesene Daten sollen in strukturierter Form gespeichert werden. Eintrag mit Name, Dokumentennummer, Freigabedatum, Versionsnummer und FMEA-Typ | 1 |
| ID 15 | Die Speicherverwaltung (löschen, hinzufügen, inaktiv setzen von Einträgen, etc.) muss über das Programm möglich sein | 1 |
| ID 16 | Einträge dürfen nicht editiert werden können (Ausnahme: löschen von vollständigen Einträgen) | 1 |
| ID 17 | Die gespeicherten Einträge müssen nach Typ geordnet angezeigt werden. Die Suche soll in ausgewählten Dateien oder allen Einträgen möglich sein | 2 |
| ID 18 | Das Programm muss die Datenbank nach Suchwörtern durchsuchen können. Kombinierte Suchanfragen sollen möglich sein | 2 |
| ID 19 | Die Suchfunktion muss eine Volltextsuche unterstützen, unabhängig von Groß- und Kleinschreibung funktionieren („case insensitive“), sowie Wortbestandteile finden können und über eine Platzhalter Funktion verfügen | 1 |
| ID 20 | Das Programm soll über ein editierbares Wörterbuch verfügen und im Rahmen von Suchanfragen selbstständig nach artverwandten Einträgen suchen | 1 |
| ID 21 | Die Aktualität der Einträge soll einfach überprüfbar sein | 3 |
| ID 22 | Visualisierung der Suchergebnisse in geeigneter Form | 2 |
| ID 23 | Einstellbare Schriftgröße | 3 |
| ID 24 | Hervorgehobene Suchwörter in den Suchergebnissen | 3 |
| ID 25 | Visualisierung ganzer FMEAs | 1 |
| ID 26 | Verknüpfung der hinterlegten Einträgen mit den Originaldateien auf der Boehringer Ingelheim internen Dokumentenplattform | 3 |
| ID 27 | Das Programm muss auf Computern mit dem Betriebssystemen Windows 7 und Windows 10 lauffähig und ohne Installation nutzbar sein | 1 |
| ID 28 | Alle Nutzer sollen die gleiche Datengrundlage nutzen und anwenderunabhängig sowie repetitiv die gleichen Ergebnisse liefern | 1 |
| ID 29 | Paralleles arbeiten von mehreren Nutzern auf den gespeicherten Daten muss möglich sein | 2 |

| | | |
|-------|---|---|
| ID 30 | Es soll zwischen verschiedenen Datenbanken gewechselt werden können | 1 |
| ID 31 | Die Bearbeitung der Einträge in der Datenbank soll passwortgeschützt sein | 1 |

B) Anforderung an die Quelldateien der Risikodokumentation

| | | |
|-------|---|---|
| ID 32 | FMEAs aus APIS IQ-Software sind im Excel-Format verfügbar | 1 |
| ID 33 | Risk Assessments nach internem Boehringer Ingelheim Standard sind als PDF verfügbar | 1 |
| ID 34 | Quelldateien entsprechen dem aktuellen Dokumentenstatus | 1 |
| ID 35 | Quelldateien liegen dauerhaft und unverändert auf einem Server. Die Verlinkung zum Ablageort ist unveränderlich | 3 |
| ID 36 | Die Aktualität der Originaldateien soll überprüfbar sein | 3 |

1.5.3 Anforderungskatalog Aufgabenstellung Teil C

| | | |
|-------|--|---|
| ID 37 | Das Programm muss über eine Benutzeroberfläche verfügen und selbsterklärend bedienbar und zuverlässig sein | 1 |
| ID 38 | Die Software muss den Zugriff auf notwendige Datenbanken haben | 1 |
| ID 39 | Die Software soll als Datengrundlage die vorhandenen Produktivdaten nutzen | |
| ID 40 | Die Bereitschaft der Datenbanken muss dem Nutzer visualisiert werden | 3 |
| ID 41 | Das Programm muss auf Windows 7 und Windows 10 PC's lauffähig sein und ohne Installation nutzbar sein | 3 |
| ID 42 | Diagramme und Abbildungen müssen zweckmäßig sein und über eine eindeutige Beschriftung verfügen | 2 |
| ID 43 | In Diagrammen muss sichtbar zwischen berechneten Daten und ausgelesenen Daten unterschieden werden | 2 |
| ID 44 | Das Simulationsmodell muss zwischen den beiden betrachteten Blasmaaschinen unterscheiden können | 1 |
| ID 45 | Die Simulation muss die IPC-Werte Kragenhöhe, Schichtdicke Innenbehälter und Behältergewicht umfassen | 1 |
| ID 46 | Die Simulation soll weitere sinnvolle Ausgangsvariablen beinhalten, z.B. Produktionseffizienz und Attributive Merkmale | 3 |

| | | |
|-------|---|---|
| ID 47 | Anzeige der Vorhersagegüte bzw. des statistischen Fehlers – Angabe mit Nestbezug | 3 |
| ID 48 | Möglichkeit von gegebenen Ausgangswerten auf die Eingangswerte zurückzurechnen | 3 |
| ID 49 | Berechnung der optimalsten Systemeinstellung bezogen auf die Produktionsqualität und Produktionseffizienz | 3 |

1.6 Übersicht der behördlichen Anforderungen an das Risikomanagement

1.6.1 ICH Q8 (R2) – Leitfaden zur pharmazeutischen Entwicklung

Ziel der pharmazeutischen Entwicklung ist die Sicherstellung einer hohen Produktqualität und eines Herstellprozesses mit einer gleichbleibend hohen Produktionsgüte.

Das Wissen aus der Entwicklung - und später auch Herstellung - wird zur Festlegung vom *Design space*, der Produktspezifikationen und der Fertigungskontrollen genutzt. Diese Informationen bilden die Basis für die Etablierung eines Qualitäts-Risikomanagement (siehe Kapitel 1.6.2). Qualität wird in erster Linie durch das Produkt- und Prozessdesign vorgegeben (Quality by design - QbD) und erst im Anschluss durch geeignete Kontrollen nachgewiesen – Qualität kann nicht in das Produkt hineingetestet werden. Die sich, u.a. davon ableitende, Kontrollstrategie wird in Kapitel 1.6.3 konkret beschrieben und erstmalig im Sinne einer kontinuierlichen Prozessverifikation gefordert. [25]

Am Ende der pharmazeutischen Entwicklung muss das Produkt die Bedürfnisse des Patienten und die Anforderungen an die Herstellbarkeit erfüllen. Das Vorgehen dazu kann variieren und hängt vom Produkt, der Firma und den geltenden Regularien ab. Üblich sind empirische und systematische Ansätze sowie alle Kombinationen davon. Der systematische Ansatz bezieht Vorwissen und Ergebnisse aus Studien und Experimenten mit ein. Darüber hinaus wird dem QbD-Anspruch und der Umsetzung gemäß Qualitäts-Risikomanagement Rechnung getragen. Die Ergebnisse sollten nachvollziehbar dokumentiert und dem Prozess mit seinem Lebenszyklus im Sinne des Wissensmanagements zur Verfügung stehen. [26] Die in der Entwicklung festzulegenden Elemente sind:

- QTPP (quality target product profile)
- CQAs (critical quality attribute)
- Informationen zum Herstellprozess (Risiko/ Einflussmatrix)
- Mögliche Kontrollstrategie
- Design Space [26]

QTPP - Quality Target Product Profile

Das angestrebte Produktprofil bildet die Basis der Produktentwicklung. Sie beinhaltet den klinischen Einsatz, die Applikationsform, Angaben zur Dosierung und einreichungsrelevante Informationen (z.B. Sterilität, Reinheit, Stabilität, Wirkstofffreisetzung). Darüber hinaus muss, wenn zutreffend, angegeben sein, wie das Behältnis-Verschluss-System aufgebaut ist. Falls Produkteigenschaften die Pharmakokinetik des Wirkstoffes beeinflussen, muss dies im QTPP erwähnt sein. [21]

CQA - Critical Quality Attribute

Ein CQA beschreibt eine kritische Produkteigenschaft und kann physikalischer, chemischer oder (mikro-)biologischer Natur sein. Jedes CQA muss messbar sein und mit einer zulässigen Spannweite bzw. Verteilung angegeben werden. Sie beziehen sich sowohl auf die pharmazeutisch wirksame Substanz, als auch auf Hilfsstoffe und Materialien. CQAs können sich im Laufe der Herstellung und mit steigendem Prozesswissen ändern. So kristallisieren sich aus der Liste der potentiellen kritischen Qualitätsattribute die im Laufe der Entwicklung/ Produktion relevanten CQAs heraus. Die identifizierten CQAs können nun zur Festlegung der CMAs und CPPs genutzt werden. [21]

(C)MA – (Critical) Material Attributes

Material Attribute (MA) sind, ähnlich zu CQAs, messbare physikalische, chemische oder (mikro-) biologische Eigenschaften von Materialien, Teilen oder ganzen Baugruppen eines Endproduktes die einen Einfluss auf den Prozess haben. Relevante Materialattribute werden im Design Output (siehe Abbildung 4) dokumentiert und wurden im Rahmen der Entwicklung festgelegt. Abbildung 4 zeigt die Klassifizierung der Materialattribute und Prozessparameter (PP) in Abhängigkeit ihres Einflusses auf die CQAs. [5]

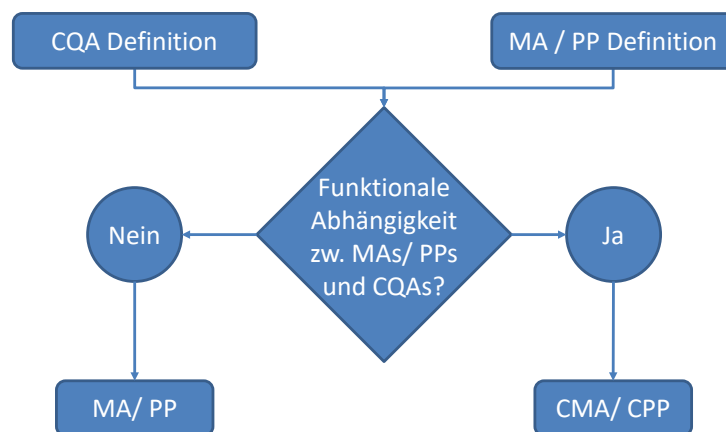


Abbildung 4: Abhängigkeit zwischen (C)MAs/ (C)PPs und CQAs.
Nach [5]

(C)PP – (Critical) Process Parameter

Prozessparameter sind, ähnlich zu CQAs, messbare physikalische, chemische oder (mikro-)biologische Eigenschaften eines Prozesses oder Prozessschrittes. Die Identifikation eines CPPs erfolgt analog zu CMAs (siehe Abbildung 4). Weiterhin ist die Variabilität des (C)PPs für seine Kritikalitätsbewertung entscheidend. Kritische Prozessparameter müssen im Rahmen der Kontrollstrategie überwacht werden. [5, 21]

IPC – In-process control

Inprozesskontrollen ergeben sich aus der Produktentwicklung und stellen die Überwachung und somit auch die Steuerung des Herstellprozesses sicher. Neben der Messung von Produkt oder Material kann auch die Umgebung oder Teile des Equipments als Inprozesskontrolle deklariert werden. [27]

Risiko/Einflussmatrix (auch Korrelationsmatrix genannt)

Über eine Risikoabschätzung wird binär festgelegt, welche Prozessparameter und Materialattribute einen Einfluss auf ein CQA haben. Die Informationen dazu können aus dem Vorwissen, der Entwicklung oder experimentellen Daten gewonnen werden. Üblicherweise werden solche Risikoabschätzungen im Laufe der Prozessentwicklung aktualisiert. [28]

Design space

Der Design space beschreibt die Beziehung zwischen den Eingangsfaktoren des Herstellprozesses (Prozessparameter und Materialattribute) und den CQAs. Die Eingangsfaktoren sind, wie die CQAs, mit einer zulässigen Spannweite versehen. Innerhalb dieser zulässigen Verteilung ist der Prozess fähig eine gleichbleibende Produktqualität zu liefern. Einmal festgelegt, unterliegt eine Abwandlung des Design space einem Änderungsantrag inklusive behördlicher Genehmigung. Neben der Beschreibung des Design space mittels festgelegter Grenzen kann der Design space auch als mathematische Funktion dargestellt werden [21].

1.6.2 ICH Q9 – Leitfaden zum Qualitäts- und Risikomanagement

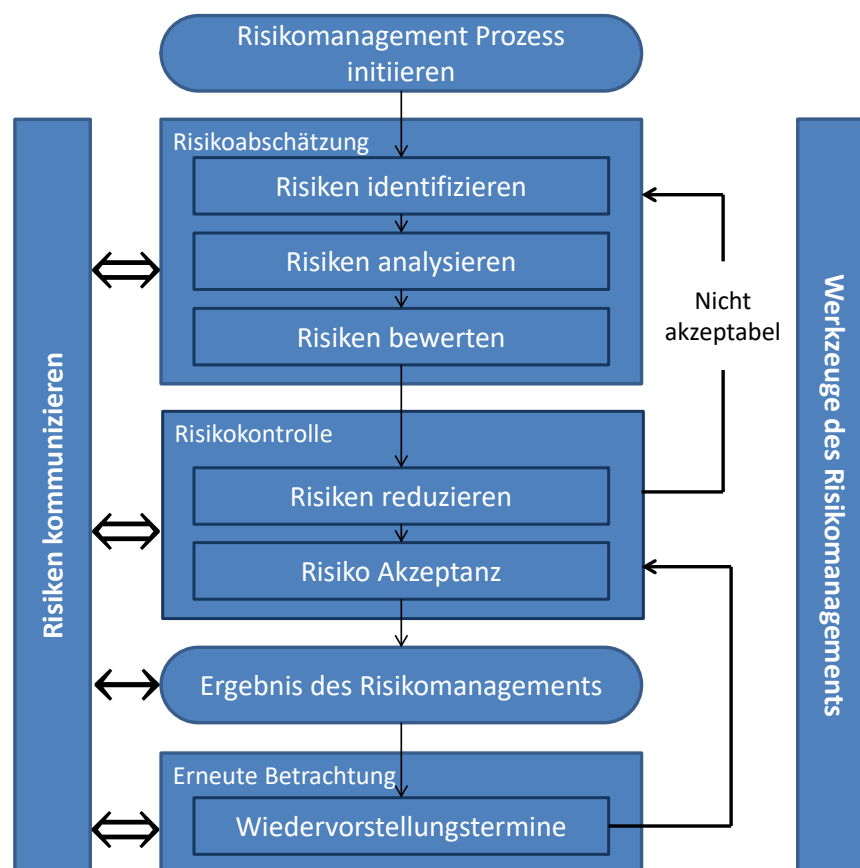


Abbildung 5: Darstellung des Risikomanagements Prozesses. (nach [6])

Das Risikomanagement stellt sicher, dass das Produkt und der Herstellprozess des Medikaments für den Patienten sicher sind. Dafür werden potentielle qualitätsbeeinträchtigende Probleme erkannt und eine geeignete Überwachung etabliert. Darüber hinaus kann ein Risikoman-

gementsystem zur Entscheidungsfindung bei Problemen und zum Wissensmanagement verwendet werden. Von behördlicher Seite aus kann die Fähigkeit solch fundierte Entscheidungen zu treffen honoriert werden, da das Unternehmen beweist, dass es mit Problemen auf eine proaktive Art und Weise reagieren kann. Der Prozess des Risikomanagements ist in Abbildung 5 illustriert. Grundsätzlich gilt:

- Die Risikoauswertung erfolgt nach wissenschaftlich fundierten Erkenntnissen und bezieht sich auf die Patientensicherheit
- Umfang und Formalität der Dokumentation soll dem Risikoniveau entsprechen
- Risikobewertung wird in einem interdisziplinären Team (Quality, Engineering, Compliance, Development, etc.) abgestimmt.

Eine Risikobewertung beinhaltet immer den Fehler (bzw. die Fehlerursache) mit der Auftretenswahrscheinlichkeit desselben sowie die Konsequenzen (Schadensfolge) daraus. [29]

Risikoidentifikation

Erfolgt systematisch und identifiziert potentielle Gefahren auf Basis von Experimenten, Datenauswertungen oder empirischen Annahmen. Von diesen Risiken werden die möglichen Konsequenzen auf die gleiche Art und Weise abgeleitet. [29]

Risikoanalyse

Das Risiko beschreibt die Auftretenswahrscheinlichkeit des Fehlers verknüpft mit der möglichen Schadensfolge. Einige Werkzeuge im Risikomanagement kombinieren noch zusätzlich die Entdeckungswahrscheinlichkeit der Fehlerursache in die Risikoanalyse mit ein. Die Angabe kann qualitativer Natur (hoch – mittel - niedrig) oder quantitativer Natur sein (Zahlenwerte). [30]

Risikoauswertung

Letztlich werden die in der Risikoanalyse festgestellten Risiken mit den vorab festgelegten Risikokriterien abgeglichen. Es gelten dabei weiterhin die drei Kategorien Fehler, Schadensfolge und Auftretenswahrscheinlichkeit. [30]

Risikokontrolle

Festgestellte Risiken müssen akzeptiert oder durch weitere geeignete Maßnahmen reduziert werden. Die Entscheidung orientiert sich an folgenden Fragestellungen:

- Ist das Risiko akzeptierbar?
- Welche Maßnahmen gibt es um ein Risiko zu minimieren?
- Ist Preis/Leistung der Maßnahmen akzeptabel?
- Werden durch neue Maßnahmen auch neue Risiken geschaffen? [30]

Risiken minimieren

Konzentriert sich auf Maßnahmen um die Auftretenswahrscheinlichkeit und Schadensfolge eines Qualitätsereignisses zu reduzieren. Weiterhin kann über die Risikokontrollstrategie ein Prozess zur verbesserten Detektion möglicher Fehler etabliert werden. [30]

Risikoakzeptanz

Verbleibende Risiken werden akzeptiert. Dies kann von aktiver Natur (spezifiziertes Restrisiko) oder passiver Natur (nicht spezifiziertes und nicht zu vermeidendes Restrisiko) sein. [30]

Wiederkehrende Risikoprüfung

Als Bestandteil des Risikomanagements Prozesses müssen Risiken regelmäßig einer erneuten Prüfung unterzogen werden. Der zugrundeliegende Turnus richtet sich nach dem Risikolevel. Dabei müssen aktuelle Erfahrungen und Datensätze zugrunde gelegt werden. Außerplanmäßige Ereignisse, wie z.B. neue Fehlerbilder oder Prozessänderungen, können auch in einer vorzeitigen erneuten Risikoprüfung münden. [29]

Mögliche Methoden des Risikomanagements [30]

- | | | |
|------------------|--------------------|---------------------|
| - Flussdiagramme | - FMEA/ FMECA | - Fehlerbaumanalyse |
| - Checklisten | - HACCP | - HAZOP |
| - PHA | - Risikoeinstufung | - Ishikawa Diagramm |

1.6.3 ICH Q10 – Leitfaden zum pharmazeutischen Qualitätssystem

ICH Q10 ist die Weiterentwicklung aus den Standards ICH Q7, ISO 9000:2005 und den geltenden GMP-Richtlinien. Die Anwendung der ICH Q10 muss mit den geltenden regionalen GMP-Richtlinien erfolgen. Die Realisation eines pharmazeutischen Qualitätssystems (PQS) ermöglicht eine:

- regelkonforme Produktentwicklung, welche die Bedürfnisse vom Patienten, Hersteller und Behörden erfüllt
- Ableitung des erforderlichen Monitorings und der Kontrollstrategie
- kontinuierliche Prozess- und Qualitätsverbesserung. [31]

Das Qualitätsrisikomanagement (QRM) ist Bestandteil des pharmazeutischen Qualitätssystems und bedeutet proaktives Identifizieren, Evaluieren und Kontrollieren von potentiellen Risiken auf die Produktqualität und die Prozessperformance (PPQ - engl. *Prozess Performance Qualification*). Auffälligkeiten oder festgestellte Abweichungen müssen dann rechtzeitig rückgemeldet werden und geeignete Korrektur- bzw. Präventionsmaßnahmen (CAPA's) nach sich führen. Ebenso müssen Rückmeldungen von Kunden, Audits und anderen Quellen mit in das QRM einfließen. Weiterhin wird vom PQS das Wissensmanagement geregelt. Dies bedeutet, dass wichtige Informationen systematisch erhoben, gespeichert, analysiert und den jeweiligen Zielgruppen zugänglich gemacht werden. Der Umfang des pharmazeutischen Qualitätssystems muss angemessen sein und sinnvolle Methoden (siehe Kapitel 1.6.2) enthalten. Dieser Anspruch gilt ebenfalls für zugekaufte Materialien oder extern gelösten Aktivitäten. [32]

1.6.4 Aide-mémoire - Risikobeurteilung

Der Aide-mémoire stellt detailliert dar, welche Bereiche in der pharmazeutischen Produktion qualifiziert und validiert werden müssen. Der Umfang der Qualifizierung/ Validierung muss durch eine Risikobewertung festgelegt werden. Eine retrospektive Validierung ist nicht mehr zulässig. Kritische Prozessparameter müssen bekannt sein und in der Validierung betrachtet

werden. Diese Parameter und die (nachweislich) geeigneten Methoden zur Überwachung sollten aus der Entwicklung heraus bekannt sein. Darüber hinaus wird gefordert, den Prozess kontinuierlich mittels einer begründeten Kontrollstrategie zu validieren (PPQ). Ebenso wird auf den Anspruch Quality-by-design hingewiesen (ähnlich zu ICH Q8). [33]

1.6.5 EU-GMP-Leitfaden

Der GMP-Leitfaden Teil 2 zu den grundlegenden Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung der Ausgangsstoffe orientiert sich an der ICH Leitlinie Q7A Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. [34] Diese wiederum ist eine Zusammenstellung verschiedener Leitlinien. Bezogen auf das Risikomanagement innerhalb der pharmazeutischen Produktion werden die Forderungen von ICH Q8(R2), ICH Q9 und ICH Q10 erhoben. [35]

1.6.6 FDA – Ein risikobasierter Ansatz

Die FDA fordert risikobasierte Ansätze und damit folglich die Fokussierung auf die wesentlichen Gesichtspunkte eines Produkts oder Prozesses. Während der Entwicklung kann der risikobasierte Ansatz helfen kritische Qualitätsattribute sowie kritische Prozessparameter und Materialanforderungen herauszufinden. Der Umfang der abgeleiteten Prozesskontrollen kann über eine Risikobewertung erstellt werden, die mit zunehmenden Prozesswissen kontinuierlich verbessert wird. Auch bei der Prozessqualifizierung kann ein eigenständiges Risikomanagement den Umfang der Aktivitäten aufzeigen und gleichzeitig dokumentieren. Es wird empfohlen, den mathematischen Zusammenhang zwischen den Qualitätsattributen und den Prozesseinstellungen zu erstellen. [36]

1.6.7 Regularien an Medizinprodukte/ Combination Products

Die Kartusche ist ein Medizinprodukt und muss die daraus resultierenden Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem erfüllen. Tabelle 1 listet die für die Kartusche gültigen Regularien auf.

Tabelle 1: Angewandte Regularien hinsichtlich der Risikodokumentation bei Medizinprodukten (nach [5]).

| EU | USA/ FDA |
|--|--|
| EN ISO 13485 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes | 21 CFR 820.30: Quality System Regulation Subpart C- Design Control |
| Medizinproduktegesetz (MPG) | 21 CFR 4: Regulation of Combination Products |
| | Design Control Guidance For Medical Device Manufacturers |

EN ISO 13485 und CFR 820.30 sind inhaltlich eng verknüpft. CFR 4 verweist auf, u.a., CFR 820.30. Beide Regularien eint, dass die Hersteller von Medizinprodukten verpflichtet sind ein Management mit Führungsverantwortung hinsichtlich der Qualitätspolitik und Qualitätssicherung zu etablieren. Dabei sind die einzelnen Phasen des *Design Control* Prozesses einzuhalten.

Zu beachten sind die möglichen Rückkopplungspfade (Verifikation), welche notwendig werden können, wenn iterative Veränderungen während Entwicklungs- oder Produktionsphase eintreten. Dabei werden risikobasierte Ansätze und die Validierung der genutzten Prozesse verlangt. Unter anderem wird zusätzlich die Einführung einer Entwicklungsakte (engl.: Design History File - DHF) gefordert. [37, 38]

1.6.8 Zusammenfassung der behördlichen Anforderungen

Alle Entscheidungen des Risikomanagements müssen den wissenschaftlichen und pragmatischen Anforderungen genügen. Die Methoden müssen dokumentiert, transparent und reproduzierbar sein, sowie das aktuelle Prozesswissen einbeziehen. Das Risikomanagement muss proaktiv agieren und im Falle von Abweichungen eine retrospektive Aufarbeitung derselben durchführen. Der Aufwand des Risikomanagements muss zum Risiko passen. [30]

Es gibt keine Festlegung, welche Methode wann und für welchen Zweck zwingend verwendet werden muss. Die Methode muss lediglich zweckmäßig sein und die Fehler(-ursache), die daraus resultierende Folge aus Patientensicht sowie die Auftretenswahrscheinlichkeit beinhalten. Bewertungen können sowohl qualitativer Natur (z.B. hoch – mittel - niedrig) als auch quantitativer Natur (Zahlenwerte) sein.

1.7 Risikomanagement zwischen Theorie und Praxis

In der industriellen Praxis sind Methoden zur Identifikation, Überwachung und Bewertung der Risiken von behördlicher Seite aus gefordert (siehe Kapitel 1.6). Sie sind daher seit vielen Jahren Bestandteil in Forschung und Entwicklung, sowie der Produktion im pharmazeutischen Umfeld. [21, 31, 32, 39]

Nutzung von Risikomanagementtools [32]:

- In Qualitätssicherung
- Bei der Ableitung der Kontrollstrategie
- Zum Wissensmanagement
- Zur Prozessplanung und -validierung

Eine Risikobetrachtung muss vollständig und in einer geeigneten Form strukturiert sein. Die Risiken sollten dabei sowohl unter wissenschaftlichen als auch unter pragmatischen Gesichtspunkten betrachtet werden [29]. Diesen Ansprüchen wird durch die Erstellung der Risikobetrachtungen im Team und unter Einhaltung der jeweiligen Standardarbeitsabläufe begegnet. Dazu zählen Dokumenten-Vorlagen, Bewertungskataloge und die jeweiligen etablierten Standards zu Fehlerbildern oder ähnlichem. Das Team besteht üblicherweise aus Mitgliedern verschiedener Fachbereiche und setzt sich je nach Aufgabenstellung zusammen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Aufgaben der jeweiligen Teammitglieder [40].

Tabelle 2: Beteiligte Personen bei Risikomanagementsitzungen (modifiziert nach [40]).

| Teammitglied | Aufgabe |
|--|--|
| Projektleiter (Auftraggeber) | <ul style="list-style-type: none"> - Projekt initiieren - Umfang definieren - Ressourcen bereitstellen - Benennt Verantwortlichen für Definitionsphase |
| Verantwortlicher (z.B. Projektleiter) | <ul style="list-style-type: none"> - Notwendige Unterlagen bereitstellen - Team zusammenstellen - Koordination der Abläufe in Definitionsphase |
| Moderator | <ul style="list-style-type: none"> - Verantwortlichen bei Terminplan, Teamauswahl, etc. unterstützen - Leitet die Teamsitzungen in Analysephase - Besitzt eine ausgeprägte Methoden- und Sozialkompetenz - Fachliche Involvierung nicht zwingend notwendig |
| Fachexperten | <ul style="list-style-type: none"> - Aktive Teilnahme und Einbringen von Erfahrungen - Rekrutieren sich aus u.a. Entwicklung, Produktion, Qualitätssicherung, Kundendienst, Rechtsabteilung, etc. |

Dennoch ist jede Risikobetrachtung individuell und das Ergebnis dieser Teamleistung hängt stark vom Moderator und seiner Vorgehensweise sowie den anwesenden Fachexperten ab. Vergleichbare und widerspruchsfreie Dokumente sind somit nur unter großem Aufwand zu erzeugen. Denn die Auswahl der individuell betrachteten Risikopunkte und die Einstufung erfolgen häufig nach Erfahrung oder speziellem Fokus und nicht zwingend anhand konkreter (wissenschaftlicher) Belege. Die Vergleichbarkeit von Risikobetrachtungen untereinander ist zudem abhängig davon mit Hilfe welcher Methodik und mit welchem Werkzeug (z.B. der verwendeten CAQ-Software) sie dargestellt wurden. Weitere Einflüsse sind in Tabelle 3 aufgeführt. Der jeweilige Einfluss der genannten Faktoren variiert von Fall zu Fall – die Tabelle dient der Vollständigkeit. [38]

Tabelle 3: Beeinflussende Faktoren der Risikodokumentation (ergänzt nach [17, 18]).

| | | |
|---|--|---|
| Teamzusammensetzung | Methodik und Erfahrung des Moderators | Verwendete CAQ Software |
| Zeitpunkt der Erstellung (vor oder nach Prozessetablierung) | Anlass (planmäßig oder akut notwendig) | Neuerstellung (oder Reversionierung) |
| Fokus (Produkt, Prozess, Konstruktion, etc.) | Abgrenzung zu möglichen Schnittstellen | Aktuelle Leitlinien/ Arbeitsanweisungen |
| Gewählte Detailtiefe | Zugang zur Dokumentation oder zu statistischen Daten | Verfügbarer Zeitrahmen, Raumausstattung |

2 Material und Methoden

2.1 Die FMEA als Risikodokumentation

2.1.1 Historie

Erstmalig wurde das Prinzip einer FMEA im Militär der Vereinigten Staaten von Amerika Ende der 1940er Jahre angewendet. Der Fokus in der militärischen Anweisung „MIL-P-1629“ lag auf der Bewertung der Zuverlässigkeit, kombiniert mit den Auswirkungen auf Erfolg, der Personen und Ausrüstungssicherheit. Größeren Bekanntheitsgrad erlangte die Methode schließlich mit dem Apollo-Programm der NASA. Auf Grund der Größenordnung dieses Projekts erforderte die Koordination der vielen (Sub-)Unternehmen und beteiligten Entwicklern eine modulare Betrachtung der Teilsysteme. Im Anschluss daran wurde die Art der Risikobetrachtung auch in der Luft- und Raumfahrt- (ca. 1965) und der Kerntechnik (1975) eingesetzt. Einen weiteren großen Schub in der Verbreitung der Methode kam Mitte der 70er Jahre durch die Automobilindustrie. Konzerne nutzten bis dahin ihre eigene Risikobetrachtung mit entsprechend erschwerter Vergleichbarkeit untereinander und gegenüber der wichtigen Zulieferindustrie. Aus einer Initiative der OEMs Ford, Chrysler und General Motors entstand ein vereinheitlichter Standard mit allgemein akzeptierter Vorgehensweise bei FMEAs. Daraus entwickelte sich später die Qualitätsmanagementnorm QS 9000 (1994). 1996 hat der Verband der Automobilindustrie (VDA) die Schwachstellen der „klassischen“ FMEA-Methodik aufgegriffen und eine allgemeingültige Beschreibung der Vorgehensweise etabliert. Änderungen gegenüber dem Vorgehen gemäß QS 9000 sind die umfangreichere Methodenbeschreibung und die konsequente Trennung von Prozess- und System-FMEA. [41, 42]

2.1.2 Aufbau einer FMEA

Jede Software, jeder Moderator, jede Vorgehensweise differiert zu den jeweils anderen Methoden - stellt die Grundprinzipien der Methode FMEA aber nicht in Frage. Jede einzelne Methodenbeschreibung ist daher in ein Meta-Methodenmodell integrierbar. [43]

Eine FMEA ist in Form einer Tabelle aufgebaut. Üblicherweise bestehen ihre Spalten aus der Fehlerursache, den Fehlerfolgen und den dazugehörigen Vermeidungs- und Entdeckungsmaßnahmen. Weiterhin ist jede Fehlerfolge mit einer Zahlenbewertung zur Einschätzung der Kritikalität versehen. Aus dieser Zahl und der Angabe zur Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit der Fehlerursache errechnet sich die Risikoprioritätszahl multiplikativ. Diese gibt an wie die Fehlerursache zu bewerten ist und ob gegebenenfalls weitere Maßnahmen zur besseren Vermeidung oder Entdeckung eingeführt werden sollten. Als Entscheidungshilfe wird dazu ein vorab definierter Schwellwert genutzt. Dieser ist abhängig von den gewählten Dimensionen der Zahlenbewertungen (z.B. 1 – 3 oder 1 - 10) der Modalitäten Kritikalität, Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit. [12, 44]

$$RPZ = B * A * E$$

[Formel 2-1]

RPZ = Risikoprioritätszahl

B = Kritikalität (Bewertung der Fehlerschwere)

A = Auftretenswahrscheinlichkeit

E = Entdeckungswahrscheinlichkeit

Jede Fehlerursache wird separat betrachtet und besitzt eine eigene Risikoprioritätszahl sowie die Angaben zu Vermeidungs- und Entdeckungsmaßnahmen. Auch wenn sich entsprechende Maßnahmen doppeln sollten, sind diese immer bei der entsprechenden Ursache aufzuführen. Fehlerfolgen dagegen können zusammengefasst dargestellt werden, da sie nicht von Maßnahmen abhängen, sondern unveränderlich sind. Die Formulierungen der Spaltennamen und des konkreten Aufbaus können je nach verwendeter Software und Moderator differieren. Beispielsweise besitzt das FMEA-Programm „IQ-Software“ von APIS noch zusätzlich die Spalte „Fehlerart“. Diese wurde eingeführt um der Dokumentation der Kausalitätskette („Wenn, dann“ Beziehung) Rechnung zu tragen. Erst über zwei Knoten lassen sich mehrere Fehlerfolgen mit mehreren Fehlerursachen zu einem Netz verknüpfen (siehe Abbildung 6). [45]

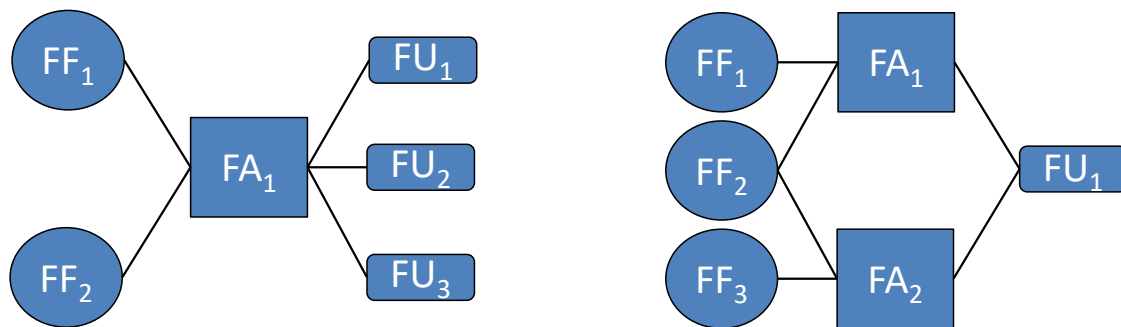


Abbildung 6: Fehlnetze aus Fehlerfolge (FF), Fehlerart (FA) und Fehlerursache (FU).
Darstellung links: Fehlerartzentriert. Darstellung rechts: Fehlerursachenzentriert. Verschiedene Fehlerarten können dennoch gleiche Fehlerfolgen aufweisen (FF₃). Darstellung ähnlich zur Formatierung in der APIS IQ-Software.

Ein Netz kann gut visualisiert werden und zeigt auf einfache Art und Weise wie Ursache und Auswirkung in Verbindung stehen. Es leitet sich von den gesamten Fehlerursachen oder den übergeordneten Funktionen mit ihren möglichen Fehlern ab. Abbildung 6 könnte statt den Fehlern auch die dazugehörigen Funktionen verknüpfen und würde strukturell ähnlich aussehen. Das entstandene Netz entspricht dem Aufbau vom FMEA Tabellenblatt. Derartige Strukturdarstellungen sind optional und vereinfachen die Arbeit mit FMEAs, sind für eine erfolgreiche Durchführung aber nicht existenziell und werden daher auch nicht von jeder Software unterstützt. [40, 45]

2.2 Erstellung einer FMEA nach internen Vorgaben bei Boehringer Ingelheim

2.2.1 Komponenten der FMEA bei Boehringer Ingelheim

Eine FMEA besteht bei Boehringer Ingelheim aus der Korrelationsmatrix und dem FMEA Formblatt – geregelt über eine Standardarbeitsanweisung. Die Korrelationsmatrix bildet die Verknüpfung von kritischen Qualitätsmerkmalen und dem zu Grunde liegenden Prozess binär ab. Aus der Korrelationsmatrix ergibt sich Struktur und Umfang des FMEA Formblattes. Sowohl Korrelationsmatrix als auch Formblatt sind in Tabellenform aufgebaut – eine geeignete Software ist zu wählen. In Einzelfällen kann die Korrelationsmatrix entfallen, bspw. wenn das zu betrachtende Equipment oder der betrachtete Prozess überschaubar ist. [28]

2.2.2 Korrelationsmatrix

Im Beispiel von Tabelle 4 besteht die linke Spalte der Korrelationsmatrix aus den prozessbeschreibenden Einflüssen. Hier wird die 5M-Methode angewandt. Betrachtet werden *Maschine*, *Mensch*, *Milieu* (oder *Mitwelt*), *Material* und *Methode*. In Tabelle 4 ist beispielhaft der Einfluss des *Zwischenprodukts* aufgeführt, welcher zum Aspekt *Material* zählt. Der letztlich in der FMEA betrachtete Fehler leitet sich von diesem Eintrag ab. Beispielsweise „Einfluss Material 1 – nicht spezifikationsgerecht“. Horizontal finden sich die Qualitätsbeschreibungen. Die Zeile mit den Qualitätsattributen enthält die eindeutigen bzw. messbaren Qualitätsaspekte die für ein anforderungskonformes Produkt notwendig sind. Dies kann auch die Abwesenheit bestimmter Fehlerbilder sein. Jedes Qualitätsattribut mündet in einem oder mehreren (kritischen) Qualitätsattributen ((C)QAs). Nicht kritische Qualitätsattribute können prozessrelevante oder regulatorische Anforderungen beinhalten. Beispielsweise können Verletzungen der Herstellvorschrift, der Bilanzierung, der Datenintegrität oder der Prozessperformance abgebildet und somit auch in der FMEA betrachtet werden. In Form einer Teamleistung wird nun entschieden an welchen Stellen es einen Einfluss der „5M“ auf die Qualitätsattribute gibt. Gibt es einen Einfluss oder ist er unbekannt, wird dieser mit „1“ bewertet. [28]

Tabelle 4: Beispielhafte Darstellung einer Korrelationsmatrix für eine Prozess-FMEA. 1 = Einfluss vorhanden, 0 = kein Einfluss vorhanden. Die Auswirkungen sind in Tabelle 5 zu sehen.

| Testprodukt | (C)QA 1 | (C)QA 1 | (C)QA 2 | (C)QA 3 | (C)QA 4 | (C)QA 1 (C)QA 3 |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Qualitätsattribut 1 | Qualitätsattribut 2 | Qualitätsattribut 3 | Qualitätsattribut 4 | Qualitätsattribut 5 | Qualitätsattribut 6 |
| Einfluss Maschine 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Einfluss Maschine 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Einfluss Mensch 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Einfluss Mensch 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Einfluss Methode | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Einfluss Milieu | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Einfluss Material 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Einfluss Material 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Einfluss Zwischenprodukt | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

2.2.3 FMEA Formblatt

Um eine Struktur mit drei Ebenen, ähnlich zu Abbildung 6, zu erzeugen, wird der Formblattaufbau aus der Korrelationsmatrix (siehe Kapitel 2.2.2) extrahiert. Die Fehlerursache leitet sich aus den vertikalen Einträgen ab. Die dazugehörigen Fehlerarten leiten sich wiederum aus den mit „1“ verknüpften Qualitätsattributen ab. Den Fehlerfolgen sind die zugehörigen und im Vorfeld festgelegten (C)QAs zugeordnet. Tabelle 5 zeigt beispielhaft den möglichen Aufbau eines FMEA Formblattes.

Tabelle 5: Beispiel eines FMEA-Formblatts mit Fehlerursachenzentrierter Darstellung. Umsetzung in Apis IQ-Software. Ableitung (in Auswahl) aus Korrelationsmatrix (siehe Tabelle 4) mit zufällig gewählten Werten für Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit A und E .

| | | Ursachenzentriertes FMEA-Formblatt | | | | | | | | |
|-------------|----|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|---|---------------------|---|-----|------|--|
| | | Beispiel FMEA | | | | | | | | |
| Fehlerfolge | B | Fehlerart | Fehlerursache | Vermeidungsmaßnahme | A | Entdeckungsmaßnahme | E | RPZ | V/T | |
| (C)QA 1 | 10 | Qualitätsattribut 1 | Einfluss Maschine 1 | Maßnahmenstand - Anfang: 15.01.2019 | | | | | | |
| (C)QA 2 | 7 | Qualitätsattribut 3 | | | | 10 | | 10 | 1000 | |
| (C)QA 1 | 10 | Qualitätsattribut 1 | Einfluss Maschine 2 | Maßnahmenstand - Anfang: 15.01.2019 | | | | | | |
| | | | | | | 7 | | 7 | 490 | |
| (C)QA 3 | 7 | Qualitätsattribut 4 | Einfluss Mensch 1 | Maßnahmenstand - Anfang: 15.01.2019 | | | | | | |
| | | | | | | 3 | | 5 | 105 | |
| (C)QA 1 | 10 | Qualitätsattribut 1 | Einfluss Zwischenprodukt | Maßnahmenstand - Anfang: 15.01.2019 | | | | | | |
| (C)QA 4 | 3 | Qualitätsattribut 5 | | | | 1 | | 3 | 30 | |
| (C)QA 3 | 7 | Qualitätsattribut 6 | | | | | | | | |

Im Anschluss an die Formblattgenerierung werden die zugehörigen Vermeidungs- und Entdeckungsmaßnahmen, sowie die quantitativen Angaben zur *Auftretenswahrscheinlichkeit* (A) und *Entdeckungswahrscheinlichkeit* (E) eingetragen. Die Spalte „B“ steht in der verwendeten Software für die *Bedeutung* der Fehlerfolge aus Sicht des Patienten. Alle quantitativen Angaben sind in dem Bereich zwischen eins und zehn zu treffen. Aus diesen drei Angaben errechnet sich die *Risikoprioritätszahl* (RPZ) multiplikativ. Die Angaben, für welche Größenordnung die einzelne Bewertung steht, ist in einem beigefügten Bewertungskatalog festzuhalten. Idealerweise existiert ein Bewertungskatalog an dem sich alle FMEAs orientieren. Niedrige Zahlenwerte stehen, je nach Kategorie, für eine geringe Bedeutung des Fehlers, einer sehr guten Detektierbarkeit oder einer niedrigen Auftrittswahrscheinlichkeit. Die Höhe der errechneten RPZ steht für das Risiko, das dieser Fehler mit sich führt. Sind pro Fehlerursache mehrere Fehlerfolgen mit zugehörigem B-Wert vorhanden, so wird für die Berechnung der RPZ der höchste B-Wert genutzt. Liegt das errechnete Risiko über einem Schwellwert, müssen Maßnahmen getroffen werden um das Risiko zu reduzieren. Ist der Abschluss einer Maßnahme noch offen und kann die Auswirkung nur theoretisch betrachtet werden, dann muss dies geeignet gekennzeichnet werden (z.B. durch eine Zahl in Klammern). [40]

Oftmals finden sich in den Formblättern noch Spalten zu Kommentaren, Verantwortlichen oder Terminierungen. Im Beispiel von Tabelle 5 ist dies in Spalte *Verantwortlich/ Termin* (V/T) möglich.

2.3 Weitere Arten der Risikodokumentation

2.3.1 FTA – Fault Tree Analysis

Hierbei handelt es sich um ein leicht verständliches Analysetool zur visuellen Darstellung, System-Evaluierung und Entscheidungsfällung mittels graphischer Darstellung. Grundlage bilden die boolesche Algebra mit UND sowie ODER Gates, grafische Objekte wie Rechtecke (Ergebnisse ohne Unterscheidung von Zwischen- und Endergebnis), Kreisen (Ergebnisse welche nicht weiter beachtet werden) und Rauten (Ergebnisse welche weitere Untersuchungen erfordern). Wie in Abbildung 7 dargestellt, sind Rauten und Kreise immer als endständige Symbole zu verwenden. [46]

Das Baumdiagramm wird von der Problemstellung ausgehend betrachtet und über Operatoren und Zwischenereignisse hin zu den Einflussfaktoren abgelesen. Dieses Vorgehen beschreibt die sogenannte top-down-Methode. [8]

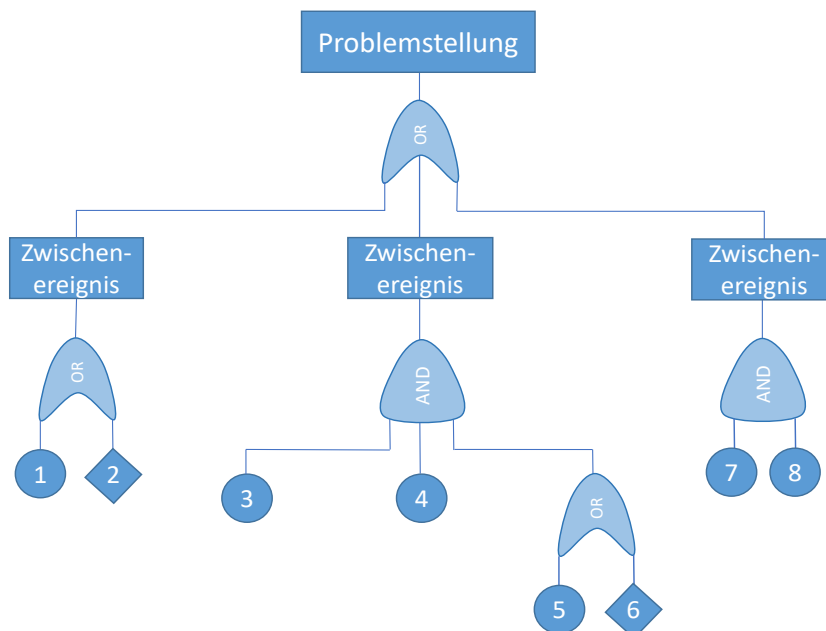


Abbildung 7: Schematische Darstellung einer FTA, wobei die Zahlen 1-8 für verschiedene Faktoren stehen (modifiziert nach [8]).

Tabelle 6: Vor- und Nachteile einer FTA (ergänzt nach [8, 46]).

| Vorteile einer FTA | Nachteile einer FTA |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Guter Überblick bei vielen Schnittstellen - Übersichtlich durch grafische Darstellung - Einflüsse vollständig aufführbar und unterscheidbar - Ohne Fachwissen verständlich - Hierarchie kann einfließen - Quantitativ und qualitativ auswertbar | <ul style="list-style-type: none"> - Zeitfaktor kann nicht einfließen - Hoher, komplexer Lern- und Arbeitsaufwand - Negative Auswirkungen der Faktoren auf andere Ereignisse nicht sichtbar - Jedes Ergebnis benötigt eine separate Darstellung - Keine Aussage über die Eintrittswahrscheinlichkeit machbar |

Allerdings können dynamische Effekte aufgrund des fehlenden Zeitfaktors hierbei nicht betrachtet werden. Um praxisorientierte Simulationen und Risikobewertungen zu gewährleisten, sollte diese allerdings ebenfalls einfließen. [8]

Abhilfe kann die sogenannte Temporale Fehlerbaumanalyse schaffen (TFTA), hierbei können beispielweise auch zeitabhängige Ereignissequenzen eingeschleust werden, indem über die reine Kombination von zwei Ereignissen hinaus, wie sie in Abbildung 7 dargestellt ist, zusätzlich drei weitere Wege betrachtet werden. Wobei jeweils ein Faktor oder beide Faktoren gleichzeitig ausfallen. Diese Wege können wiederum in einem Zustandsübergangs-Diagramm dargestellt werden. [47]

Als Alternative der klassischen FTA, steht die sogenannte *Toyota- 5-Why-Methode* zur Verfügung. Dabei wird stufenweise mithilfe von fünf aufeinanderfolgenden Warum-Fragen der Problemursache auf den Grund gegangen. Da man hierbei von mehreren kausal verknüpften Zusammenhängen ausgeht. Durch die Erkenntnis der Ursache und die entstandenen Lösungsansätze können Probleme langfristig und effizient eliminiert werden. [48]

2.3.2 HACCP - (Hazard Analysis and Critical Control Points)

Dieses, häufig in der Lebensmittelindustrie eingesetzte internationale Qualitätswerkzeug, dient der Gefahrvermeidung und Effektivitätssteigerung mittels sieben Prinzipien. Diese lassen sich in Gefahrermittlung und -bewertung, Festlegung der CCP (critical control points) und Maßnahmen sowie Verifizierung und Dokumentation unterteilen. [49]

1. Auflistung der potenziellen Gefahrenquellen und dazugehörigen präventiven Maßnahmen.
2. Ermittlung der CCPs während des Prozesses. Dieser ist laut Bundesinstitut für Risikobewertung definiert als:

„Eine Stufe, auf der es möglich und von entscheidender Bedeutung ist, eine gesundheitliche Gefahr durch Lebensmittel zu vermeiden, zu beseitigen oder auf ein annehmbares Maß zu reduzieren.“ [50]

3. Festlegung der kritischen Grenzwerte für den CCP
4. Festlegung einer Vorgehensweise zur Überwachung des CCP
5. Festlegung von Maßnahmen zur Korrektur bei Abweichung vom CCP
6. Einführung einer Aufzeichnungsmethode
7. Festlegung eines Verfahrens zur Kontrolle und Verifizierung des HACCP-Systems [51]

Von hoher Wichtigkeit ist hierbei der CCP. Wird das HACCP-Konzept im Rahmen der allgemeinen Produktqualitäts-Kontrollen verwendet, wird dieser beispielsweise durch einen KQ (Kontrollpunkt für andere Qualitätsmaßnahmen) ersetzt. Die hohe Anforderung an eine korrekte Dokumentation kann das Konzept allerdings in Bezug auf Qualitätssicherheit und die dazu gehörigen Massen an Daten sehr schnell an seine Grenzen bringen. [52]

Tabelle 7: Vor- und Nachteile des HACCP-Konzepts (ergänzt nach [49, 53])

| Vorteile | Nachteile |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Direkte Festlegung von Gegenmaßnahmen und Verifizierung während des Prozesses - Internationale Gesetzmäßigkeiten werden eingehalten - Kontinuierliche Überprüfung - Kostenreduktion in der Produktion | <ul style="list-style-type: none"> - Kurzfristig hohe Kosten - Hoher Zeitaufwand - Sehr spezifisch auf Lebensmittel zugeschnitten - hoher Abwandlungsaufwand für andere Anwendungsgebiete |

2.3.3 Ishikawa-Diagramm

Bei dieser Art der Darstellung von Problematiken wird eine Vielzahl von Problemen strukturell geordnet in einem Ursachen-Wirkungsdiagramm dargestellt. Das hierfür am häufigsten verwendete Modell nennt sich 6M+E und bezieht sich namentlich hierbei auf *man, machine, material, method, management, measurement* und *environment*. Diese Begriffe werden, wie in Abbildung 8 ersichtlich, auf die Hauptzweige des Diagramms aufgetragen. Alle Pfeile verlaufen in Richtung des gewünschten Effekts oder der zu analysierenden Problematik. [54]

Weitere Hauptursachen, welche je nach Anwendungsbereich einfließen können wären beispielsweise Ausrüstung, Messbarkeit und Geld.

Auf oben genannte Ursachen nehmen wiederum andere Faktoren Einfluss, welche auf kleinere Achsen aufgetragen werden, wie es in Abbildung 8 zu entnehmen ist.

Ausgehend von allen gesammelten und vollständig graphisch dargelegten Ursachen können schlussendlich Handlungsansätze zur Problemlösung und Verbesserung erarbeitet werden. Die graphische Darstellung erleichtert das Erkennen und Verbessern und wird als solche auch im Risikomanagement eingesetzt. [55]

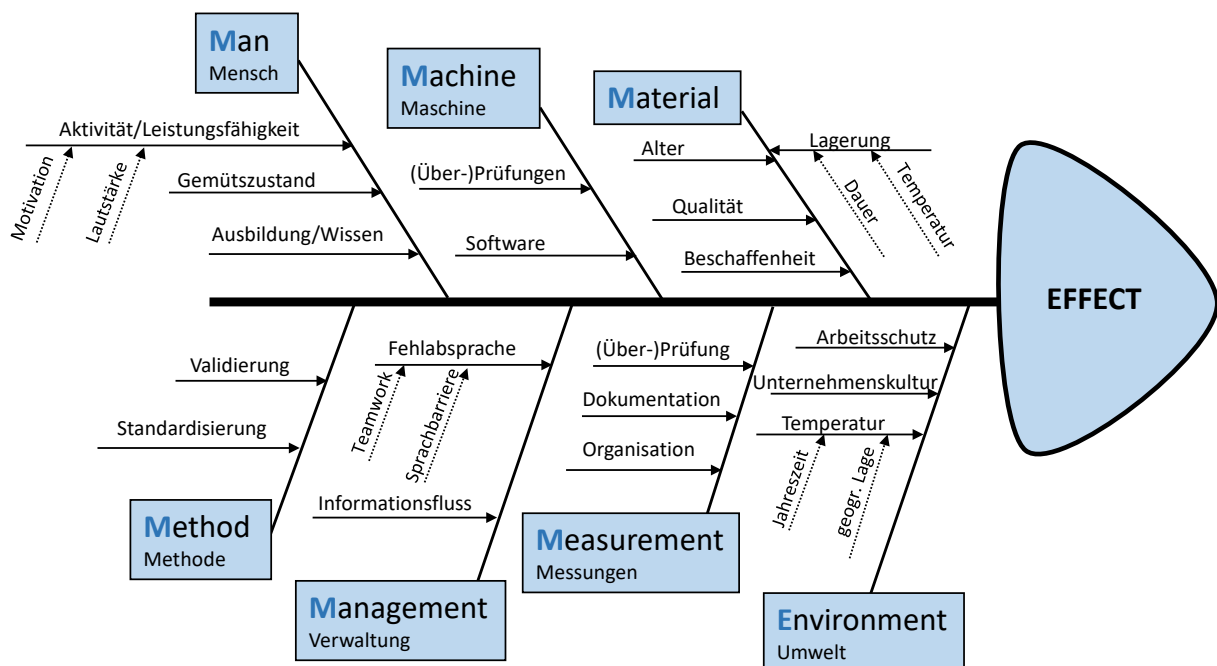


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung eines Ishikawa-Diagramms (stark modifiziert nach [7]).

2.3.4 Control Strategy Summary - CSS

In der CSS, einem internem Dokument von Boehringer Ingelheim, werden die geltenden regulatorischen Grundsätze und Anforderungen an Kontrollstrategien in anwendbare Verfahren umgewandelt. Die Anforderungen an Kontrollstrategien sind in ICH Q10 definiert (siehe Kapitel 1.6.3).

Das Dokument ist eine strukturierte und verständliche Übersicht (in Tabellenform) der im Herstellprozess (Wirkstoff und Arzneimittel) relevanten Qualitätsattribute und Prozessparameter, inklusiver ihrer jeweiligen Kontrollmechanismen. Ein CSS-Dokument wird für jedes Produkt separat aufgesetzt. Bei Änderungen vom Prozess oder neuem Prozessverständnis muss das Dokument über den gesamten Produktlebenszyklus hinweg angepasst werden. Darüber hinaus sorgt die CSS für einen Austausch zwischen Entwicklung und Betrieb und führt zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Kontrollstrategien. [56]

Nutzung der CSS für:

- Verbesserungen der Prozesskontrolle durch verbessertes Verständnis des Zusammenhangs zw. CMA/ CPP und CQA.
- Kontrollstrategie bei Zusammenarbeit mit Zulieferern, welche qualitätsrelevanten „Inhalt“ liefern.
- CSS unterstützt alle drei Stufen der Prozessvalidierung (Prozessdesign aus Entwicklung, Qualifizierung, CPV).
- Evaluierung und Festsetzung der Kritikalität der Parameter/ Attribute.
- Die aufgenommenen Prozessdaten unterliegen der Produktqualitätsprüfung.

2.4 Softwaretools im Risikomanagement

2.4.1 APIS IQ-Software

Die IQ-Software der Firma APIS gehört zu den CAQ-Systemen (Computer-aided quality) und ermöglicht u.a. die Erstellung von FMEA-Formblättern. Die Bedienung orientiert sich an üblichen Office-Programmen. Durch einfaches hinzufügen und editieren von Einträgen lassen sich FMEAs verhältnismäßig einfach im Verlauf des LifeCycles pflegen. FMEAs lassen sich als PDF oder Excel-Datei exportieren und somit der jeweiligen Dokumentenarchivierung zuführen. Das Programm ermöglicht es zudem Formblätter aus Microsoft® Excel heraus auszulesen. [57, 58]

Die Software ist die vom Autor genutzte Umgebung zur FMEA Erstellung (weitergehende Informationen in Kapitel 3.4).

2.4.2 Microsoft® Excel

FMEA Formblätter sind ähnlich einer Tabelle aufgebaut und können daher auch mit Microsoft® Excel erstellt werden. Im Internet gibt es eine Vielzahl an kostenlosen und kostenpflichtigen Mustervorlagen. Sie unterscheiden sich im Aufbau, hinterlegten Komfortfunktionen und deren Handhabung im Routineprozess. Formblätter aus Microsoft® Excel heraus können GMP-konform validiert werden. Weiterhin ist es möglich die in Excel erstellten Formblätter als PDF zu

speichern. Nachteile der Microsoft® Excel Umgebung ergeben sich durch Probleme bei einem Umstieg auf eine andere Programmversion. Auch wird der mögliche Nutzwert von Microsoft® Excel nicht immer vollständig ausgeschöpft, weil die Funktionen nicht bekannt oder zielführend eingebunden werden. [59]

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit Excel-Dokumente durch andere FMEA-Software-lösungen einlesen und dort weiterverarbeiten zu lassen (siehe bspw. Kapitel 2.4.1).

2.4.3 Weitere CAQ-Systeme

Die beispielhaft beschriebenen Systeme aus Kapitel 2.4.1 und Kapitel 2.4.2 gehören zu den Stand-alone Systemen. Sie bieten die Grundlage zur FMEA-Formblattgenerierung. Sie arbeiten, wie es der Name schon andeutet, nicht mit anderen Systemen zusammen. Die Inhalte leiten sich ausschließlich aus den Gedanken der bei der Erstellung beteiligten Personen ab. Vorteile ergeben sich bei der Erarbeitung der Risikobetrachtung mit Konzentration auf der FMEA-Methodik. Daneben existieren CAQ- und ERP-integrierte FMEA-Lösungen. Sie unterscheiden sich in ihrem Grad der Systemintegration. CAQ-integrierte Module nutzen Kataloge und Datenbanken, welche Inhalte für die FMEA bereitstellen. Ohne die vorherige Definition dieser Inhalte kann keine FMEA erstellt werden. Vorteile ergeben sich daher bei der Erstellung vieler ähnlicher FMEAs. ERP-integrierte Systeme können prinzipiell alle gebündelten Informationen eines Unternehmens nutzen um Inhalte für das FMEA-Formblatt zu generieren. [60]

2.5 Der Respimat von Boehringer Ingelheim

2.5.1 Einführung

Der Respimat ist ein treibgasfreier Inhalator, welcher seit 2004 weltweit im Handel ist. Er ist mit verschiedenen Wirkstoffen und Wirkstoffstärken verfügbar und für die Therapie respiratorischer Erkrankungen, wie beispielsweise COPD und Asthma bronchiale, entwickelt worden. Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt nichtinvasiv mittels eines fein verteilten Sprühnebels – daher wird er auch *Soft Mist Inhaler* (SMI) genannt. Der Respimat grenzt sich damit in Aufbau und Funktion deutlich von Dosieraerosolen (pMDI) und Pulverinhalatoren (DPI) ab. [61]

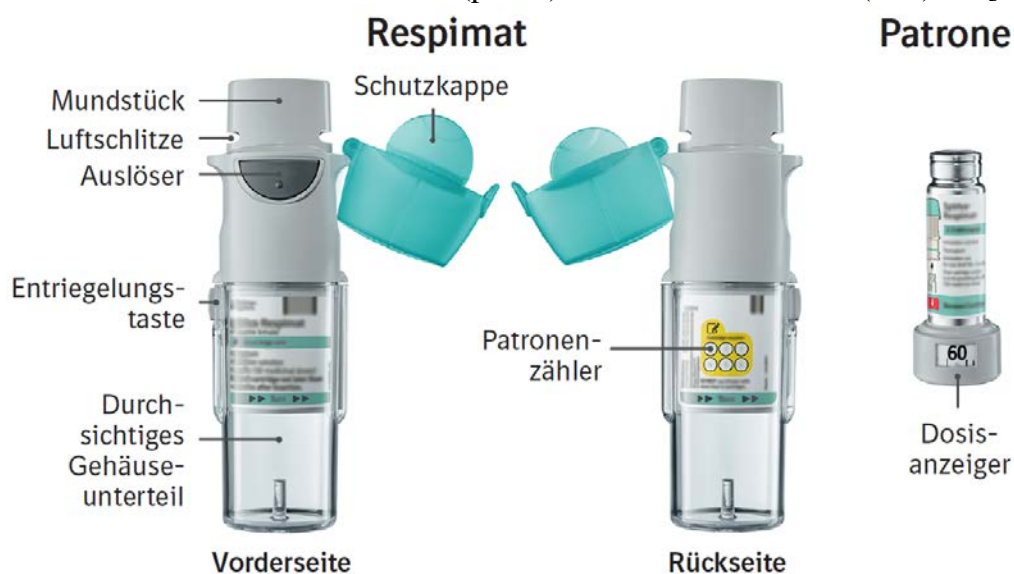


Abbildung 9: Abbildung des Respimat Pro (ReUsable) - bestehend aus Device und Kartusche (Patrone). [4]

2.5.2 Die Prozesskette im Überblick

Im Wesentlichen besteht der Respiamat aus zwei Einheiten, dem Device und der wirkstoffgefüllten Patrone (im weiteren Kartusche genannt).

Das Device wird von Boehringer Ingelheim am Standort in Dortmund gefertigt und nach Ingelheim zur (End-)Verpackung transportiert. Es kommen bei der Herstellung überwiegend Kunststoff-Spritzgussprozesse zum Einsatz. Das zentrale Bauteil, der „Uniblock“, welcher die Düse und damit den Zerstäuber bildet, ist aus Silikon und Glas. [62]

Die Kartusche ist das Gegenstück zum Device und beinhaltet die Wirkstofflösung (siehe Abbildung 9). Deren Herstellung und Verpackung findet am Standort Ingelheim statt. Im Wesentlichen besteht die fertige Kartusche aus einem Aluminiumzylinder, welcher mit einem gefüllten Kunststoffreservoir bestückt ist.

Die Kartuschenherstellung gliedert sich grob in drei Teilbereiche – die Kunststoffverarbeitung, die Abfüllung des Reservoirs und die Endverarbeitung der Kartusche (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Teilbereiche der Kartuschenfertigung in Ingelheim.

| Teilbereich | Aufgabe | Maschine |
|------------------------|--|---------------------------|
| Kunststoffverarbeitung | Herstellung vom CCO-Behälter | Blasmaschine |
| | EO-Sterilisation | Extern gelöst |
| | Dichtigkeits- und Ablöseprüfung des CCO-Behälters | Ablösekontrolle (DC) |
| | Herstellung vom Kunststoffverschluss mit Einlage | Extern gelöst |
| Abfüllung | Herstellen der spezifischen Produktlösung | Lösungstank |
| | Füllen des Kunststoff-Behälters mit der Wirkstofflösung | Füller/ Isolator |
| | Schließen des CCO-Behälters mit Kunststoffverschluss → Reservoir | |
| Endverarbeitung | Dichtigkeitsprüfung des verschlossenen Reservoirs | Dichtigkeitsprüfung (LFC) |
| | Siegelung des Reservoirs | Siegelmaschine |
| | Herstellung Aluminiumhülse | Extern gelöst |
| | Zusammenführen von Reservoir und Aluminiumhülse | Bördelmaschine |
| | Finales Ziehen und Bördeln der Aluminiumhülse → Kartusche | |
| | Wiegeprüfung der Kartusche | Bandwaage |
| | Bilanzierung und Vorbereitung zur Endverpackung | Containerpuffer |

2.5.3 Aufbau und Funktion Device

Das Device ist das Applikationsgerät und besteht aus 28 Bauteilen. Durch das durchsichtige Gehäuseunterteil lässt sich leicht einsehen, ob eine Kartusche eingelegt ist und wie viele Hübe noch in der Kartusche vorhanden sind. Das Zählwerk ist unter der Entriegelungstaste einsehbar. Neben dem Device zur einmaligen Nutzung (Respimat Disposable) gibt es das Projekt „ReUsable“, welches in Abbildung 9 dargestellt ist. Hierbei kann das Device wiederverwendet werden. Das Zählwerk (DI - Dosisindikator) der ausgebrachten Hübe ist in diesem Fall an der Unterseite der Kartusche angebracht. Dies hat keinen Einfluss auf die Herstellung der Kartuschen selbst. Sowohl die Freisetzung der Sprühwolke im Device oder als auch die Zusammensetzung der Inhalationslösung wurden im Zuge der Neuentwicklung nicht geändert. [61]

Der Respimat funktioniert ohne Treibgas und elektrische Energie. Die zur Freisetzung benötigte Energie ergibt sich durch das Spannen des Respimaten vor der Applikation. Durch eine 180° Drehung der Gehäuseunterseite gegenüber der Oberseite wird eine Feder gespannt, welche bei Auslösung des Geräts die Wirkstofflösung durch den „Uniblock“ drückt. Der „Uniblock“ ist die Düse des Device und sorgt für eine Zerstäubung der Wirkstofflösung. Die Zerstäubung wird mittels Zweistrahlimpaktionsdüse erzeugt. Hierbei treffen zwei Strahlen der Wirkstofflösung unter hohem Druck gekreuzt aufeinander und vernebeln durch die kinetische Energie der Tröpfchen. [62]

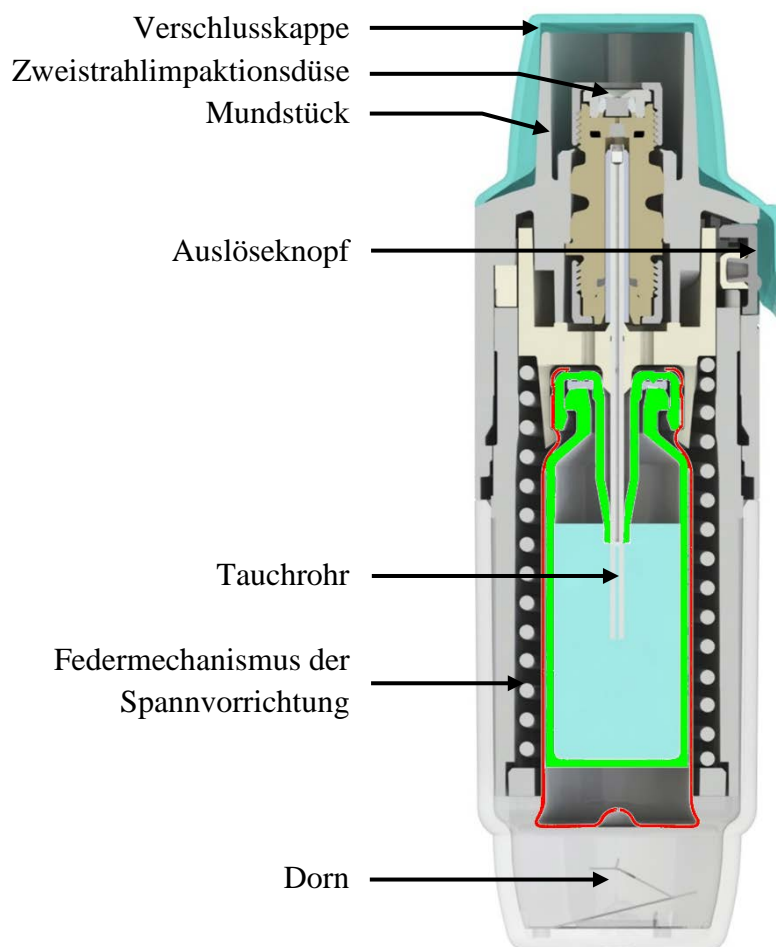


Abbildung 10: Schematische Schnittansicht des Respimaten (Disposable), bestehend aus Device und Patrone. Rot = Aluminiumummantelung der Kartusche. Grün = CCO Behälter und Kunststoffverschluss. Kapillare in der Darstellung erweitert (Pumpvolumen 50µl). [1]

Die Unterseite des Device besitzt einen Dorn (siehe Abbildung 10) zum Aufstechen der Kartusche. Dies ist für den Druckausgleich in der Kartusche nötig. Ansonsten würde die stetige Entnahme von Volumen zu einem Unterdruck in der Kartusche und damit zum Funktionsverlust des Respiromaten führen. [61]

2.5.4 Aufbau und Funktion CCO-Behälter

Der CCO-Behälter (**C**ut **C**rack **O**pen) wird mittels Coextrusionsblasformung hergestellt (siehe detaillierte Prozessbeschreibung Kapitel 2.6). Dies beschreibt einen Prozess in der Kunststoffverarbeitung, mit dem doppelwandige Strukturen erzeugt werden können. Die Kunststoffschmelze besteht beim CCO-Behälter aus zwei unterschiedlichen Materialien und bildet an der Ringdüse der Herstellmaschine einen doppelwandigen Endlosschlauch. Dieser wird intermittierend abgeschnitten, aufgeblasen und legt sich damit wie ein Negativ an die Innenflächen der gleichfalls synchron von außen anfahrenen Formwerkzeuge. Die Formwerkzeuge sind daher proximal zur Düse geöffnet und distal geschlossen. Beim Schließen werden jeweils beide Schläuche distal verschmolzen und die sphärisch abgeschlossenen Behälterböden entstehen (siehe Abbildung 11). Der Endlosschlauch wird dabei von den Formwerkzeugen geschnitten – daher „Cut“. Bevor der Dorn mit der Stützluft einfahren kann, muss die doppelwandige Schmelze im Bereich der Düse mit Hilfe einer Warmtrennvorrichtung (Glühdraht) abgeschnitten werden.

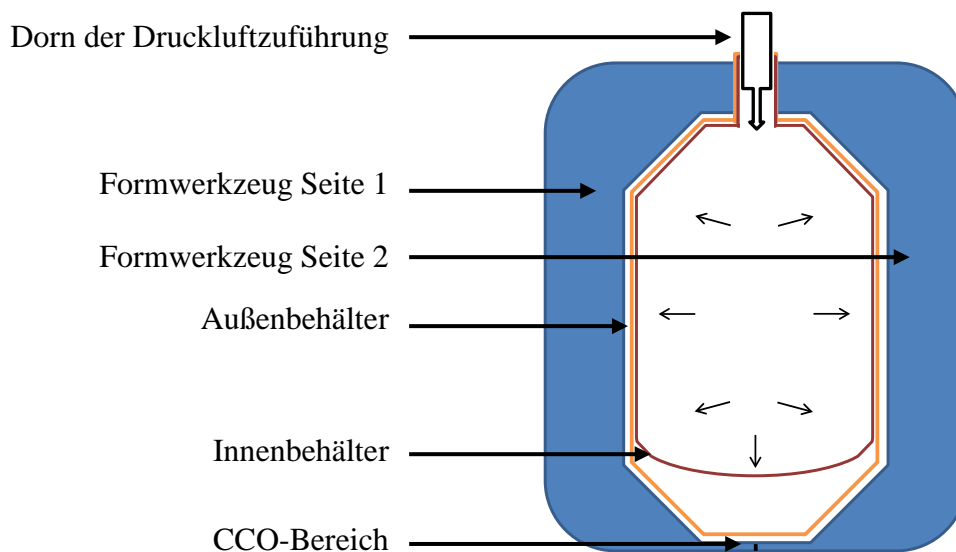


Abbildung 11: Prinzipdarstellung der Behälterausformung während des Blasformprozesses. Orange: Außenbehälter. Magenta: Innenbehälter. Blau: Formwerkzeuge. Schwarz: Druckluft. In der stilisierten Darstellung sind die Formwerkzeuge geschlossen und die Druckluft über einen hinabfahrenden Dorn eingeleitet. Außen- und Innenbehälter legen sich an die Formwerkzeuginnenseiten.

Der Innenbehälter, welcher später mit der Wirkstofflösung gefüllt wird, muss kollabierbar sein. Um dies zu gewährleisten wird der Außenbehälter im unteren Bereich gequetscht und damit an der Schnittnaht wieder geöffnet – daher „Crack“ und „Open“. Durch diese entstehende kleine Öffnung ist später ein Druckausgleich zwischen Kartusche und Reservoir möglich.

Nach dem Blasformprozess schließt sich die Sterilisation mit Ethylenoxid bei einem externen Dienstleister an. Nachfolgend werden 100% der Behälter auf Dichtheit überprüft und sowohl

mit Über- als auch Unterdruck beaufschlagt, was zur Ablösung des Innenbehälters vom Außenbehälter führt. Nach bestandener Prüfung ist der CCO-Behälter bereit zur Füllung (siehe Kapitel 2.5.6). Die Hauptfunktionen des Kunststoffbehälters sind:

- Kollabierfähigkeit des Innenbehälters
- Erzeugen eines dichten Volumens zusammen mit dem KVmE (siehe Kapitel 2.5.5)
- Mikrobiologisch unbedenklich, sauber, nach Anbruch stabil
- Partikelfreiheit, nach Anbruch stabil
- Bereitstellung von Lösung für hinreichend viele Hübe
- Axiale Steifigkeit (wichtig für Aufsetzen des KVmE und bei Einsetzen in die Aluhülse)
- Schnittstellenkompatibilität zur Kapillare (Tauchrohr) vom Device. [63]

2.5.5 Aufbau und Funktion Kunststoffverschluss mit Einlage (KVmE)

Für einen dauerhaft dichten Verschluss vom CCO-Behälter wird ein Kunststoffverschluss verwendet. Dieser ist spritzgussgefertigt und besitzt einen innenliegenden Silikonring zur Abdichtung – die sogenannte Einlage. Die Abdeckung ist formschlüssig am CCO-Behälter befestigt und verpresst den Silikonring umlaufend. Der Kunststoffverschluss mit Einlage (KVmE) ist rotationssymmetrisch aufgebaut (siehe Abbildung 12) und besitzt in Richtung seiner Rotationsachse ein Tauchrohr, welches in den Innenbehälter reicht und damit in die Wirkstofflösung eingetaucht ist. Das Tauchrohr öffnet sich durch das Anstechen mit dem Device – im Vorfeld ist es geschlossen.

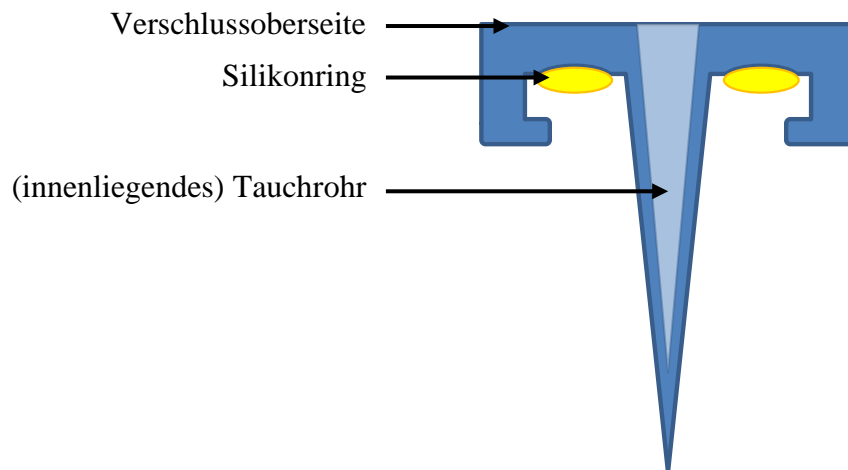


Abbildung 12: Stilisierte Abbildung vom Kunststoffverschluss mit Einlage. Nahezu rotationssymmetrischer Körper. Schnittansicht 90° zur Rotationsachse. Blau: Kunststoff. Gelb: Umlaufender Silikonring. Hellblau: Innenliegendes Tauchrohr (hohl).

2.5.6 Aufbau und Funktion Reservoir

Das Reservoir beschreibt den wirkstoffgefüllten und mit dem KVmE verschlossenen CCO-Behälter. Befüllung und Verschluss des Reservoirs findet unter kontrollierten Bedingungen im Reinraum statt – im sogenannten Füller/ Isolator. Im Anschluss daran wird das Reservoir berührungslos auf Dichtheit geprüft. Dafür wird es in einer hermetisch abgeschlossenen Prüfkammer einem Unterdruck ausgesetzt. Bleibt dieser über eine gewisse Zeit konstant kann von

einer Dichtheit ausgegangen werden. Im weiteren Prozessablauf wird die Oberfläche vom KVmE mit einer Siegelfolie überzogen. Hintergrund ist der Schutz der Tauchrohröffnung und der Minimierung von Lichteintrag in das Reservoir, wodurch eine Wirkstoffzersetzung durch Licht oder Metall verhindert wird.

Der gefüllte Innenbag kollabiert zunehmend mit den ausgebrachten Hüben. Dies hat den Vorteil, dass die Kapillare vom Device, unabhängig von Ausrichtung oder Füllungszustand des Innenbehälters, immer in die Wirkstofflösung ragt. Eine Ausbringung des gewünschten Wirkstoffvolumens ist somit innerhalb der zulässigen Anzahl von Hüben möglich. [64]

2.5.7 Aufbau und Funktion Kartusche

Die Kartusche besteht aus Reservoir und Aluminiumzylinder (siehe Abbildung 10). Beide Teilsysteme ergeben eine in sich abgeschlossen, und damit dichte, Einheit. Erst beim Einsetzen der Kartusche in das Device wird dieser (abgeschlossene) Zustand aufgehoben, in dem der Dorn des Device-Unterteils den Kartuschenboden durchsticht und damit einen Druckausgleich in der Kartusche ermöglicht. Gleichzeitig durchsticht die Kapillare des Devices Siegelfolie und Tauchrohr des Reservoirs und ist nun in der Lage Wirkstofflösung zu entnehmen.

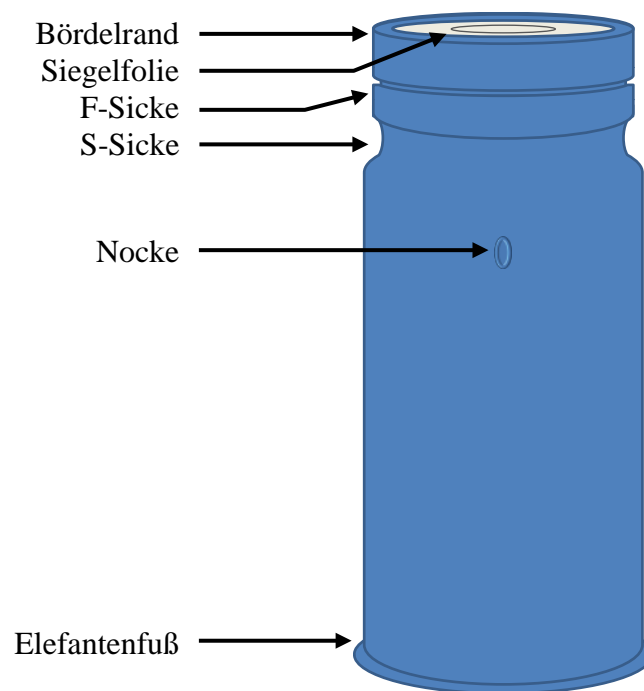


Abbildung 13: Stilisierte Abbildung der gebördelten Kartusche. Zeichnung nicht maßstabsgetreu. Isometrische Ansicht.

Die Aluminiumummantelung schützt das Reservoir vor Licht und mechanischen Einflüssen. Über einen Zieh- und Bördelprozess wird das Aluminium umgeformt und sorgt für die charakteristische Form der Kartusche. Die „S-Sicke“ der Kartusche ist das Gegenstück zur Kartuschenaufnahme im Device und sorgt im Zusammenspiel für den korrekten Sitz der Kartusche. Abbildung 13 zeigt die wichtigsten Maße und Eigenschaften der Kartusche. Der Elefantenfuß dient der leichteren Zuführung der Kartusche im Prozess und sorgt für einen guten Stand der Hülse/ Kartusche. Die Nocken im Bereich der Mantelfläche sind 120° zueinander versetzt und

halten das Reservoir im inneren der Hülse fest. F- und S-Sicke tragen zur Dichtheit des Gesamtsystems Kartusche bei. Auf dem Kartuschenboden wird am Ende der Prozesskette ein Datamatrixcode zur Nachverfolgung aufgebracht.

2.6 Blasformprozess des CCO Behälters

2.6.1 Prozessbeschreibung CCO-Herstellung

Der CCO-Behälter (siehe Kapitel 2.5.4) wird über einen Blasformprozess hergestellt. Da es sich um einen doppelwandigen Behälter aus zwei verschiedenen Kunststoffen handelt, wird das Herstellungsverfahren Coextrusion genannt. [64]

Im ersten Schritt werden die Kunststoffe aufgeschmolzen. Dies geschieht im Extruder, welcher das zunehmend stärker geschmolzene Granulat über eine Schneckenwelle Richtung Verteiler fördert. Mehrere einzeln steuerbare Heizzonen im Extruder ermöglichen es den Schmelzprozess vom Granulat zu steuern. Im Verteiler werden die Kunststoffschmelzen von beiden Granulaten auf vier Ausgänge aufgeteilt (siehe Skizze in Abbildung 40). Anschließend werden die beiden Granulatschmelzen in den jeweiligen Speicherköpfen zusammengeführt und durch die Pinole¹ als doppelwandiger Endlosschlauch an der Ringdüse (Axialspritzkopf) ausgestoßen. Der hohlwandige Schlauch wird durch eine Kernhaltestange im Inneren der Düse erreicht. Je nach eingestellter Höhe kann die Wanddicke des Schlauches über den entstehenden Grundspalt in der Düse eingestellt werden (siehe Abbildung 14).

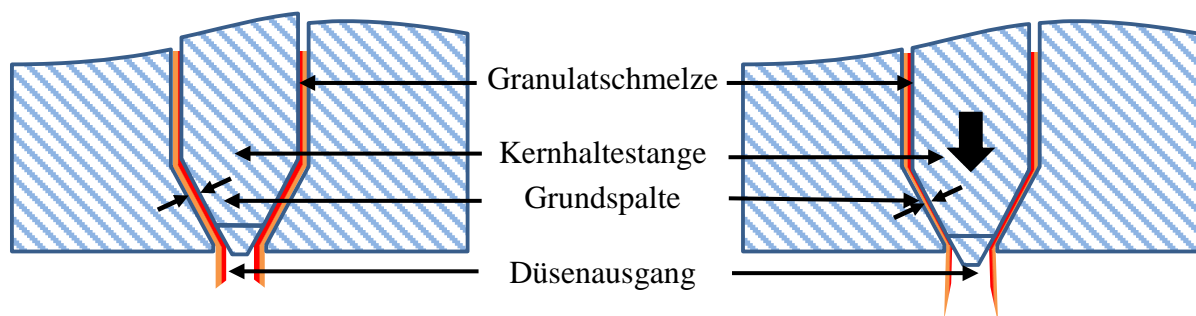


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Wanddickensteuerung des Extrusionsverfahrens (Einwandig). Radialsymmetrischer Düsenaufbau mit zentraler Kernhaltestange. Linke Abbildung: Grundspalte groß, Fließgeschwindigkeit langsam. Rechts: Grundspalte klein, Fließgeschwindigkeit schnell. Orange/Rot= Kombinierte Granulatschmelze, welche in den Darstellungen von oben nach unten fließt.

Für die Verarbeitung ist ein paralleler Schlauchlauf aus den vier Düsen nötig, welcher über mechanische Einstellungen und den Überstand der Kernhaltestange sichergestellt wird. Der im Verteiler wirkende Massedruck bestimmt die Geschwindigkeit des Masseflusses an der Düse. Pro Zeiteinheit wird immer die gleiche – einstellbare - Menge an Kunststoff ausgestoßen. Steigt der Massedruck, dann steigt auch die Austrittsgeschwindigkeit der Masse. Über eine Drossel an den Extrudern, der Grundspalte der Kernhaltestange und der Drehzahl der Schneckenwelle kann der Massedruck und damit Schichtdicke/ Gewicht maßgeblich gesteuert werden (siehe Formel 2-2 bis 2-5). Die Kragenhöhe des CCO-Behälters ist ein werkzeuggebundenes Maß und daher abhängig von der Geometrie der Form(-werkzeuge). Eine Variation von diesem Maß

¹ Die Pinole ist ein Teil des Extrusionswerkzeugs und sorgt für eine radialsymmetrische Verteilung der Kunststoffschmelze vor der Düse.

ergibt sich durch Überquetschungen der Kunststoffschmelze, welche sich durch eine schlechte Prozesseinstellung (v.a. Massedruck PP-Granulat und Schließparameter der Formen) begründen lässt. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parameter der Anlage und deren Variation im Rahmen der Routineproduktion. [23]

| | | |
|------------------------------------|---|--------------|
| $\dot{m} = konst.$ | Massestrom ist konstant | [Formel 2-2] |
| $p_m \uparrow \sim m_s \downarrow$ | Einfluss Massedruck p_m auf Schichtdicke/ Gewicht m_s | [Formel 2-3] |
| $gs \uparrow \sim p_m \downarrow$ | Einfluss Grundspalte gs auf Massedruck p_m | [Formel 2-4] |
| $n \uparrow \sim p_m \uparrow$ | Einfluss Drehzahl Extruder n auf Massedruck p_m | [Formel 2-5] |

Die Formgebung des Schlauches erfolgt durch ein zunächst zweigeteiltes Werkzeug (siehe Abbildung 11), welches die Negativformen des künftigen Werkstücks besitzt. Jedes Werkzeugpaar besitzt vier Aussparungen, welche den Kunststoffschlauch aufnimmt. Diese Aussparungen werden im Folgenden Nester genannt. Ist der Schlauch ausreichend lang, schließt sich das Werkzeug und der Schlauch wird am unteren Ende verquetscht und somit verschlossen. Damit sich der noch weiche Kunststoffschlauch an die Innenseiten der Werkzeuge legt, wird der Schlauch oberhalb der Form abgetrennt und ein Dorn fährt in die entstandene Schlauchöffnung kurz über den Werkzeugformen. Darüber wird Luft eingeblasen und der Schlauch legt sich von Innen an das Werkzeug an (siehe Abbildung 11). Zusätzlich sorgt der Dorn für eine regelkonforme Ausformung des Behälterkopfes des CCOs. [65]

Nach Abkühlung der Kunststoffschmelze kann die Form geöffnet und der Kunststoffbehälter entnommen werden. Um kurze Zykluszeiten zu erreichen arbeitet das System zweiseitig. Vier Kunststoffbehälter werden auf einer Seite ausgeformt, während vier weitere, aus dem Zyklus zuvor, auf der anderen Seite auskühlen. Im Anschluss werden die Kunststoffabfälle im Kopf- und Bodenbereich entfernt und die Bodennaht durch eine Quetschung aufgebrochen. Letzteres ermöglicht während der Nutzung den Druckausgleich im Behälter, wenn Volumen aus dem Reservoir entnommen wird. Neben den Prozessparametern besitzen die Umgebungsvariablen (Luftdruck, Luftfeuchte) einen - bisher nicht bekannten qualitativen und quantitativen - Einfluss auf den Prozess. [23]

Tabelle 9: Prozessschritte der CCO Herstellung mit ihren kritischen Prozessparametern.

| Prozessschritt | Relevante Prozessparameter | Beschreibung | Variation |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---|-----------|
| Granulatschmelze (Extruder 1 und 2) | Heizzonen | Erhitzen das Granulat bis die Schmelze die gewünschten Fließeigenschaften hat. Variation ist Granulat abhängig. | Nein |
| | Extruder Drehzahl | Einstellung der Drehzahl zur Steuerung des Massedrucks im Verteiler. | Ja |
| | Massedruck (Resultierende) | Druck der Kunststoffschmelze am verteilernahen Ende des Extruders. Resultierend aus Mechanik (Drossel-einstellung), Massetemperatur im Extruder und Verteiler, Grundspalten und Drehzahl des Extruders. Messwerte ² schwanken um ca. ± 3 bar | Ja |
| | Massetemperatur (Resultierende) | Temperatur der flüssigen Kunststoffmasse am verteilernahen Ende des Extruders. Resultierend aus der vorangegangenen Erhitzung in den Extruder Heizzonen. | Ja |
| Verteiler | Heizzonen (1 - 14) | Einstellung um die vier Kunststoffstränge gleichmäßig zu temperieren. | Ja |
| Düse (1 - 4) | Grundspalte (1 - 4) | Einstellung der äußeren Schichtdicken vom CCO. | Ja |
| Formgebung | Schließgeschwindigkeit, Schließdruck | Zusammenfahren der Werkzeugformen. | Nein |
| | Blasdruck | Bläst den Kunststoffschlauch auf und legt ihn seitlich an die Forminnenseiten. | Nein |
| CCO-Prozess | Crackstempel Hub/ Geschwindigkeit | Bricht den Außenbehälter durch einen Stößel auf. | Nein |
| | Zange Weg/ Geschwindigkeit | Die Zangen öffnen den aufgebrochenen Behälter über eine Quetschung. | Nein |

² Schwankungen durch Erschütterungen von noch nicht vollständig aufgeschmolzenem Granulat in Extruderschnecke

2.6.2 Überwachung des Blasformprozesses

Der Blasformprozess findet in einem Reinraum mit kontrollierter Umgebung statt. Aus diesem Grund sind Temperatur, Differenz Luftdruck³, Luftfeuchte und Partikel verschiedenster Größen ständig überwacht. Die Daten fließen in eine Datenbank zur Langzeitarchivierung.

Der Blasformprozess wird direkt und indirekt überwacht. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die wichtigsten überwachten Prozesseigenschaften.

Tabelle 10: Monitoring des Blasformprozesses.

| Überwachung | Bedeutung | Kontinuierlich |
|---------------------------------------|--|----------------|
| Parameter der Anlage | Die Maschine überwacht alle eingestellten Parameter und meldet, wenn die Sollgröße nicht erfüllt wird. Dazu zählen bspw. Drücke, Temperaturen, etc. | ja |
| Mechanische Einstellungen | Mechanische Einstellungen (bspw. Drosseln, Ventile, Düsenausrichtung, etc.) der Maschine beeinflussen den Prozess. Änderungen sind dokumentiert. Aber ohne Angabe quantitativer Zahlenwerte. Systemisch nur indirekt über veränderte Massedrucke sichtbar. | Nein |
| IPC - Schichtdicke | Zerstörende Prüfung des Behälters mit Messung der Schichtdicke der inneren Folie. | Nein |
| IPC - Kragenhöhe | Zerstörende Prüfung des Behälters mit Messung der Kragenhöhe des CCO-Behälters. | Nein |
| IPC - Gewicht | Wiegen des CCO-Behälters zur indirekten Bestimmung der Schichtdicke des äußeren Behälters. | Nein |
| IPC – Visuelle Kontrolle | Ein Mitarbeiter prüft alle IPC-Muster auf festgelegte optische Kriterien. | Nein |
| IPC – Dichtigkeit und Ablösekontrolle | Prüfung aller Behälter auf Dichtigkeit und Ablöseverhalten der inneren Folie. | Ja |
| Fehlerbilder vom Blasprozess | Ein Kamerasystem überwacht die hergestellten CCO-Behälter und sortiert diese ggf. aus. | Ja |
| Extractables/ Leachables | Laborchemische Untersuchung des Primärpackmittels, z.B. Irgafos (enthaltener Weichmacher im Polypropylen). | Nein |

³ Differenz Luftdruck = Druckunterschied zwischen dem Absolut Luftdruck außerhalb des Gebäudes und dem Absolut Luftdruck im Reinraum.

Die vier Inprozesskontrollen ermöglichen eine Steuerung der Maschine in Hinblick auf die Sicherstellung der Behälterqualität. Darüber hinaus erfüllt die Kontrollstrategie die Anforderungen nach ICH Q10 (siehe Kapitel 1.6.3).

Die Blasmaaschine überwacht eine Vielzahl von Parametern direkt (sensorisch) und indirekt (über Hilfsgrößen, z.B. Stromverbrauch) selbst. Eine Teilmenge der sensorisch erfassten Daten, welche rückblickend eine Beurteilung der Produktionsqualität ermöglichen, wird langzeitarchiviert.

Mechanische Stellgrößen werden vom Produktionsmitarbeiter fortlaufend nachgeführt, sind allerdings nicht quantifizierbar dokumentiert und im Sinne der Datenanalyse nicht auswertbar. Dazu zählen u.a. die Einstellungen der Drossel, der Düsenverstellung und der Schlauchzentrierung.

Änderungen der Anlagenparameter werden maschinenintern automatisch in einer Log-Datei gespeichert. Relevant ist hierbei die Möglichkeit Grundspalteinstellungen an den Düsen nachzuverfolgen. Die Angaben zu den Grundspalten sind bezüglich der Düsen allerdings untereinander nicht vergleichbar und hängen sowohl vom Einbauzustand der Düse als auch von der Düsengeometrie selbst ab. [23] Werte der Grundspalteneinstellungen können demnach düsen-spezifisch differentiell verglichen werden, wenn sich der Einbauzustand (z.B. im Rahmen einer Wartung/ Instandhaltungsmaßnahme) nicht verändert hat.

Informationen zum verwendeten Werkzeug (zwei Formhälften) werden gemeinsam mit den Messwerten der Inprozesskontrolle in der Datenbank gespeichert.

Nach der Blasformung und anschließender EO-Sterilisation werden alle hergestellten Behälter in einer separaten Anlage auf Dichtigkeit (DC-Anlage, *Detach Control*) und abgelöster Innenfolie (Innenbag) kontrolliert (siehe Tabelle 8) und ggf. automatisch ausgeschleust. Die Maschine arbeitet mit Schüttgut und kontrolliert die CCO-Behälter von allen vier Blasmaaschinen am Standort Ingelheim. Eine Abgrenzung und Rückverfolgung des einzelnen Behälters zur Maschine ist nur sporadisch und unter großem Aufwand möglich. Eine Rückverfolgung des Behälters auf den Moment der Herstellung – und damit zu den jeweiligen geltenden Bedingungen und eingestellten Parametern – ist nicht möglich. Das Gleiche gilt für Irgafos, einem Weichmacher im Polypropylen-Granulat, welcher prozessbedingt von der PP-Schmelze in die PE-Schmelze übergeht (getrieben durch Diffusion, bevor beide Kunststoffschmelzen auskristallisiert sind). Dieser Wert wird laborchemisch überwacht, kann aber nicht direkt in der Routineproduktion bestimmt werden. [23]

2.6.3 Messwertaufnahme während des Blasformprozesses

Sensorisch erfasste Messwerte besitzen eine Messabweichung zwischen Mess- und Referenzwert. Diese Abweichung setzt sich aus systematischer und zufälliger Abweichung (z.B. Rauschen) zusammen. [66]

Die systematische Abweichung an den Blasmaaschinen erklären sich durch [23, 66]:

- Messsystem unterliegt einem Drift (Alterung)
- Messsystem misst die Messgröße nicht direkt
- Störeinflüsse von außen (asymmetrische Temperaturverteilungen, Randeffekte).

Die Messstellen der Heizzonen innerhalb der Maschine werden von der Maschine durchgehend auf Plausibilität geprüft. Dies geschieht durch den Vergleich vom gemessenem Temperaturwert und dem Stromverbrauch der Heizung. Dies und die Kalibration der Sensoren bei Auffälligkeiten stellt die prinzipielle Funktionsfähigkeit der Sensoren sicher. Ein Drift innerhalb eines Sensors wird somit allerdings nicht detektiert. Die Vergleichbarkeit der historischen Messwerte eines Sensors und die Vergleichbarkeit von Messwerten über verschiedene Sensoren gleicher physikalischer Größe ist somit eingeschränkt möglich.

Die Temperaturmessung der Kunststoffschmelze wird außerhalb am Extruder bzw. Rohrsystem gemessen. Der Messfühler berührt das geschmolzene Granulat nicht. Die Temperaturverteilung innerhalb der Schmelze ist somit nicht erfassbar. Hinzu kommen Randeffekte die zu unterschiedlichen Messwerten führen können (z.B. Abkühlverhalten an Grenzflächen, asymmetrischer Aufbau innerhalb des Verteilers). Die Maschineneinstellungen werden nach der Produktionsqualität (siehe IPC) der Behälter variiert. Ein fehlerbehafteter Messwert ist insofern unproblematisch, da der Fehlereinfluss der Sensoren immer ähnlich ist und die Messwerte die veränderten Parameter und somit das Verhalten der Maschine abbilden. [23]

2.7 Mathematik der Modellfindung/ Funktionsregression

2.7.1 Abgrenzung

Das gesuchte Modell soll gemäß der Aufgabenstellung den Blasformprozess abbilden. Diesem Prozess wird ein nichtlineares Verhalten der multidimensionalen Eingangsgrößen auf die Zielgröße unterstellt. Weiterhin beeinflussen sich die Anlagenparameter untereinander und sind somit nicht als unabhängig zu bewerten. [23] Multiple Regressionsrechnungen sind aus diesem Grund nicht nutzbar. [67] Zur Modellgenerierung aus einem Datensatz mit (teilweise) abhängigen Variablen und nichtlinearem Verhalten können daher nur statistische Methoden und maschinelles Lernen verwendet werden. Kapitel 2.7.2 und 2.7.3 beschreiben denkbare Ansätze der Modellbildung.

2.7.2 DoE – Design of Experiments

DoE, auch statistische Versuchsplanung genannt, beschäftigt sich mit der Bestimmung von relevanten Effekten und Einflussfaktoren auf ein bestimmtes Ergebnis oder einen bestimmten Prozess. Der Versuchsaufwand wird hierbei so gering wie möglich gehalten. Man arbeitet mit einem pareto-reduzierten Variablensatz, das bedeutet, das Endergebnis kann nur durch die Änderung der Faktoren beeinflusst werden. Die Wirkung kann anhand von Simulationen, aber auch echter Daten erkannt werden.

Wie in Abbildung 15 dargestellt, haben neben einem Haupteinfluss weitere Faktoren (hier als A-D bezeichnet) verschieden starke Auswirkungen auf das Ergebnis. Während des Vorgangs variiert man diese Faktoren und misst deren Auswirkungen um eine Korrelation zwischen Input, Einflussfaktoren und Output zu erhalten. Zur Auswertung der Daten werden statistische Analyseprogramme wie bspw. JMP® oder Minitab® verwendet. [68]

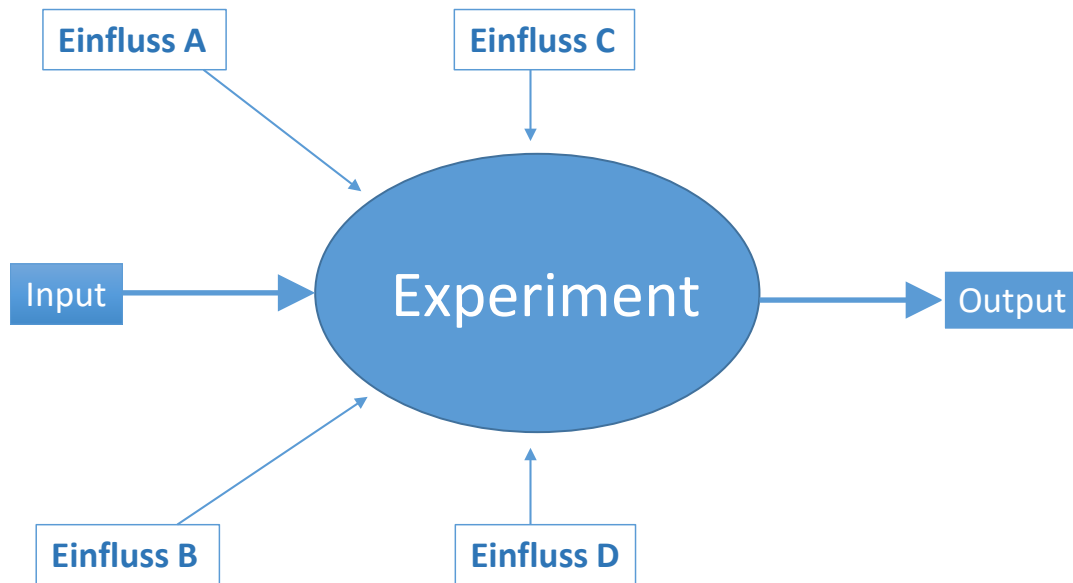


Abbildung 15: Schematische Darstellung von Einflussfaktoren auf einen Prozess oder ein Experiment (stark modifiziert nach [2]).

Die Planung ist in mehrere Schritte gegliedert, zunächst steht die Auswahl der zu berücksichtigenden Parameter an. Anschließend werden die Parameterebenen festgelegt und nachfolgend mithilfe einer Planungssoftware der Versuchsplan designt. Bei der darauffolgenden Versuchsdurchführung wird auf eine Randomisierung geachtet, damit Einflüsse von Störvariablen minimiert werden können. Es muss zwischen linearen und nichtlinearen Versuchsstrategien unterschieden werden. Geht man von einem linearen Verhalten der Einflussfaktoren aus, so steigt die Anzahl notwendiger Versuche zur Basis 2 bei der Modellerweiterung um einen weiteren Faktor (Vgl. Formel 2-6 und siehe Abbildung 16). Bei nichtlinearem Verhalten erweitert man den Versuchsplan auf mindestens 3 Faktoren (Vgl. Formel 2-7). [2]

$$\text{Versuche} = 2^{\text{Variablen}} \quad \text{Lineares Verhalten} \quad [\text{Formel 2-6}]$$

$$\text{Versuche} = 3^{\text{Variablen}} \quad \text{Nichtlineares Verhalten} \quad [\text{Formel 2-7}]$$

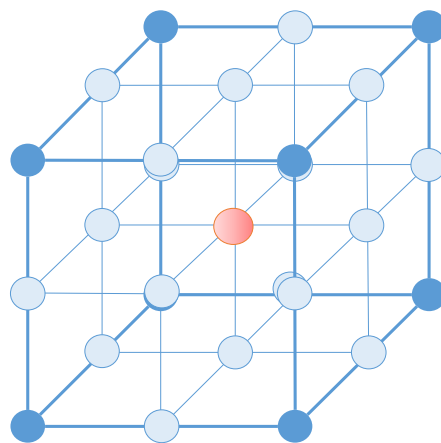


Abbildung 16: Stilisierte Abbildung eines DoE-Würfels.

Dunkelblaue Struktur: Modell für drei Variablen in jeweils zwei Ebenen (linear), roter Punkt prüft hierbei die Annahme der Versuchsstrategie/Zentralpunkt.
incl. hellblauer Formen: Modell für drei Variablen in jeweils drei Ebenen (nichtlinear), roter Punkt zählt als Versuch (modifiziert nach [9]).

Tabelle 11: Beispiele für die Anzahl von Versuchsdurchführungen bei linearem und nichtlinearem Verhalten nach Formel 2-6 und 2-7.

| Verhalten | Anzahl unabhängiger Datenerhebungen |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Linear (2 Variablen) | 4 |
| Linear (3 Variablen) | 8 |
| Linear (5 Variablen) | 32 |
| Nichtlinear (2 Variablen) | 9 |
| Nichtlinear (3 Variablen) | 27 |
| Nichtlinear (5 Variablen) | 243 |

Bei nichtlinearen Versuchsstrategien und steigender Variablenzahl muss man somit von einer extrem erhöhten Anzahl (siehe Tabelle 11) an Versuchen bei der Planung ausgehen.

Tabelle 12: Vor- und Nachteile einer DoE (ergänzt nach [2]).

| Vorteile DoE | Nachteile DoE |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Effekte der Inputvariablen sind mathematisch exakt quantifiziert - Nichtlinearität und deren Wechselwirkung mit Einflussfaktoren kann erkannt werden - Versuchsumfang wird reduziert (statistisch begründet) | <ul style="list-style-type: none"> - Wahl der Faktorebenen extrem wichtig - Benötigt größere Stichprobengrößen (ggf. Mehrfachbestimmung nötig) - Großer Versuchsaufwand bei vielen kleinen Einflussfaktoren - Viel Input in Form von theoretischem Wissen/ Vorbetrachtungen notwendig - Statistische Analysesoftware wird benötigt |

2.7.3 Maschinelles Lernen

2.7.3.1 Übersicht Machine Learning

Maschinelles Lernen ist ein Teilgebiet der Künstlichen Intelligenz und kann zur Regression (Funktionskonstruktion) oder der Klassifizierung genutzt werden. Im Laufe der Jahre haben sich verschiedene Verfahren (Algorithmen) etabliert. Alle werden mittels einem Datensatz aus Merkmalen trainiert (Lernphase). Der Datensatz muss die Eingangs- und (dazugehörigen) Ausgangsvariablen beinhalten. Der Algorithmus findet eine generalisierte Lösung, so dass bei bekanntem Eingang der Ausgang der Funktion geschätzt werden kann. [69]

Je nach genutztem Verfahren und der softwaretechnischen Umsetzung müssen ggf. noch Datenvorverarbeitungen (Normalisierung, Merkmalsreduktion, u.a.) durchgeführt werden (siehe Abbildung 17). Maschinelles Lernen basiert sowohl auf vielen Datenpunkten als auch auf einer hohen Variabilität innerhalb der Daten. Merkmale, die innerhalb des Datensatzes nicht variieren, besitzen für die Regressions-/ Klassifikationsaufgabe keinen Wert. [70]

Alle Merkmale werden, unabhängig von ihrem Zahlenwert, physikalischer Größe oder Datentyp, in die Berechnung gleichberechtigt mit einbezogen. Merkmale können einem prinzipiellen

Messfehler oder einer Abweichung von der Realität unterliegen und besitzen dennoch die gleiche Aussagekraft, wie der reale Messwert. Dies allerdings unter der Bedingung, dass der Fehlereinfluss immer gleich ist (siehe systematischer Fehler/ Offset behaftet in Kapitel 2.6.3).

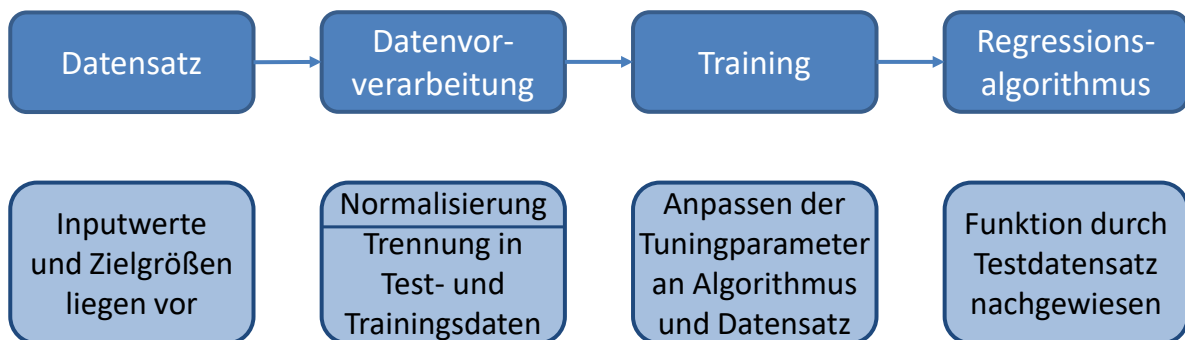


Abbildung 17: Funktionsapproximation durch maschinelles Lernen.

Viele Verfahren besitzen eigene Tuningparameter (z.B. Stoppkriterium, verwendete Kernel, Aktivierungsfunktion, etc.), mit denen der Algorithmus an den Datensatz angepasst werden kann. Je nach Umfang der Daten und Variabilität müssen diese Parameter spezifisch angepasst werden. Dies geschieht iterativ im Rahmen der Trainingsdurchläufe. [71]

Die Güte („Score“) der erstellten Funktionsapproximation wird über den Testdatensatz ermittelt. Der Testdatensatz besteht aus, für die ermittelte Funktionsapproximation, unbekanntem Daten. Die errechneten Werte werden nun mit den Zielgrößen aus dem Datensatz verglichen. Eine ideale Funktion würde immer den Fehler „0“ besitzen und somit eine Güte von „1“ annehmen. Schlechtere Vorhersagemodelle liegen darunter (siehe zum Vergleich die finalen Ergebnisse in Kapitel 3.6.3.6) und können auch negative Zahlen annehmen. Neben der Angabe zum Scoring können die mittleren absoluten Fehler und die mittleren quadratischen Fehler berechnet und zur Beurteilung herangezogen werden (vgl. dazu Formel 2-8 bis 2-10). [72]

Mittlerer absoluter Fehler

$$mae = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\hat{y}_i - y_i| \quad \text{[Formel 2-8]}$$

Mittlerer quadratischer Fehler

$$mse = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - y_i)^2 \quad \text{[Formel 2-9]}$$

Scoring

$$score = 1 - \frac{\sum_i^n (\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_i^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2} \quad \text{[Formel 2-10]}$$

\hat{y}_i = realer (gemessener) Wert
 y_i = errechneter Wert
 \bar{y} = Mittelwert der gemessenen Werte

n = Anzahl der Beobachtungen
 i = i - tes Element von n

Neben den statistischen Angaben, welche die reine Performance des Modells beschreiben, muss die Lösung zusätzlich auf Plausibilität geprüft werden. Dazu zählt, dass es keine sprunghaften Änderungen bei der Berechnung des Ausgangs geben darf. Dies wäre nicht mit der Realität

vereinbar, auch wenn es die mathematisch beste Lösung ist. In diesen Fällen muss der Glättungsfaktor und unter Umständen das Modelldesign angepasst werden. Abbildung 18 zeigt ein Beispiel für ein Modell mit stark ausgeprägten Anstiegen und fehlenden weichen Übergängen zwischen den Minima und Maxima. Dies ist bei typischen Produktionsprozessen innerhalb des validierten Prozessfensters unüblich.

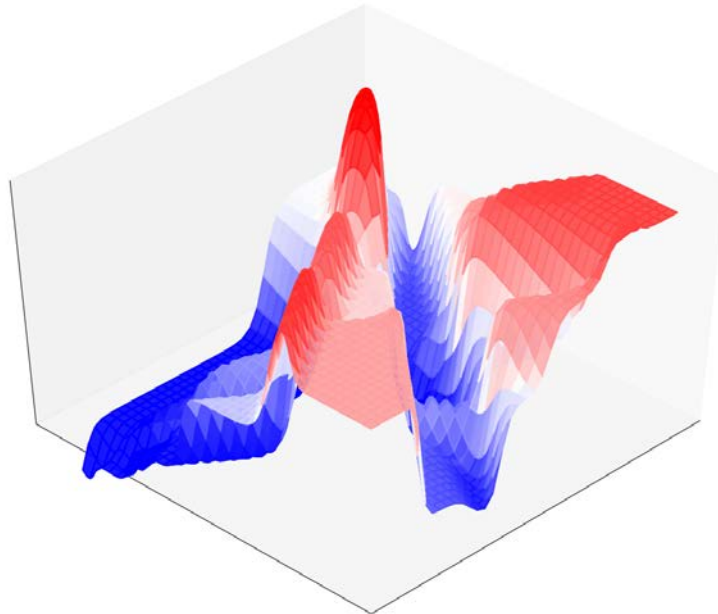


Abbildung 18: Beispielhafte Darstellung eines (fehlerhaften) gefundenen mathematischen Modells mit zwei variierenden Eingangsparametern. Die Anstiege der Funktion sind sehr steil und besitzen teilweise nur kurze Spitzen (rote Maxima in der Mitte). Dies muss im konkreten Anwendungsfall auf Plausibilität geprüft werden.

2.7.3.2 Datenvorverarbeitung

Die Datenvorverarbeitung der Modellfindung umfasst mehrere Schritte und kann im speziellen Anwendungsfall um weitere spezifische Punkte ergänzt werden. Im Folgenden werden die Standardisierung/ Normalisierung, die Aufteilung in Trainings- und Testdatensatz sowie Verfahren zur idealen Datensatzzusammenstellung erläutert.

Normalisieren

Einige Algorithmen (z.B. künstliche neuronale Netze) benötigen standardisierte/ normalisierte Eingangsdaten. Dies bedeutet, dass der Mittelwert der Daten eines Merkmals von den Ausgangsdaten subtrahiert wird. Anschließend werden die Daten zentriert, in dem sie durch die Standardabweichung dividiert werden. Da hierbei keine Informationen verloren gehen und jeder genutzte Algorithmus mit normalisierten Daten umgehen kann, wird diese Vorverarbeitung immer angewandt. Die Normalisierungsparameter sind datensatzabhängig und müssen gesichert werden um die Eingangsdaten im späteren Anwendungsfall umrechnen zu können. [73]

Aufteilung in Trainings- und Testdaten

Zur Modellfindung muss der vorverarbeitete Datensatz in Trainings- und Testdaten aufgeteilt werden. Die Testdaten (üblich sind ~ 25% des Gesamtdatensatzes) stehen zur Modellbildung nicht zur Verfügung und werden als für das Modell unbekannte Daten zur Validierung genutzt.

Damit lässt sich prüfen, wie gut das mathematische Modell die Daten abbildet. Würde der Datensatz nicht aufgeteilt werden, könnte die Performance nicht sicher ermittelt werden, da gute Ergebnisse hinsichtlich der Scoring- und Fehlerwerte auf einem überangepassten („Overfitting“) Modell ohne Generalisierungsfähigkeit beruhen könnten (siehe Kapitel 2.7.3.3). [74]

Zusammenstellung des Datensatz

Darüber hinaus ist es wichtig, dass relevante Informationen in beiden Datensätzen enthalten sind. Andernfalls sind bestimmte Ausprägungen nicht im gefundenen Modell abgebildet und können im Testdatensatz überrepräsentiert sein, was zu einem schlechten Scoring und hohen Fehlerwerten führen würde. Im umgekehrten Fall enthält das gefundene Modell die Informationen, ohne dass der Testdatensatz diese abfragt. Ein valides Modell kann somit nicht sichergestellt sein. Um dies zu vermeiden gibt es verschiedene Verfahren. Zu dem bekanntesten Vor gehen zählt die Kreuzvalidierung. Dabei werden die Daten in Blöcke unterteilt (z.B. je 10% der Daten) und alle bis auf einen Block zur Modellbildung genutzt. Die übrigbleibenden Datenpunkte werden als Testdatensatz verwendet und der Fehler/ die Qualität bestimmt. Dies wird so häufig wiederholt, bis jeder Block einmal Testdatensatz war. Der Lernerfolg wird über die Summe aller Fehler/ Qualitätskriterien bewertet. [74]

2.7.3.3 Auswendiglernen vs. Generalisierung

Ziel des maschinellen Lernens ist es eine generalisierte Regression/ Klassifikation anhand der Trainingsdaten zu erreichen. Dabei können die Probleme des Auswendiglernens (*Overfitting*) oder schlechter Generalisierung (*Underfitting*) auftreten. Beim ersten Fall lernt der Algorithmus die Trainingsdaten so gut, dass der auftretende Fehler während der Validierung der Trainingsdaten minimal - die Performance bei unbekanntenen Daten aber äußerst schlecht - ist. Beispielsweise werden Ausreißer und Rauschen in den Daten mit in der angenäherten Lösung abgebildet, was zu vermeiden ist. Ein ausreichend großer Datensatz steuert dem Problem entgegen. Beim *Underfitting* abstrahiert die Lösung nicht gut genug, was allerdings bei der Validierung unmittelbar auffällt. Gründe für eine schlechte Approximation können ungünstig gewählte Tuningparameter, ungeeignete Algorithmen oder eine unzureichend variierende Datengrundlage sein. [75]

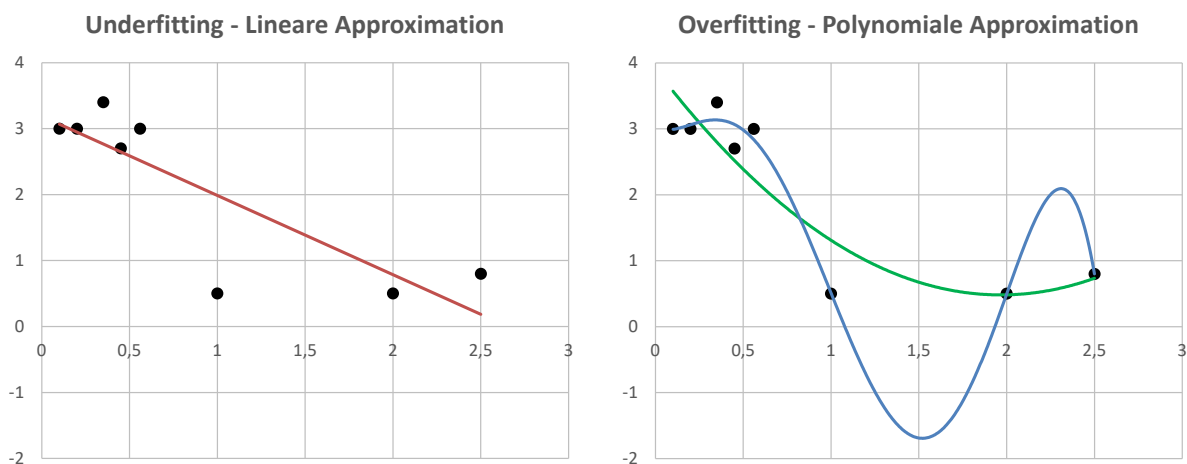


Abbildung 19: Beispielhafte Darstellung von Underfitting (linke Abbildung, lineare Approximation, rot), einer guten Approximation (rechte Abbildung, quadratische Approximation, grün) und Overfitting (rechte Abbildung, Polynom 5. Grades, blau).

Abbildung 19 illustriert links ein Beispiel für *Underfitting*. Die lineare Regression ist nicht geeignet diese Funktion anzunähern. Das Bestimmtheitsmaß liegt für die lineare Regression bei $R^2 = 0,71$. Rechts sind zwei Polynome als Regression eingezeichnet. Die grüne Kurve ist ein Polynom 2. Grades und hat ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,82$. Sie nähert die Punkte gut an und ist robust gegenüber Ausreißern. Die blaue Kurve ist ein Polynom 5. Grades. Das Bestimmtheitsmaß ist mit $R^2 = 0,98$ am besten, aber zur Funktionsbeschreibung dennoch ungeeignet. Die verrauschte Ausgangsfunktion ist eine verzerrte und verschobene quadratische Funktion.

Das Bestimmtheitsmaß ist definiert als die Betrachtung der Fehlerquadrate in Abhängigkeit der Varianz der Datenpunkte. Das Bestimmtheitsmaß liegt zwischen 0 (sehr schlecht) und 1 (sehr gut/ ideal). [76] Die Berechnung des Scoring-Wertes unterscheidet sich vom Bestimmtheitsmaß (siehe Kapitel 2.7.3.1).

2.7.3.4 Neuronale Netze

Künstliche Neuronale Netze (kNN) orientieren sich am biologischen Vorbild des Gehirns. Neuronen sind dort mit vielen anderen Neuronen verbunden und bilden ein Netz (siehe Abbildung 20). Die Verbindungen sind adaptiver Natur und können je nach Zustand ihre Leitfähigkeit verändern. Im mathematischen Modell sind das die Wichtungen der einzelnen Verbindungen. Ein Neuron im kNN ist dann die Summe ihrer Eingangswerte (siehe Formel 2-11), verrechnet mit ihrer jeweiligen Aktivierungsfunktion. Während der Trainingsphase werden die Fehler zwischen errechneter Ausgabe und den Zielausgabewerten verglichen und auf der Grundlage eine Anpassung der Gewichte vorgenommen. [77]

$$x_i = f \left(\sum_{j=1}^n w_{ij} x_j \right) \quad \text{[Formel 2-11]}$$

Neuron i , mit den Eingangswerten x_j und deren Wichtung w_{ij} . x_i ist schließlich in der nachfolgenden Schicht der Eingangswert von diesem Neuron.

Heute genutzte neuronale Netze nutzen den Backpropagation-Algorithmus, welcher in den 1980er Jahren entwickelt wurde und in mehrschichtigen Netzen das Fehlersignal rückwärts durch die Schichten weitergibt. Die Approximation wird mit dem Verfahren der Backpropagation deutlich verbessert. Neuronale Netze sind prinzipiell universell einsetzbar und eignen sich für Anwendungen mit großen Eingabedaten (z.B. Bilder) und sind robust gegenüber Rauschen. Dennoch muss beachtet werden, dass die Verarbeitungsgeschwindigkeit stark reduziert wird, wenn viele Eingangsvektoren auf ein Netz mit vielen Schichten treffen. [69, 77, 78]

Die Leistungsfähigkeit der neuronalen Netze hängt – neben der Datenlage und der passenden Tuningparameter – vor allem vom Netzdesign ab. Netzwerke mit mindestens einer versteckten („hidden“) Schicht sind auch in der Lage nichtlineare Funktionen abzubilden (vorausgesetzt die Aktivierungsfunktion ist nicht linear). Netze ohne Hidden-Schicht führen eine lineare Regression durch. „Versteckte“ Schichten zeichnen sich dadurch aus, dass sie außer zu anderen Neuronen keine Verbindung zur Außenwelt haben. [79]

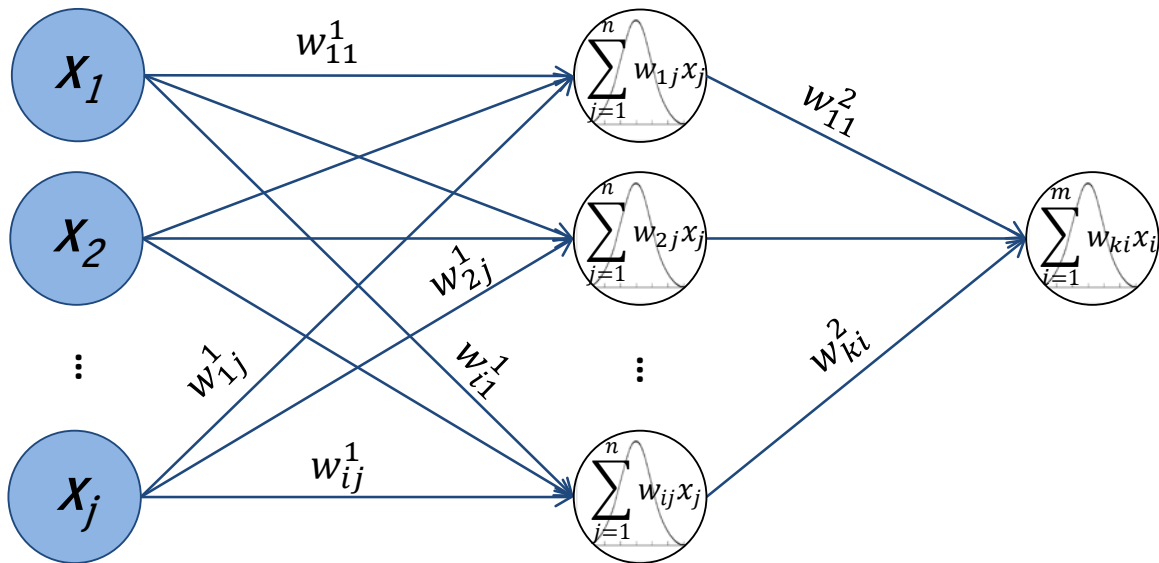


Abbildung 20: Aufbau eines Multilayerperceptrons mit sigmoidaler Aktivierungsfunktion (Kernel). Dreischichtiges Netzwerk. Einige Wichtungen sind exemplarisch angegeben.

Je mehr Gewichte (neuronalen Verbindungen) ein neuronales Netz hat, um so komplexere Zusammenhänge können darin abgebildet werden. Prinzipiell sind daher zu viele Neuronen in der Zwischenschicht besser, als zu wenige. Zu viele Neuronen können allerdings zum *Overfitting* (Auswendiglernen) des Netzes führen. Um dem Sachverhalt zu begegnen wurde der Regularisierungsparameter *weight decay* (in Bezug auf neuronale Netze „Alpha“ genannt) eingeführt (siehe Tabelle 38). Der Parameter reduziert die Gewichte in jedem Schritt um einen kleinen Anteil (siehe Kapitel 3.6.3.5). [80]

2.7.3.5 Support-Vektor-Maschinen (SVM)

Support-Vektor-Maschinen sind ebenfalls für Regressionsrechnungen und Klassifikationsaufgaben geeignet, gehören aber nicht zu den neuronalen Netzen. Sie versuchen die Vorteile von linearen und nichtlinearen Modellen zu verbinden und arbeiten dafür zweistufig. Zunächst wird eine nichtlineare Transformation der Daten vorgenommen, so dass diese linear separierbar sind. Jedes Problem ist in einer genügend hohen Dimension ($n + 1$; n = Anzahl der Klassen) linear lösbar (siehe Abbildung 21). Typischer Weise werden für die Transformation in höherdimensionale Räume Kernfunktionen gewählt. Üblich sind Polynome oder die radiale Basisfunktion – sie werden in der Literatur als *Kernel* beschrieben. Der zweite Schritt errechnet dann die Support-Vektoren im transformierten Raum. Diese bestimmen die Lage der Hyperebene bzw. der Regressionsfunktion. [79]

Support-Vektor-Maschinen arbeiten, im Vergleich zu neuronalen Netzen, sehr schnell, da die Support-Vektoren nur auf wenigen Punkten aus dem Trainingsdatensatz beruhen. Die Generalisierungsfähigkeit und auch das Arbeiten in hohen Dimensionen ist somit gut möglich. Nachteile liegen darin, dass die Wahl des Kerns empirisch gefunden werden muss. Neue Trainingsdaten erfordern immer ein erneutes vollständiges Training der Support-Vektor-Maschine. [81]

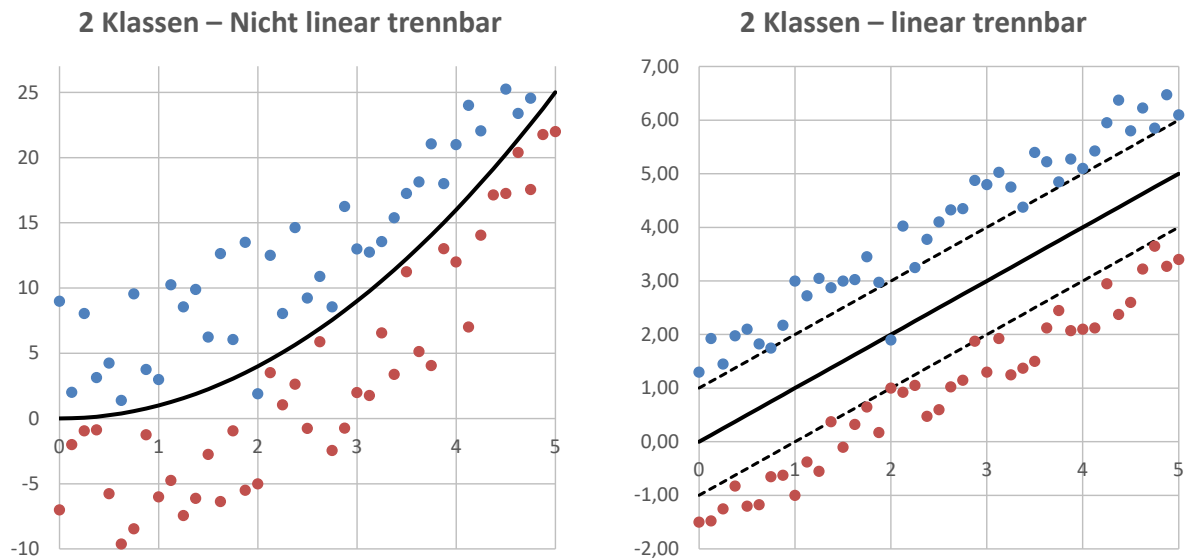


Abbildung 21: Beispielhafte Darstellung der (nichtlinearen) Transformation vom SVM Algorithmus. Linke Abbildung: Nicht linear trennbare Daten mit Ausreißer bei $x = 2$. Trennlinie (schwarz) entspricht $y = x^2$. Rechte Abbildung: Daten nach Transformation linear trennbar. Gestrichelte Linien illustrieren den Bereich, in dem Fehler zugelassen werden. Die Trennlinie (schwarz) entspricht $y=x$. Der Ausreißer bei $x = 2$ ist auch nach der Transformation existent.

2.7.3.6 Random Forest

Random Forests basieren auf mehreren unabhängigen Entscheidungsbäumen und können sowohl zur Klassifikation, als auch zur Regression verwendet werden. Sie werden mit einem zufällig gewählten Trainingsvektor initialisiert, welche eine Teilmenge der Eingangsvariablen enthält - daher der Name Random Forest. Im Laufe des Lernprozesses werden die Entscheidungsbäume trainiert und konvergieren gegen eine minimale Fehlerrate. Die Güte des Random Forests hängt dabei von der Anzahl der gewählten Ebenen ab (Anzahl der Bäume). Random Forests bieten Vorteile bei der Verarbeitung (v.a. gegenüber neuronalen Netzen) großer Datenmengen, da die Berechnungen parallelisiert werden können. Weiterhin ermöglichen Random Forests eine gute Generalisierung und sind verhältnismäßig unempfindlich gegenüber Rauschen und Ausreißern. Prinzipbedingt können sie Angaben zur Wichtigkeit der Eingangsmerkmale geben (Feature Importance). [82]

2.7.3.7 Fuzzy Logik

Fuzzy Logik wurde von Prof. Lotfi A. Zadeh in den 60er Jahren entwickelt und beschreibt die Theorie der unscharfen (sinngemäße Übersetzung des Wortes „fuzzy“) Mengen. Klassische Mathematik, mit den konkreten bzw. „scharfen“ Zuständen wie beispielsweise wahr oder unwahr; 0 oder 1 ist nicht für jedes Problem anwendbar. Daher soll es in der Fuzzy-Logik möglich sein, mit toleranzbehafteten Aussagen umgehen zu können. Die dafür entwickelten Algorithmen ermöglichen es in der Computerverarbeitung weg von exakten Werten hin zu eher vagen Annäherungen zu kommen. [83]

2.7.4 Bewertung und Methodenauswahl der Funktionsapproximation

Im Rahmen dieser Promotion wurde die Methode des maschinellen Lernens angewandt. Die große verfügbare Datenmenge aus Produktivdaten der Jahre 2018/ 2019 soll es möglich machen, daraus relevante Informationen zur Prozessabbildung abzuleiten.

Analog zu den Vorteilen aus Tabelle 12 ist ein DoE die Methode der Wahl, wird aber aufgrund der vielen noch durchzuführenden Versuche nicht angestrebt (siehe Tabelle 13). Maschinelles Lernen kann mit diversen unterschiedlichen Algorithmen (siehe Kapitel 2.7.3) betrieben werden. Parameter, welche für den Prozess relevant sind, aber keiner Variation unterliegen, müssen nicht betrachtet werden, was den notwendigen Datensatz pro Stichprobe erheblich reduziert. Weiterhin ist es mit Algorithmen des maschinellen Lernens möglich, mit den z.T. fehlerbehafteten Messwerten aus der Produktion zu arbeiten ohne den systematischen Fehler quantifizieren zu müssen (siehe Kapitel 2.7.3.1).

Tabelle 13: Bewertung der Verfahren zur Modellbildung bezogen auf die Simulation des Blasformprozesses am Standort Ingelheim. Bewertung anhand Schulnotenskala.

| | DoE | Machine Learning |
|---|-----|------------------|
| Verfügbarkeit von Software und Algorithmen | 1 | 1 |
| Genauigkeit der Modelle | 1 | 2 |
| Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse | 1 | 3 |
| Einbeziehung vorhandener Produktionsdaten | 3 | 1 |
| Zeitaufwand/ Kosten | 4 | 1 |
| Umgang mit ungenauen Messwerten (Offset und große Messwertstreuung) | 3 | 2 |
| Note | 2,2 | 1,7 |

Die am besten passende Methode wird schließlich empirisch gefunden. Als Grundlage wird die *scikit-learn* Bibliothek in Python genutzt, welche einen Großteil der Algorithmen für maschinelles Lernen beinhaltet. Sie ist Open-Source, kommerziell frei verwendbar und besitzt die BSD-Lizenz⁴ zur Nutzung unter Wahrung des Copyright Vermerks im ursprünglichen Programmcode. [84]

⁴ Berkely Software Distribution

3 Umsetzungen

3.1 Prolog zum Risikomanagement der Kartuschenherstellung

Am Standort Ingelheim werden zur präventiven Risikovermeidung und -dokumentation die Methoden *FMEA* und *Risk Assessment* verwendet. Diese schlüsseln sich nach verschiedenen zentralen Fokuspunkten auf (siehe Tabelle 14). Im Rahmen von Abweichungen und Ursachenanalysen wird das Ishikawa-Diagramm genutzt. Andere, für die Aufgabenstellung der Promotion nicht relevante, Methoden, wie Mind Maps, Flussdiagramme und Histogramme, kommen je nach Anforderung zum Tragen.

Das *Risk Assessment* bei Boehringer Ingelheim ist eine Methode zur Risikodokumentation und gehört zum Risikomanagementprozess. Das Dokument besteht aus der Risikoidentifikation, der Risikoanalyse und der Risikobewertung (siehe Kapitel 1.6.2). Die äußere Form und der inhaltliche Aufbau sind stark an die Methode *FMEA* angelehnt, besitzen aber keine Angaben zur Vermeidungsmaßnahme, da sie, mit Fokus auf der Qualifizierung, den aktuellen Zustand vom System abbilden. Aus dem Risk Assessment leiten sich die IQ, OQ und PQ-Pläne der Qualifizierung ab. Das Risk Assessment der Qualifizierung bei Boehringer Ingelheim ist ein Template und somit immer gleich aufgebaut.

Tabelle 14: Arten von Risikodokumentationen bei Boehringer Ingelheim [28, 85].

| | |
|--|---|
| <p>System (Produkt) FMEA</p> | <p>Betrachtung des Gesamtkonzeptes vom Produkt inklusive aller Einzelkomponenten aus Sicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - des Marktes - des Kunden - der Gesetze - Boehringer Ingelheim internen Forderungen. <p>Eingesetzt für Validierung von Produkt und Prozess.</p> |
| <p>Design (Konstruktions-) FMEA</p> | <p>Betrachtung einzelner Komponenten (Formulierung, Gerät, Verpackung) eines Produkts oder einer Anlage unter dem Gesichtspunkt der Aufgabenerfüllung. Wird zur Entwicklung und Designlenkung, sowie als Methode der Systembeschreibung eingesetzt.</p> |
| <p>Prozess FMEA</p> | <p>Untersucht einen Prozess auf seine Eignung zur Erfüllung der Anforderungen.</p> <p>Stellt die „5M“ mit den CQAs in Verbindung.</p> <p>Prozess-FMEAs werden teilweise zur Qualifizierung von Equipment eingesetzt.</p> |
| <p>Risk Assessment (Risikoanalyse)</p> | <p>Betrachtung von Equipment. Baustein der Qualifizierungstätigkeiten. Fokus auf den Punkten der <i>User Requirements Specification</i>.</p> |

3.2 Problemidentifikation

Die Kartuschenproduktion des Respimatens am Standort Ingelheim verfügt über etwa 37 aktuell gültige Risikoanalysen mit direktem Produkt- oder Prozessbezug. Diese sind, mit Ausnahme der Produkt-FMEAs und Risk Assessments (siehe Kapitel 3.3), in Form und Inhalt sehr unterschiedlich, was zu einer heterogenen FMEA-Landschaft führt. Die Gründe für die ausgeprägte Heterogenität sind, analog zu Tabelle 3, vielfältiger Natur und nicht in jedem Fall vermeidbar. Vorhandene und neu zu erstellende Risikoanalysen dürfen sich nicht widersprechen und doppelte Einträge sind zu vermeiden. Dies nachzuweisen erfordert einen Abgleich von allen FMEA-Einträgen mit sämtlichen anderen Einträgen der vorhandenen Risikodokumentation, was aufwendig, zeitraubend und fehleranfällig sein kann [19]. Dennoch können die vorhandenen Risikoanalysen in Detailtiefe, quantitativer Bewertung und prinzipiellem Aufbau unterschiedlich und schwer zu vergleichen sein.

Typische Suchfunktionen, basierend auf einem Schlagwort, stellen annähernd alle digital vorliegenden Dateiformate mit Ausnahme gescannter Dateien (ohne Worterkennung) bereit. Die Suche nach inhaltlich verwandten Einträgen oder über mehrere verschiedene Dokumente und Dateiformate hinweg bietet jedoch keine Standardsoftware. Weiterhin wird die Vergleichbarkeit der Einträge und/ oder der Suchergebnisse durch die unterschiedlichen Darstellungen in den jeweiligen Risikodokumenten erschwert. Das schnelle Finden von Analogien innerhalb der Suchresultate wird somit gehemmt. Hinzu kommen Unterschiede in der Semantik oder autor-spezifische Formulierungen und Abkürzungen, welche die Wiederfindung von Themen in verschiedenen Dokumenten erschwert [20]. Dies führt dazu, dass die Risikodokumentation immer weiter auseinanderdriftet und die bestehenden Probleme verstärkt. Die genannten Hürden können für Ersteller von Dokumenten so hoch erscheinen, dass gar nicht erst der Versuch der homogenen Dokumentenerzeugung unternommen wird.

Eine automatisierte Erstellung von FMEAs/ Risk Assessments im Pharmaumfeld, ähnlich der Software *Autosteve* für Automobilhersteller [86], gibt es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht. Neben der notwendigen Software und Bereitschaft es auch einzusetzen müsste hierfür ein Katalog mit allen notwendigen (i)CQAs und iMAs zur Verfügung stehen und ein Wörterbuch zulässiger Formulierungen vorhanden sein.

Quintessenz

Die Qualität der gesamten Risikodokumentation, bezogen auf Aktualität, Vollständigkeit und Widerspruchsfreiheit, sicherzustellen ist eine Herausforderung. Darüber hinaus ist die Pflege der FMEA-Landschaft zeitaufwendig, teuer (Lohnkosten bei zeitaufwendigem Pflegeaufwand) und wird häufig auch als zusätzliche Belastung der beteiligten Personen empfunden. [19, 85] Ein einfacher Wissenstransfer und eine leichte Zugänglichkeit zu allen vorhandenen Risikodokumentationen könnte die Dokumentationsqualität während der Erstellung von FMEAs/ Risk Assessments verbessern. Im Weiteren sind Einsparungen hinsichtlich des zeitlichen Aufwandes und Verbesserungen der Motivation während eines Risikosymposiums denkbar.

3.3 Gap-Analyse

3.3.1 Vorbetrachtung

Im Rahmen der Promotion wurde eine Gap-Analyse der aktuellen Risikodokumentation der Ingelheimer Kartuschenproduktion durchgeführt.

Es existieren FMEAs und Risk Assessments parallel. Die in den folgenden Unterkapiteln aufgelisteten Pro und Contra Listen entsprechen dem Stand der aktuell gültigen (intern freigegebenen) Risikodokumentation zum Start der Promotion (Quartal 1/ 2017). Änderungen und Maßnahmen im Zuge der Promotion fließen in die Betrachtung der Gap-Analyse nicht mit ein. Die Diskussion und Auflistung der, in dieser Promotion erarbeiteten, Änderungen erfolgt in Kapitel 4.1.

Die gebördelte Aluminium-Hülse mit Kunststoffreservoir wurde in der Vergangenheit als Packmittel betrachtet. Diese Einstufung hat sich geändert, da die Kartusche nicht nur als Packmittel fungiert, sondern auch funktionsrelevante Eigenschaften für die Nutzung enthält. Die Kartusche wird nun als *Medizinprodukt/ Combination Product* betrachtet. Daraus ergeben sich weitere Anforderungen an das Risikomanagement (siehe Kapitel 1.6.7), welche hinsichtlich der risikobasierten Prozessbetrachtung noch nicht vollumfänglich erfüllt sind (siehe Kapitel 3.3.5).

3.3.2 Risk Assessments

Die Risk Assessments werden für die Qualifizierung vom Equipment genutzt und verknüpfen die *User Requirement Specification* mit den Qualifizierungstests (IQ, OQ, PQ).

Positive Aspekte

- Eine vollständige Rückführbarkeit sämtlicher betrachteter Punkte in allen Qualifizierungsdokumenten ist jederzeit möglich
- Layout und Aufbau entstammen einer kontrollierten internen Vorlage von Boehringer Ingelheim
- Umfang und Detailtiefe sind vergleichbar

Negative Aspekte

- Die genannten Fehlerfolgen sind keine spezifizierten CQAs sondern frei gewählt
- Betrachtete Parameter- oder Bauteilauswahl folgt keinem Schema und ist unvollständig
- Schlecht als Know-how Träger nutzbar, da nur wenig Hintergrundinformationen enthalten sind
- Dokumentation bildet Qualitätsereignisse und Reaktionen darauf nur unzureichend ab
- Historie an durchgeführten Maßnahmen an den Maschinen in diesen Dokumenten nicht nachvollziehbar

Neutrale Aspekte

- Qualitative Beschreibung von Wahrscheinlichkeiten und potentieller Schadensfolge

3.3.3 Produkt-FMEAs

Jedes Produkt (der Respimat hat mehrere Wirkstoffe, siehe Kapitel 2.5.1) besitzt eine eigene Risikobetrachtung und wird mit dem Fokus auf die Prozessvalidierung genutzt. Auf Grund des hohen Gleichanteils zwischen den FMEAs wurden sie als Plattform-FMEA angelegt. Das bedeutet, von einer gemeinsamen Grundbetrachtung leiten sich alle Produkt-FMEAs einfach ab und unterscheiden sich nur in ihren spezifischen Punkten. Die CQAs sind sowohl in den FMEAs als auch der CSS (siehe Kapitel 2.3.4) betrachtet.

Positive Aspekte

- Plattform-FMEA sorgt für dieselbe Detailtiefe und absolute Vergleichbarkeit zwischen den Produkt-FMEAs in Aufbau und Inhalt
- Sehr detaillierte Betrachtung der Lösungsherstellung und steriler Abfüllung
- Betrachtete CPPs/ CMAs nachvollziehbar und vollumfänglich mit CQAs verknüpft
- CQAs sind alle einheitlich bewertet
- Rückführbarkeit auf CSS möglich
- Einmal erstellt ist der Pflegeaufwand aller abgeleiteter FMEAs sehr einfach
- Sehr gut als Know-how Träger und Historisches Dokument nutzbar

Negative Aspekte

- Vorherige und nachfolgende Prozessschritte mit Qualitätseinfluss (siehe Kunststoff-, und Endverarbeitung in Tabelle 8) werden nicht oder nur sehr kurz beschrieben
- Inhaltliche Überschneidung zu parallel existierenden FMEAs (bspw. Partikel oder Sterilisation)
- Umfang der Produkt-FMEAs steigt mit jeder neuen Version
 - ➔ Mangelhafte Übersichtlichkeit
 - ➔ Steigender Suchaufwand

3.3.4 Restliche FMEA Landschaft

Neben den stets aktuellen Produkt-FMEAs und Risk Assessments gibt es diverse FMEAs, welche zu unterschiedlichen Themen und Anlässen erzeugt wurden. Die Erstellung orientiert sich an den internen Vorgaben zur Anfertigung von FMEAs (siehe Kapitel 2.2). Die FMEAs ergänzen die FMEA Landschaft rund um die Produkt-FMEAs und Risk Assessments, komplettieren diese aber nicht. Lücken finden sich in der Prozessbetrachtung, welche durch die Umstellung von Packmittelklassifizierung auf Medizinprodukt notwendig wurde. Existierende Risikobetrachtungen sind scharf abgegrenzt und beinhalten keine Schnittstellenbetrachtung.

Darüber hinaus sind die FMEAs untereinander nicht vergleichbar - sie unterscheiden sich stark in Detailtiefe, Form und Umfang. Dies ist durch verschiedene Moderationsmethoden und differierender Software/ Layouts begründet. Vor allem FMEAs, welche in Zusammenarbeit mit Zulieferern oder externen Know-how Trägern entwickelt wurden, weisen diese Charakteristik auf. Zudem können unterschiedliche Bewertungskataloge zu Grunde liegen und eine Vergleichbarkeit der Einstufung und damit auch der RPZ erschweren.

Analog zu den Risk Assessments gibt es kein einheitliches Vorgehen zu den CQAs/ Fehlerfolgen. Inkonsistenzen in der einheitlichen quantitativen Bewertung der Schadensfolge sind somit möglich. Die Kontrolle auf Widersprüche wird in Kapitel 3.5.9 geführt.

3.3.5 Fazit der Gap-Analyse

Die Risikodokumentation vom Respiromaten ist umfangreich und wird nach geltenden Anforderungen an das Risikomanagement gelebt. Erhebliche Ressourcen müssen zur Vermeidung der Schwachstellen, wie sie in der Literatur genannt sind, aufgewendet werden [12]. Dazu zählen:

- Unvollständige Prozessabbildung
- Einfluss der CPPs und CMAs im Bereich der Kunststoffverarbeitung unzureichend nachgewiesen und abgebildet
- Variierender Detailgrad zwischen den Risikodokumentationen
- fehlende Zusammenarbeit zwischen Fachabteilungen (strikte Trennung von Qualifizierung und Validierung)
- unterschiedliche Moderationsstile und verwendete Software
- (Spezial-)Wissen von einigen, wenigen Mitarbeitern
- Historisches Wissen nur lückenhaft abrufbar
- (teilweise) Teamzusammensetzung suboptimal (mehr Mitarbeiter als nötig, kein Fokus auf Spezialisten)
- (teilweise) Pflege der erstellten FMEAs fehlt oder ist deutlich zeitversetzt
- (teilweise) FMEAs oft thematisch fokussiert, Schnittstellenbetrachtung fehlt
- Risikodokumentationen von/ mit externen Zulieferern unterscheiden sich von den Boehringer Ingelheim internen Anforderungen und lassen sich schwer vergleichen
- Nicht alle Risikoanalysen unterliegen einem Lebenszyklus und veralten zunehmend (Häufig von/ mit Zulieferern oder singularär bei einer Abweichung erstellt)
 - ➔ Kein aktueller Systemzustand abgebildet
 - ➔ Keine aktuelle Maschinen-/ Produkthistorie eingepflegt
- Keine zentrale Verwaltung der Risikodokumentation
 - ➔ (teilweise) Vorhandensein einzelner Dokumente unbekannt
 - ➔ (teilweise) Ablageort unbekannt
 - ➔ (teilweise) Zuständigkeiten unbekannt

3.4 Aufgabenstellung Teil A – FMEA Konzept

3.4.1 Zielstellung neuer (Prozess-)FMEAs

3.4.1.1 Allgemeine Zielvorgabe

Zukünftig erstellte FMEAs sollen die Vorteile der Risk Assessments und Produkt-FMEAs, so wie sie aktuell existieren, kombinieren (siehe Kapitel 3.3). Dafür wurde ein Anforderungskatalog definiert (siehe Kapitel 1.5.1), welcher die Lösungsansätze bei zukünftigen FMEAs abbildet. Nach Umsetzung der Punkte soll eine Risikodokumentation:

- Möglichst einfach und schnell
- Widerspruchsfrei
- Nachvollziehbar
- Vollständig

zu erstellen sein.

Um dies zu erreichen wird ein standardisierter Aufbau der FMEA bzgl. der sich wiederholenden Qualifizierungsaspekte angestrebt. Produkt-FMEAs sollen dabei nicht verändert werden, da sie bereits eine hohe Qualität besitzen und die Historie des jeweiligen Produktes aus Validierungssicht betrachten. Fehlende oder unvollständige FMEAs, wie sie durch die Gap-Analyse in Kapitel 3.3 identifiziert wurden, sollen bezüglich ihrer Prozessbetrachtung und unter dem Gesichtspunkt der kombinierten Darstellung von Prozess und Qualifizierung erarbeitet werden. Durch die Vereinigung von Risk Assessment und FMEA werden zum einen die vorhandenen Lücken geschlossen und die einfache Pflege von nur einem Risikodokument pro Equipment unterstützt.

Darüber hinaus ist der Fokus innerhalb der FMEAs immer ähnlich, da die Struktur in den Fehlerfolgen mündet, welche sich an den CQAs des Produktes oder den Qualifizierungsaspekten orientiert.

3.4.1.2 Softwareauswahl

Für die Erstellung der FMEAs im Rahmen der Promotion wird weiterhin auf die am Standort etablierte IQ-Software von APIS zurückgegriffen. Vorteile ergeben sich durch:

- Export nach Excel (siehe Anforderungskatalog Kapitel 1.5.2)
- Guter Vergleichbarkeit zum Großteil der bereits existierenden FMEAs
- Möglichkeit generische FMEA-Strukturen als Vorlage speichern zu können
- Bekanntes Layout (keine Besonderheiten bei Inspektionen/ Audits)
- Einfache Pflege im Rahmen des LifeCycle Managements.

3.4.1.3 Aufbau, Detailtiefe und Abgrenzung von neu erstellten FMEAs in APIS

Prozess-FMEAs umfassen die Prozessbetrachtung innerhalb einer oder mehrerer Maschinen und beinhalten die Schnittstellenbetrachtung zum vor- und/oder nachgelagerten Prozess. Die Schnittstellenbetrachtung sollte in beiden FMEAs enthalten und gleichermaßen bewertet sein. Dies entspricht keiner Dopplung von Einträgen, da das Übergabedesign aus Sicht der jeweiligen Maschine betrachtet wird.

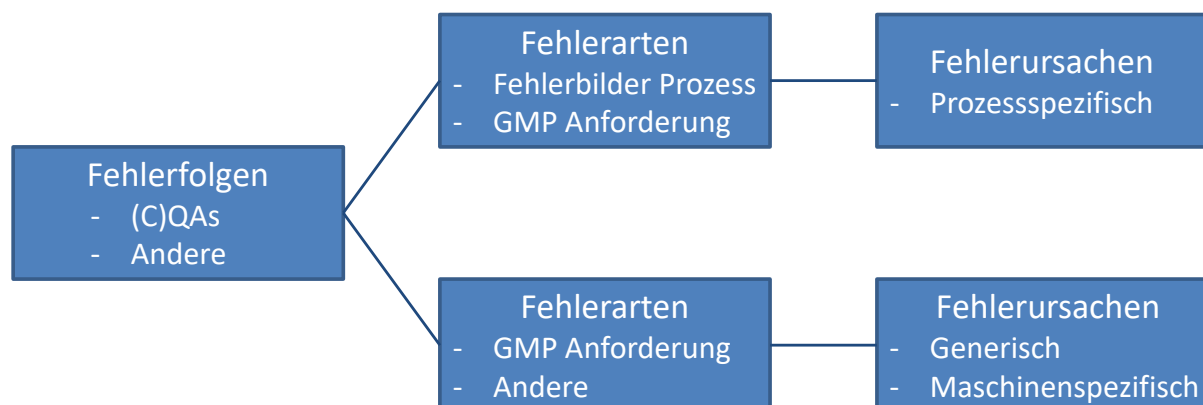


Abbildung 22: Struktur einer Prozess-FMEA. Unterteilung in Prozess (oben)- und Equipmentsicht (unten).

Eine Prozess-FMEA besitzt in ihrem Aufbau drei Ebenen (siehe Kapitel 2.1.2) und soll zukünftig (mindestens) zwei getrennte Pfade beinhalten - die Prozess- und die Equipmentbetrachtung (siehe Abbildung 22).

Die Fehlerfolgen beinhalten die (C)QAs, die Prozessanforderungen und andere Auswirkungen auf den Prozess oder die Maschine. Tabelle 15 zeigt exemplarisch mögliche Eintragungen für Fehlerfolgen, -arten und -ursachen. Zusätzlich zur reinen Prozessbetrachtung kann die FMEA um Konstruktionsaspekte ergänzt werden. Dies hat sich vor allem dann als sinnvoll erwiesen, wenn das Gerät/ die Maschine neu in den Prozess integriert wird (siehe Kapitel 4.1.1).

Tabelle 15: Beispiele für Fehlerfolgen, Fehlerarten und Fehlerursachen in einer FMEA.

| Fehlerfolgen | Fehlerarten | Fehlerursachen |
|---|---|---|
| (C)QAs - Reinheit - Füllvolumen - Wirkstoffgehalt | Prozess - Bekannte Fehlerbilder am Produkt - Bilanzierung fehlerhaft | Prozess - Ventilsteuerung gestört - Lichtschranke verschmutzt/ defekt |
| Anforderungen an die Herstellvorschrift - Bilanzierung - Line Clearance | - Funktionsablauf gestört - Chargenuntermischung | Konstruktion - Messsystem nicht geeignet |
| Wirtschaftliche Aspekte - Ausschuss - Kurzstopper/ Effektivität | Equipment - Ausfall von Schnittstellen/ Medien - Betriebsfähigkeit der Maschine nicht gegeben | Mitwelt (generisch) - Druckluft: Fehler bei Installation/ Montage - Stromausfall |
| Anforderung an Maschine - Data Integrity - Arbeitssicherheit - Produktionsfähigkeit der Maschine | - Maschine nicht anforderungskonform ausgelegt - Dokumentation der Maschine fehlerhaft | Mensch (generisch) - Mitarbeiter nicht geschult |
| | | Maschine (generisch) - Datenspeicherung nicht möglich - Not-Aus nicht spezifikationsgerecht |
| | | Material - Material entspricht nicht den Vorgaben |

Der Aufbau der Prozessbetrachtung innerhalb der FMEA ergibt sich aus der vorhergehenden Korrelationsmatrix (siehe Kapitel 2.2.2). Das Vorgehen zur Erstellung einer Korrelationsmatrix wird innerhalb dieser Promotion nicht verändert.

3.4.1.4 Generischer FMEA Ansatz der Equipmentbetrachtung

Die Equipmentbetrachtung legt den Fokus auf die Qualifizierung der Maschine. Daher gibt es Risiken, die bei jeder Maschine auftreten können und betrachtet werden müssen. Aus diesem Grund wurde in der FMEA-Software von Apis ein Pfad erstellt, welcher alle generisch auftretenden Prüfpunkte enthält. Dabei wurden die Erkenntnisse bei der Erstellung der FMEAs, welche im Rahmen der Promotion vom Autor erzeugt wurden und die Risikopunkte der vorhandenen Risk Assessments genutzt. Das generische Konzept kann einfach in ein bestehendes oder neues Projekt hineingeladen werden und verfügt sofort über alle relevanten Fehlerfolgen mit den passenden Verknüpfungen zu den Fehlerarten und -ursachen. Trifft ein Risikopunkt nicht zu, kann er einfach aus dem Projekt gelöscht werden. Die Betrachtung der Auftretenswahrscheinlichkeit sowie Vermeidungs- und Entdeckungsmaßnahmen sind gegebenenfalls noch zu ergänzen, da diese teilweise maschinenspezifisch sind. Detailtiefe, Bewertung, Aufbau und Formulierung sind somit FMEA übergreifend ähnlich.

| Fehlerfolge | B | Fehlerart | Fehlerursache | Vermeidungsmaßnahme | A | Entdeckungsmaßnahme | E | RPZ | V/T |
|---|----|---|---|--|---|-------------------------------------|---|------|---|
| <(C)QAs> 1.5 Produkt potentiell nicht funktionsfähig | 10 | <Generische Risikopunkte> 1.1.12 Kein korrektes Wiederanlaufverhalten nach dem Not-Aus | <Not-Aus> 3.1.1 Falsche Programmierung/ Installation | <input checked="" type="checkbox"/> Maßnahmenstand - Anfang: 19.12.2019 Referenz zu: <input checked="" type="checkbox"/> Evaluierung beim Hersteller IQx OQx | 2 | Überprüfen im Rahmen der IQ und OQ. | 3 | (60) | Engineering 04.06.2019 unbearbeitet |
| <(C)QAs> 1.8 Kein Qualitätseinfluss. Kurzstopper und wirtschaftlicher Schaden durch erhöhten Ausschuss möglich | 4 | <Generische Risikopunkte> 1.1.35 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Abnahme> 3.2.1 FAT nicht spezifikationsgerecht | <input checked="" type="checkbox"/> Maßnahmenstand - Anfang: 04.06.2019 Referenz zu: <input checked="" type="checkbox"/> Keine IQx | | Überprüfung im Rahmen der IQ | | | Engineering <input checked="" type="checkbox"/> Termin? in Umsetzung Keine Bewertung, da rein wirtschaftlicher Aspekt. Ohne Einfluss auf Patientensicherheit. |

Abbildung 23: Auszug aus dem Formblatt mit den generischen Risikopunkten. Grüne Schrift: Funktion/Merkmal. Rot: Fehlerart. Blau: Nummerierung.

Im Zuge der iterativen Entwicklung des Katalogs mit generischen Prüfpunkten wurden 53 Einträge identifiziert. Sie teilen sich in die Bereiche Maschine, Mensch und Mitwelt auf. Fehlt ein spezifischer Risikopunkt im Generischen Ansatz, so kann er im Rahmen des jeweiligen Projektes neu hinzugefügt werden.

Nach der Implementierung der vorgefertigten Prüfpunkte in das FMEA Projekt müssen alle Punkte Schritt für Schritt ausgefüllt bzw. ergänzt (oder entfernt) werden. Dazu gehört das Anpassen des Datums des Maßnahmenstandes, ebenso wie die Angaben zur geplanten terminlichen Umsetzung in der Spalte V/T (*Verantwortlich/ Termin*). Weiterhin muss in der Zeile unterhalb des ersten Maßnahmenstandes die Referenz zum passenden Punkt aus der *User Requirement Specification* (URS) eingetragen werden. In der Spalte der Vermeidungsmaßnahme werden dann unterhalb des Fließtextes die konkreten Prüfpunkte aus den Qualifizierungsdokumenten (IQ, OQ, PQ) eingetragen. Im Qualifizierungsdokument wird umgekehrt auf den jeweiligen FMEA Punkt verwiesen. Somit ist eine eindeutige Verknüpfung aller Punkte von URS in FMEA, sowie von FMEA in IQ/OQ/PQ, gewährleistet.

Abbildung 23 zeigt beispielhaft den Aufbau des FMEA-Formblattes anhand von zwei Einträgen. Der vollständige Katalog mit Fehlerursache und Fehlerfolge findet sich in Anhang B.

3.4.1.5 Aufbau Formblatt in APIS

Um die Vorteile von Risk Assessment und FMEA zu verbinden, müssen im neuen standardisierten Formblatt alle Informationen aus Risk Assessment und FMEA vorhanden sein. Kapitel 3.4.1.3 und Kapitel 3.4.1.4 behandeln Struktur und Inhalt der neuen FMEA. Dieses Kapitel stellt detailliert dar, an welcher Stelle die Informationen zu finden sind. Dazu zeigt Abbildung 24 den Aufbau im Risk Assessment und den FMEA Aufbau als Pendant. Tabelle 16 erläutert die Unterschiede und Besonderheiten, wenn ein Risk Assessment in eine FMEA überführt werden soll.

| Fehlerfolge | B | Fehlerart | Fehlerursache | Vermeidungsmaßnahme | A | Entdeckungsmaßnahme | E | RPZ | V/T |
|--|---|---|---|--|---|--|----|-----|--|
| <Optische Merkmale> 1.d.1 Kein Einfluss auf die Qualität, kosmetischer Defekt, Effektivitätsverlust und Ausschuss möglich | 4 | <Fehlerart> 1.1.a.10 Maschinestopper/ Kurzstopper/ Ausschuss | <SB-Puck> 1.1.1.c.1 Geometrie SB-Puck (Rundheit und Durchmesser) OOS Hinweis: Kunststoff ist durch die Temperaturabhängigkeit nie vollständig rund. | Maßnahmenstand - Anfang: 30.08.2018 Referenz zu: URxxxx | 1 | Keine IQx.y.z OOx.y.z PQx.y.z | 2 | 16 | Verantwortlich Abschluss Q4 2020 |
| | 5 | 8 | 3 | 13 | 6 | 7 | 12 | 9 | 10 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

| Risiko Nr. (RA) | Ref. Nr. | Anforderung/Funktion | GxP | Beschreibung des Risikos/Fehlers (oder Begründung für GxP = Nein oder kein Risiko) | Auftrittswahrscheinlichkeit | Schadensfolge | Entdeckungswahrscheinlichkeit | RPZ | Risiko-priorität | Vorgeschlagene Maßnahmen | | | Kommentare | |
|--------------------|---|--|-----|---|-----------------------------|---------------|-------------------------------|----------|------------------|--------------------------|---------|---------|------------|----|
| | | | | | | | | | | ICT (IQ) | FT (OQ) | RT (PQ) | | |
| 22 | UR_TR: UR3.3.2 UR3.3.4 UR3.3.5 UR3.3.6 UR_LFC: UR7.2: UR7.4 UR_SI: UR3.3.2 UR3.3.4 UR3.3.5 UR3.3.6 UR_BO: UR3.3.5: UR3.3.6 UR_IPC: UR4.2.1: UR4.2.2: UR5.2.1 | GMP-Design (Werkstoffe/Material) (betrifft alle Anlagen) | Ja | Beschreibung des Risikos: Anlagenkomponenten sind nicht beständig gegenüber dem eingesetzten Reinigungsmittel oder erzeugen unnötigen Abrieb während der Produktion. Ursache des Risikos: Einsatz ungeeigneter Werkstoffe; Anlage entspricht nicht den Anforderungen Folge des Risikos: Qualitätseinfluss (Abrieb und/oder Partikel am Produkt möglich) Entdeckung des Risikos: Einhaltung der Anforderung an die Beständigkeit gegenüber Reinigungsmittel sowie die Eignung der Werkstoffe wird im Rahmen der IQ geprüft. | Hoch 7 | Hoch 8 | Sofort 9 | 18 10 | 1 11 | 11 | --- | --- | --- | 13 |

Abbildung 24: Aufbau des FMEA Formblattes (oben).

Aufbau des Risk Assessment Templates (unten). Erläuterungen der Markierungen im Text.

Hinweis: Risk Assessment und FMEA sind beispielhaft abgebildet und inhaltlich unterschiedlich.

Tabelle 16: Erläuterung der Felder und Hinweise zu Unterschieden zwischen Risk Assessment (RA) und FMEA-Formblatt.

| # | Bezeichnung | Kommentar |
|-----|---|---|
| [1] | Referenzierung zur User Requirement Specification | --- |
| [2] | Funktion/ Übergeordneter Prozess | Muss im FMEA Formblatt nicht zwingend benannt werden. |
| [3] | Fehlerart | --- |
| [4] | Fehlerursache | --- |
| [5] | Fehlerfolge | --- |

| | | |
|------|------------------------------------|--|
| [6] | Entdeckungsmaßnahme | Besonderheit: Risk Assessment besitzt keine gesonderte Vermeidungsmaßnahme. Da Fixierung auf Qualifizierung. |
| [7] | Auftretenswahrscheinlichkeit | FMEA: Quantitativ bewertet. RA: Qualitativ bewertet. |
| [8] | Bedeutung/ Schadensfolge | FMEA: Quantitativ bewertet. RA: Qualitativ bewertet. |
| [9] | Entdeckungswahrscheinlichkeit | FMEA: Quantitativ bewertet. RA: Qualitativ bewertet. |
| [10] | Risikoprioritätszahl | Immer quantitativ bewertet. Aber unterschiedliche Skalen. |
| [11] | Risikopriorität | Nur in RA. Beschreibt die Einstufung des Risikos nach Höhe der RPZ. Stufe 1 – 3 möglich. Errechnung unter Nutzung der qualitativen Beschreibung von Schadensfolge, Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit sowie der GxP-Einstufung. |
| [12] | Vermeidungsmaßnahme/ IQ/ OQ/ PQ | FMEA: Angabe Vermeidungsmaßnahme RA: Ohne direkte Vermeidungsmaßnahme. Fixierung auf durchgeführte Qualifizierung und nicht auf kontinuierliche Maßnahmen. |
| [13] | Termine und Kommentare | In FMEA sind Hinweise oftmals unter der Fehlerursache aufgeführt. Hinweise zum geplanten Abschluss und dem zuständigen Bearbeiter unter V/T. RA: Keine Termine aufgeführt. |

Die Überführung von Inhalten aus dem ausgefüllten Template des Risk Assessments von Boehringer Ingelheim in die Datenbank der Software *Heureka* oder in das FMEA-Formblatt gestaltet sich einfach, da viele Inhalte ähnlich und direkt zuordenbar sind. Auf Grund der Tatsache, dass die FMEA tendenziell umfangreicher angelegt ist, muss die Vermeidungsmaßnahme, welche im Risk Assessment fehlt, nachgetragen oder mit „Kein Risk Assessment Eintrag“ ergänzt werden. Die qualitativen Bewertungen zur Schadensfolge, Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeit im Risk Assessment müssen in den quantitativen Bewertungsmaßstab der FMEA transformiert werden. Dazu kann eine Tabelle (Vorgabe in SOP zur FMEA-Erstellung, siehe „Bewertungskatalog“ [28]) genutzt werden, welche anhand von Zahlenwerten in Prozent zu dem Attribut Auftretenswahrscheinlichkeit den konkreten quantitativen Zahlenwert vorgibt. Sind die dazu notwendigen Daten aus dem Prozess nicht vorhanden (beispielsweise, weil sie nicht erhoben werden oder der Prozess neu ist) kann die Überführung über die qualitativen Bewertungen erfolgen (siehe dazu Tabelle 17).

Tabelle 17: Bewertungsschlüssel zur Transformation der qualitativen Angaben aus dem Risk Assessment in den quantitativen Bewertungsbereich. Spalte „Definition“ nach [28].

| | Risk Assessment | FMEA | Definition |
|-------------------------------|---------------------------------|----------|--|
| Schadensfolge/ B | Niedrig (Nicht GxP relevant) | 1 | Spezifikationen sicher erfüllt. |
| | Niedrig (GxP relevant) | 3 | Spezifikationen erfüllt, aber grenzlagig. |
| | Mittel | 7 | Gesundheitsschaden für Patienten auszuschließen, aber Verletzung der Herstellvorschrift. |
| | Hoch | 10 | Gesundheitsschaden für Patienten nicht auszuschließen und/ oder Verletzung der Herstellvorschrift. |
| Auftrittswahrscheinlichkeit | Niedrig | 1 oder 3 | 1 = Fehler ist ausgeschlossen 3 = Fehler ist nicht ausgeschlossen oder $\leq 0,05\%$ |
| | Mittel | 7 | Wenn Auftreten $\geq 1\%$ |
| | Hoch | 10 | Wenn Auftreten des Fehlers $\geq 10\%$ |
| Entdeckungswahrscheinlichkeit | Sofort | 1 | z.B. 100% Kontrolle, kontinuierliches Monitoring. |
| | Vor Schadens-eintritt | 3 | Bei homogen verteilten Fehlern. |
| | Nach Schadens-eintritt | 7 | Bei inhomogen verteilten Fehlern. |
| | Nie | 10 | Zufällig, sehr verspätet oder nie. |

3.4.2 Prozess-FMEA der Blasmaaschine

3.4.2.1 Hintergrund und Ausgangssituation

Am Standort Ingelheim werden vier Coextrusionsblasmaschinen betrieben. Diese Maschinen sind qualifiziert und deren Produktion ist über Inprozesskontrollen sowie regelmäßigen laborchemischen Untersuchungen überwacht.

Als Ausgangspunkt existieren bereits zwei FMEAs zur Blasmaaschine. Eine Konstruktions-FMEA aus dem Jahr 2016 und eine Design-FMEA aus dem Jahr 2012. Ergänzend dazu soll eine Prozess-FMEA, gültig für beide Maschinen, erstellt werden. Hintergrund ist die Einstufung der Respiamat Kartusche - und damit auch des CCO-Behälters - als Medizinprodukt und nicht länger als Packmittel.

Die vier Maschinen teilen sich in zwei baugleiche Maschinen neuer Bauart und zwei Maschinen alter Bauart auf. Letztere haben das Ende ihres Lebenszyklus erreicht und werden perspektivisch zeitnah abgeschaltet. Sie werden im Rahmen dieser Promotion und der dazugehörigen Prozess-FMEA nicht betrachtet.

In den Entwicklungsunterlagen des CCO-Behälters wurden weder das QTPP, noch die entsprechenden CQAs festgelegt. Letzteres gilt es zu benennen und die CQAs in die Prozess-FMEA zu integrieren. Parallel dazu wird in den Jahren 2018/2019 ein neues Granulat (Polypropylen) für den Außenbehälter evaluiert. Diese Erkenntnisse und materialspezifische Besonderheiten wie bspw. Lagerung, Lichtschutz und Alterungsstudien sollen in die Prozess-FMEA einfließen. Im Besonderen sollen die Ergebnisse von Aufgabenstellung Teil C, der Simulation des Blasformprozesses, mit herangezogen werden. Da dies die Qualifizierung der Maschinen nicht betrifft, wird auf eine Betrachtung der für die Qualifizierung relevante Punkte (siehe Kapitel 3.4.1.4) verzichtet. Bei der Erstellung der FMEA und vorhergehenden Korrelationsmatrix wirkten neben dem Projektleiter noch Techniker, Ingenieure, Pharmazeuten und Assistenten mit. Der Autor dieser Promotion ist der Moderator der FMEA, sowie Berater für die CQA Identifikation und Integration der Simulationsergebnisse (siehe Kapitel 4.3.3).

3.4.2.2 CQA Identifikation der Blasmaaschine

Zunächst müssen die (C)QAs der Blasmaaschine identifiziert werden, bevor mit der FMEA gestartet werden kann. Die geschieht in Absprache mit den beteiligten Abteilungen, basierend auf Überlegungen in einer vorangegangenen Masterarbeit (Stavropoulos, 2015) und der CQAs aus der Produkt-CSS. Tabelle 18 listet final die sieben gefundenen Funktionsmerkmale, deren (kritischen) Qualitätsattribute und deren Kontrolle auf.

Tabelle 18: Bezug der (kritischen) Behältermerkmale auf die definierten CQAs aus CSS (Produkt und Behälter). Fett gedruckt = CQA, Rest = QA. Stark Modifiziert, überarbeitet und ergänzt nach [63].

| Kritisches Merkmal | Rechtfertigung | Abgeleitete (kritische) Qualitätsattribute | Kontrolle des Merkmals |
|------------------------|---|---|------------------------|
| 1. Dichtigkeit | Mangelnde Dichtigkeit kann zum Verlust von Füllvolumen, sowie zu Verunreinigungen von außen führen. | Container closure integrity | DC, LFC, PQ, Bandwaage |
| 2. Reinheit | Durch Kontamination kann der Wirkstoff zersetzt werden oder es können Nebenwirkungen auftreten. | Purity Leachables/ Extractables | Labor |
| 3. Sauberkeit | Schmutz oder Partikel können die Kapillare verstopfen. Wirkstoffzerersetzung ist möglich. | Absence of particles | IPC |
| 4. Volumen des Inhalts | Ist die Menge an Füllvolumen zu gering, ist eine nicht ausreichende Medikamentenversorgung gewährleistet. | Volume of contents | DC |

| | | | |
|---------------------|--|--|-----|
| 5. Prozessfähigkeit | Um Fehler im weiteren Fertigungsprozess zu vermeiden, muss der Behälter bestimmten Spezifikationen entsprechen. | Process capability | IPC |
| | | Kosmetischer Defekt ohne Qualitätseinfluss | |
| 6. Passform | Der Behälter ist ein Teil des Reservoirs und dieses wiederum ein Teil der Kartusche. Die Form des Behälters muss im Zusammenspiel mit dem KVmE und der Aluminiumhülle einhergehen. | Interface functionality | IPC |
| 7. Funktionalität | Fehlfunktionen des Reservoirs können zu nicht ausreichender Arzneistoffdosis führen (z.B. durch mangelnde Kollabierfähigkeit des Polyethylen Innenbehälters). | Number of actuations per container | DC |

3.4.2.3 Korrelationsmatrix Blasmaaschinen

In der Prozessbetrachtung der Blasmaaschinen wurden 50 mögliche maschinenspezifische Fehlerursachen identifiziert, welche zu einem fehlerhaften Produkt führen können. Dabei wurden die Aspekte Prozessparameter, prozessrelevante Bauteile und das Milieu betrachtet. Weiterhin wurde der extern durchzuführende Sterilisationsprozess mit Ethylenoxid mit in die Matrix aufgenommen und bewertet. Der Aspekt Material wurde in der Korrelationsmatrix nicht betrachtet, da es bei einem falschen Material zu keinem herstellbaren Produkt kommen würde bzw. alle Fehlerfolgen theoretisch möglich wären. Dies wiederum würde dem Gedanken der Korrelationsmatrix entgegenstehen und keinen Mehrwert liefern. Im Formblatt der FMEA wird das Thema Material (Granulat) erneut aufgegriffen und bewertet. Dabei haben sich 27 weitere Risikopunkte ergeben.

Nach der Identifikation der Fehlerursachen wurden die Fehlerarten definiert. Diese orientieren sich an dem Boehringer Ingelheim internen Fehlerkatalog und wurden um relevante Einträge (z.B. Ethylenoxid Sterilisation) aus anderen Prozessschritten ergänzt. Insgesamt werden in der Korrelationsmatrix 21 Fehlerarten aus dem Prozess und 11 zusätzliche Fehlerarten der Granulatbetrachtung im Formblatt aufgeführt. Diesen wurden dann die (C)QAs in der Zeile der Fehlerfolgen zugeordnet. Anschließend wurde die binäre Verknüpfung zwischen Fehlerursache und –art in der Matrix hergestellt. Dabei konnten drei Fehlerursachen keiner Fehlerart zugeordnet werden, da bei einem der Fehler keine Produktion möglich ist. Beispiel: Ohne Granulat Zuführung ist keine Produktion möglich. Im Formblatt werden diese Fehlerursachen daher nicht aufgeführt.

3.4.2.4 Formblatt der Blasmaaschinen FMEA

Der Aufbau des Formblattes der Prozess-FMEA der Blasmaaschinen leitet sich aus der Korrelationsmatrix ab (siehe Kapitel 2.2) und wurde in der APIS IQ-Software erzeugt. Die Struktur besitzt zwei Pfade - die Prozessbetrachtung aus der Korrelationsmatrix heraus und die Materialbetrachtung hinsichtlich der Granulate. Die Prozessbetrachtung ist eine retrospektive Betrachtung der qualifizierten Maschine und führte zu keinen sich ableitenden Maßnahmen (RPZ immer < 100). Anders bei der Granulatbetrachtung. Hier wurden aktuelle Themen zum Projekt

Granulat (siehe Kapitel 3.4.2.1) betrachtet und Maßnahmen sowie Zuständigkeiten deklariert. Die FMEA muss daher in einem festgelegten Zeitraum erneut bezüglich der adressierten Aufgabenpakete bewertet werden. Beispiele für Maßnahmenpakete sind Festlegung von Spezifikationen oder Anpassung der laborchemischen Wareneingangsprüfung.

3.4.3 Weitere FMEA Umsetzungen

Neben der FMEA der Blasmachine, welche explizit in der Aufgabenstellung der Promotion gefordert war, wurden diverse FMEAs im Umfeld des Respiromaten überarbeitet oder neu erstellt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Erstellte Risikodokumentationen im Rahmen der Promotion.

| FMEA | Inhalt | Besonderheiten |
|---|---|---|
| Design-FMEA Prozesslage Kartuschenfertigung | Betrachtung aller Bauteile der Kartusche und deren Maße in Hinblick auf ihr Schnittstellenverhalten. | Betrachtung aller Bauteilmaße. Übergreifende FMEA ohne Fokus auf einen bestimmten Prozess/ Equipment. |
| Prozess-FMEA Siegelmaschine | FMEA der Siegelmaschine mit kombinierten Fokus auf Prozess und Equipment. | Nutzung der generischen Risikopunkte. |
| Prozess-FMEA Bördelmaschine | FMEA der Bördelmaschine mit kombinierten Fokus auf Prozess und Equipment. | Nutzung der generischen Risikopunkte. |
| Prozess- und Konstruktions-FMEA Containerpuffer | FMEA des neukonstruierten Containerpuffers. Fokus auf Konstruktionsauslegung, Prozess und Equipment. | Nutzung der generischen Risikopunkte. |
| Prozess-FMEA Bandwaage | FMEA der Bandwaage mit kombinierten Fokus auf Prozess und Equipment. | Nutzung der generischen Risikopunkte. |
| Prozess-FMEA Blasmachine | FMEA des Blasformprozesses und des Einfluss vom Granulat. | Keine Nutzung der generischen Risikopunkte. |
| Design-FMEA Datenbrille | Eine Microsoft HoloLens [®] unterstützt die Produktionsmitarbeiter. Eine FMEA betrachtet mögliche Probleme bei der Implementation und Nutzung der Datenbrille. | Eigenes FMEA Design bezüglich Aufbau und Inhalt, da sich die Thematik stark von allen anderen FMEAs unterscheidet. |
| Design-FMEA Kopfsiegelfolie | Betrachtung aller Siegelparameter und deren Interaktion mit möglichen Auswirkungen auf das Siegelbild. | Design-FMEA ergänzt die Prozess-FMEA der Siegelmaschine. Der Fokus liegt auf den Fehlerbildern, nicht auf den CQAs. |
| Produkt-FMEA am Standort Sant Cugat del Vallès | Erstellung der Produkt-FMEA hinsichtlich der Lösungsherstellung und Sterilabfüllung . | Integration der Erkenntnisse aus den Prozess-FMEAs in die Produkt-FMEA. Erstellung in englischer Sprache. |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Design-FMEA Reinraumklasse A | Betrachtet die Bedingungen beim Abfüllen der Reservoire im Isolator. | Wird vom Risk Assessment in die FMEA Form überführt. |
| Prozess-FMEA LFC | FMEA der LFC mit kombinierten Fokus auf Prozess und Equipment. | Kombination von Design- und Prozessbetrachtung. |

Alle FMEAs wurden nach der Fertigstellung und Freigabe in das Programm *Heureka* (siehe Aufgabenstellung Teil B – Kapitel 3.5) überführt und stehen allen Nutzern zur Verfügung.

3.5 Aufgabenstellung Teil B – FMEA Suchsoftware

3.5.1 Software

Zur Lösung der Aufgabenstellung wurde eine Software *Heureka* programmiert, welche Risikodokumente auslesen, in einer Datenbank speichern und selbige durchsuchen kann. Als Programmiersprache wird Python in Version 3.6 genutzt. Die notwendigen Softwareerweiterungen (*Plug-Ins*) werden in Python standardmäßig unterstützt. Sowohl die Programmiersprache als auch die verwendeten Plug-Ins (siehe Tabelle 20) unterliegen der Open Source Lizenz der Open Source Initiative (OSI). Damit ist die Verwendung, Veröffentlichung und Weitergabe (auch zu kommerziellen Zwecken) uneingeschränkt möglich. [87]

Tabelle 20: Verwendete Softwareerweiterungen für das FMEA Suchprogramm.

| Aufgabe | Modul | Erläuterung |
|---|-----------------------|--|
| Kompiler | Pyinstaller 3.2.1-dev | Erstellt ausführbare Programme aus der Entwicklungsumgebung heraus (.exe). |
| Datenbankmodul | sqlite3 2.0 | Modul zur Erstellung und Bearbeitung einer Datenbank. |
| Extrahiert Tabelleninformationen aus PDFs | Tabula 1.1.1 | Liest Tabellen in PDFs strukturiert aus. Verwendbarkeit der Daten erfordert häufig Nacharbeit. |
| Liest Excel Dateien aus | xlrd 1.1.0 | Plug-In zum Auslesen von „.xls-“ und „.xlsx“ –Daten. |

Aus den Anforderungen ergeben sich vier Hauptmodule, welche in Kapitel 3.5.2 bis 3.5.5 beschrieben werden. Auch bei der Programmierung wurde dieser modulare Ansatz, so weit möglich, verfolgt. Nacharbeitungen am Programmcode einzelner Module waren somit sehr einfach umzusetzen. Für ein lauffähiges Gesamtprogramm waren noch diverse Nebenmodule notwendig (z.B. Wörterbuch, Programminitialisierung, etc.). Die für die Bedienung relevanten Nebenmodule sind in Kapitel 3.5.6 erläutert.

3.5.2 Datenextraktion aus den Quelldateien

Bevor die Daten in der programmeigenen Datenbank gespeichert werden können, müssen sie in geeigneter Form aus der Quelldatei extrahiert werden. Bedingt durch die parallele Verwendung von Risk Assessments, FMEAs aus der APIS IQ-Software heraus und anderen Dokumententypen (Microsoft Word, Microsoft Excel, PDFs) musste ein variabler Extraktionsalgorithmus gefunden werden. Ansatz ist ein zweistufiges Modell (siehe Abbildung 25), welches zunächst die Daten aus der Quelldatei abgreift und diese, je nach Ausgangsdokument, restrukturiert. Zusammen mit den manuell hinzugefügten Metadaten (Name, Version, etc. – siehe Abbildung 31 und Tabelle 21) werden die extrahierten Daten anschließend in das Datenbankmodell überführt (siehe Kapitel 3.5.3).

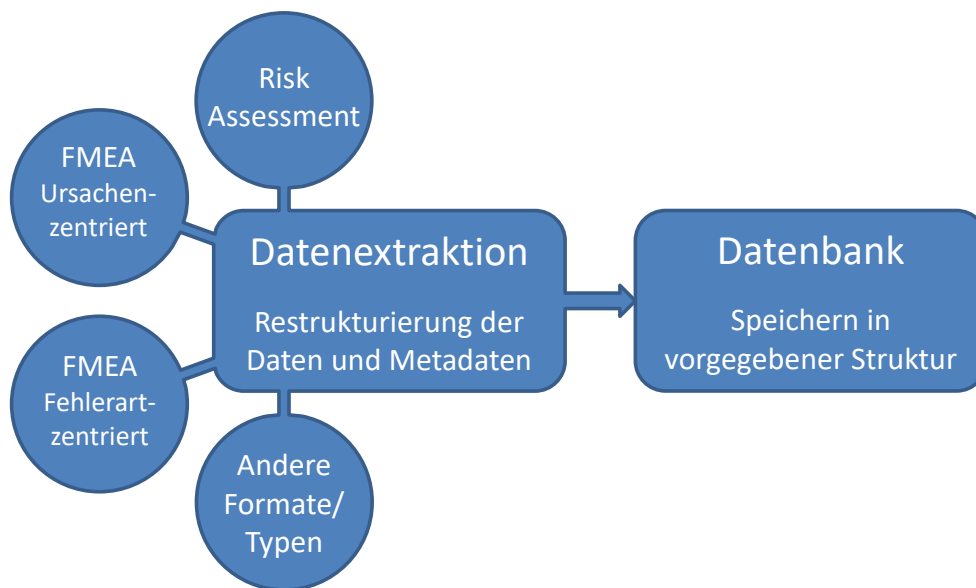





Abbildung 25: Aufbau des zweistufigen Extraktionsalgorithmus. Datenextraktion funktioniert vollautomatisch (FMEA), semiautomatisch (Risk Assessment) und vollständig manuell bei anderen Formaten/ Typen.

Nach der Datenextraktion werden dem Programmbediener die ausgelesenen Daten und Metadaten präsentiert und können vor dem Transfer in die Datenbank kontrolliert werden. Dies ist vor allem bei der manuellen und semiautomatischen Dateneingabe notwendig. Aus der APIS IQ-Software heraus werden bei Boehringer Ingelheim zwei verschiedene Layout Optionen vom FMEA Formblatt verwendet, die *Ursachenzentrierte* und die *Fehlerartzentrierte* Darstellung (siehe Abbildung 6). Beide Varianten, extrahiert als Excel Datei, besitzen einen festen Aufbau und können vom jeweiligen hinterlegten Algorithmus ausgelesen werden. APIS generiert FMEA-Formblätter im PDF-Format mit Silbentrennung. Es zählt daher nicht zu den neutralen Datenformaten. Diese müssten proprietäre Standards erfüllen, was die IQ-Software nicht leistet. [57] Dies kann Nachteile beim Auslesen der Daten aus PDF-Quellen (oder beispielsweise auch HTML-Seiten) nach sich ziehen. Abbildung 26 zeigt die Problematik der Silbentrennung am Beispiel. Die Nutzung der Excel-Dateien umgeht dieses Problem, da es keine Silbentrennung gibt.

Das Risk Assessment ist eine in Microsoft® Word erstellte Tabelle. Der Aufbau ist immer ähnlich, da das Layout eine interne Boehringer Ingelheim Vorlage ist. Das Auslesen der Microsoft® Word Datei wurde angestrebt, konnte aber nicht final umgesetzt werden. Der Zugriff auf die Tabelle erzeugt unstrukturierte und unvollständige Daten. Aus diesem Grund werden die erzeugten PDF-Dateien Seite für Seite mittels der Tabellenerkennung „Tabula 1.1.1“ ausgelesen. Dies funktioniert ebenfalls nicht in jedem Fall fehlerfrei und ist zeitaufwendiger als die vollautomatische Variante über Microsoft® Excel-Dateien. Der Bediener muss jede Seite vor dem Transfer bestätigen und hat somit die Option die Daten bei Fehlern manuell zu editieren oder komplett selbst zu ergänzen.

Liegt ein anderes Format vor, welches eingelesen werden soll, beispielsweise ein Scan von einer Risikobewertung, dann besteht die Möglichkeit der manuellen Dateneingabe. Über die Eingabemaske wird die Struktur vorgegeben in der die jeweiligen Eintragungen hinterlegt werden sollen. Der sich daraus ergebende Datensatz hat im Folgenden die gleiche Struktur wie die restlichen Daten.

| | | | | |
|--|----|--|---|--|
| 1.a.1  nicht steriles Produkt | 10 | | 1.1.a.1  Kontamination des Bereiches A/ISO 5 | 1.1.1.a.4  Keimeintrag beim Einbau der Produktschläuche am Füller |
|--|----|--|---|--|

| Item-Nr | Fehlerfolge | B | Fehlerart | Fehlerursache |
|---------|------------------------------|----|---------------------------------------|--|
| # 0 | <Qualität> | 10 | <aseptische Produktionsbedingungen> | <Vorbereitung> |
| # 0 | 1.a.1 nicht steriles Produkt | | 1.1.a.1 Kontamination der RRK A/ISO 5 | 1.1.1.a.4 Keimeintrag beim Einbau der Produktschläuche am Füller |
| # 0 | | | | |

Abbildung 26: Beispiel oben: Silbentrennung im PDF-Dokument. Die Suche nach „Kontamination“ oder „Produktschläuche“ würde in der Datenbank ergebnislos bleiben, wenn die Daten dort auch mit Silbentrennung vorliegen. Beispiel unten: Darstellung im Programm Heureka. Keine Silbentrennung in Excel-Rohdaten.

3.5.3 Datenbank

3.5.3.1 Datenbankdesign

Es wurde eine SQL-Datenbank erstellt, welche zwei miteinander verknüpfte Daten-Tabellen enthält. Eine Tabelle enthält ausschließlich die Stammdaten (Meta-Daten) der in der Datenbank befindlichen Dokumente. Die Andere enthält die Inhalte der Dokumente in strukturierter Form. Die Aufteilung in zwei Tabellen ist aus Gründen der Performance gewählt worden. Das Durchsuchen der Datenbank nach den Dokumentennamen und verknüpfte Attribute ist somit sehr viel schneller möglich (siehe Kapitel 3.5.3.4).

3.5.3.2 Tabelle mit Stammdaten

Die Informationen der eingelesenen Risikodatei identifiziert ein Dokument unverwechselbar. Dies ist notwendig um die Dokumente eindeutig auf der Programmoberfläche beschreiben und um zusätzliche Informationen abzuspeichern. Tabelle 21 zeigt alle gespeicherten Inhalte und deren Funktion.

Tabelle 21: Spaltennamen und Hintergründe zur Stammdatenbank der Dokumente.

| | |
|---|---|
| Eintrags-ID | Eindeutige (d.h. nur einmalig vorhandene) ID, welche Stammdatenbank und die Tabelle mit den Inhalten verknüpft. Dieser Eintrag wird ausschließlich intern vom Programm genutzt und kann vom Nutzer nicht eingesehen werden. |
| Freigabedatum | Das Freigabedatum wird angezeigt, wenn die Funktion <i>Read DB-Entry</i> verwendet wird. Wenn dem Nutzer das Originaldokument unbekannt ist, gibt dieses Datum einen Hinweis auf die Aktualität des Risikodokuments. |
| Typ der Risikodokumentation | Unterscheidung in <i>Design-, Product-, Process-, Construction-FMEA, Risk Assessment</i> und <i>Other</i> . Notwendig zur Unterteilung in den Programmfenstern mit Dokumentenauswahl (siehe Abbildung 31). |
| Dokumentenversion | Angabe der Version des Dokuments. |
| Dokumententitel | Angabe des Titels des Dokuments. |
| Dokumentennummer | Eindeutige Dokumentennummer – definiert und genutzt innerhalb von Boehringer Ingelheim. |
| Link zur kontrollierten Dokumentendatenbank | Optionale Angabe während der Erstellung eines neuen Datenbank Eintrags. Der Link wird, wenn vorhanden, unter jedes Suchergebnis eingeblendet. Damit kann bei Bedarf auf einfachste Art und Weise zum kompletten Originaldokument gewechselt werden. |
| Eingruppierung | Optionale Angabe welche (maximal drei) Themenfelder innerhalb der FMEA behandelt werden. Diese Funktion wurde nicht weiter ausgebaut, da die Suche über die manuelle Auswahl in Kombination mit dem Dokumententyp ausreichend erscheint. |
| Dokumentenstatus | Binäre Angabe ob es sich hierbei um ein „aktives“ oder inaktives Dokument handelt. Inaktive Dokumente werden vom Suchalgorithmus nicht automatisch mit durchsucht – können aber in der Suchauswahl manuell angewählt werden (siehe Abbildung 31). |

Die Stammdaten sind - mit Ausnahme des Dokumentenstatus - unveränderlich und werden bei der Erstellung eines neuen Eintrags in die Datenbank eingebracht. Die Tabelle der Stammdaten ist nur wenige Kilobyte groß und kann daher in kürzester Zeit von der Software durchsucht werden. Dies ist notwendig, wenn alle Dokumente in einer Übersicht angezeigt werden sollen (beispielhaft in Abbildung 27).

3.5.3.3 Tabelle mit Inhalten

Die Datenbanktabelle mit den eigentlichen Inhalten aus den Dokumenten spiegelt größtenteils den Aufbau der FMEA aus der APIS-Umgebung wieder. Dies begründet sich darin, dass die große Mehrzahl der Dokumente in dem Format (exportierte Excel-Datei) vorliegen und so auf einfache Weise überführt werden können. Dokumente, wie beispielsweise Risk Assessments oder andere, müssen in diese Form transformiert werden. Die Überführung geschieht entweder automatisch (Risk Assessments auf Basis des Boehringer Ingelheimer Templates) oder manuell über die Option der manuellen Dateneingabe. Tabelle 22 zeigt alle Spalten der Tabelle mit den Einträgen aus den Dokumenten.

Tabelle 22: Spalten der Tabelle mit den Risikopunkten.

| | |
|---------------------|---|
| Eintrags-ID | Eindeutige (d.h. nur einmalig vorhandene) ID, welche Stammdatenbank und die Tabelle mit den Inhalten verknüpft. Dieser Eintrag wird ausschließlich intern vom Programm genutzt und kann vom Nutzer nicht eingesehen werden. |
| Page | Speichert die zugehörige Seite im Dokument. Nur möglich bei Risk Assessments, da diese aus einer PDF extrahiert werden. Alle anderen Dokumente besitzen nur die Seite 1, da sie in Excel fortlaufend aufgeführt sind. |
| Rahmen | Ein einzelner zusammengehöriger Risikopunkt kann aus mehreren (mehrzeiligen) Einträgen bestehen. Der <i>Rahmen</i> fasst diese strukturiert zusammen. |
| Fehlerfolge | Entspricht den Eintragungen der APIS-Datei <i>Fehlerfolge</i> . Entspricht den Eintragungen im Risk Assessment <i>Folge des Risikos</i> . |
| B | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei <i>B</i> . (Ganzzahliger Wert zw. 1 -10) Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>Schadensfolge</i> . |
| Fehlerart | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei <i>Fehlerart</i> . Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>Beschreibung des Risikos</i> . |
| Fehlerursache | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei <i>Fehlerursache</i> . Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>Ursache des Risikos</i> . |
| K | Kommentarspalte. Nur in APIS-Datei vorhanden. Wird nicht genutzt und daher ohne Eintragung. |
| Vermeidungsmaßnahme | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei <i>Vermeidungsmaßnahme</i> . |

| | |
|---------------------|---|
| | Entspricht keiner Eintragung im Risk Assessment. Daher standardmäßig die Eintragung: „Kein RA-Punkt“. |
| A | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei A. (Ganzzahliger Wert zw. 1 -10) Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>Auftrittswahrscheinlichkeit</i> . |
| Entdeckungsmaßnahme | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei <i>Entdeckungsmaßnahme</i> . Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>Entdeckung des Risikos</i> . |
| E | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei E. (Ganzzahliger Wert zw. 1 -10) Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>Entdeckungswahrscheinlichkeit</i> . |
| RPZ | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei RPZ. (Ganzzahliger Wert zw. 1 -1000) Entspricht der Eintragungen im Risk Assessment RPZ und <i>Risikopriorität</i> . |
| V/T | Entspricht der Eintragung in der APIS-Datei V/T. Entspricht der Eintragung im Risk Assessment <i>GxP</i> . |

Analog zu der Tabelle mit den Stammdaten ist die Tabelle mit den Inhalten aus der Risikodokumentation in der Datenbank nicht editierbar. Eintragungen können ausschließlich gelesen oder – mit Passwortabfrage – gelöscht werden. Die Größe der Datenbank beträgt einige Megabyte.

3.5.3.4 Nutzung des Datenbankmodells

Die Datenbank soll auf einem Server für alle Nutzer zur Verfügung stehen. Um die parallele Nutzung zu gewährleisten und die Performance zu erhöhen, wird mit jedem Programmstart die aktuelle Datenbank vom Server auf der lokalen Festplatte gespiegelt. Damit sind keine parallelen SQL-Abfragen möglich und die Zugriffsgeschwindigkeit auf die Daten steigt. Wird ein Suchauftrag im Programm ausgelöst, werden alle ausgewählte Risikodokumente in eine „virtuelle Datenbank“, d.h. nur im Arbeitsspeicher vorhanden, erstellt. Dies erhöht die Performance zusätzlich, da nur der relevante Teil der Datenbank durchsucht werden muss und die Zugriffszeiten innerhalb des Arbeitsspeichers schneller sind.

3.5.4 Suchfunktion

3.5.4.1 Vorauswahl und Suchterminologie

Nach dem Programmstart kann über die Menüleiste die Funktion *Search in DB* aufgerufen werden. In dem sich öffnenden Fenster muss der Suchradius festgelegt werden. Dies geschieht über die Auswahl der hinterlegten Dokumente mittels Aktivierung der jeweiligen Checkbox. Alternativ kann auch über alle Dokumente einer Gruppierung gesucht werden. Dafür muss der Haken bei der zugehörigen FMEA-Art gesetzt werden. Beide Optionen sind auch kombiniert möglich. Abbildung 27 zeigt die Suchauswahl inklusive deaktivierter (non-active) Dokumente.

The screenshot shows a search interface with the following elements:

- Product-FMEA:** Berodual PL1 (AA14005) 5.0, Spiriva und TinA PL1 (AA14003) 5.0, Tio+Olo (Spiolto, Stiolto) PL2 (AA58660) 2.0, Combivent PL1 (AA14004) 5.0, Tio + Olo (Spiolto) PL1 (AA30165) 4.0, Spiriva EU/RoW PL2 (AA25354) 4.0, Olodaterol PL1 (AA14002) 5.0.
- Process-FMEA:** PQ PL 2: Ursachenanalyse Massenverlust (104-FMEA-AA31136) 2.0, Kunststoffverschluss 1.3 (AA07096) 1.0, ReUsable - 2.0 (54321) 2.0, Bandwaage PL2 (AA61150) 2.0, ReUsable - Parameterkontrolle Schweißen (DI Montage) (AA65308) 1.0, ReUsable - DI Montageeinheit (AA30159) 1.0, Bördel Testversion (AA00000) 0.0, Containerpuffer PL2 (Equipment/Prozess) (AA59653) 2.0, Blasmaaschine 3/4 Draft (AA80438) 0.9, HoloLens ARViS (AA79645) 1.0.
- Design-FMEA:** Sterilität KB und KV (AA29842 (Herstellung und Verpackung KV)) 2.0, Sterilität KB und KV (AA29842), Sterilität KB und KV (AA29842 (Transport und Lagerung von KB und KV)) 2.0, Sterilität KB und KV (AA29842 (EO Sterilisation)) 2.0, Übergabe Reservoir (PL1) (AA04349) 1.0, Verfahrenstechnik Keimbarriere (PL1) (AA05887) 2.0, Partikel FMEA PL1 (AA25034) 5.0, Partikel FMEA PL2 (AA50538) 1.0, Aseptik PL2 (AA58617) 2.0.
- Risk Assessment:** RA LFC, Siegeln, Bördeln und Transportsystem (AA15156) 6.0, RA Füller/ Isolator (AA15141) 6.0, RA Lösungsherstellung PL2.
- Design-FMEA (non-active):** Reservoir (AA37151) 1.0.

Search bar: Suche nach Keyword: [] Submit. Use % as placeholder. Optional: Combine the query with AND and NOT.

Group selection: [] Design-FMEA [] Product-FMEA [] Process-FMEA [] Construction-FMEA [] Risk-Assessment [] other.

Abbildung 27: Suchauswahl im Programm HeuReKa. 1 = Einzelauswahl. 2 = Gruppenauswahl. 3 = Eingabe der Suchanfrage und Start über Button „Submit“. 4 = Inaktive Dokumente, die aktiv zum Suchradius hinzugefügt werden können.

Um die Suche zu starten muss ein Suchbegriff eingegeben werden. Der Suchalgorithmus arbeitet „case-insensitive“, d.h. Groß- und Kleinschreibung muss nicht beachtet werden und der Suchbegriff kann ein Wortbestandteil sein. Zudem kann ein Platzhalter mit dem Symbol % genutzt werden. Über die Operatoren AND und NOT kann die Suche nochmals eingegrenzt werden. Automatisch wird jeder Suchbegriff, welcher einen Umlaut⁵ enthält, um die Suche mit den Vokalen erweitert. Tabelle 23 gibt einen Überblick und Beispiele für die Suchmöglichkeiten. Alle Suchmöglichkeiten funktionieren auch in Kombination miteinander.

⁵ Umlaut = Vokal, meint die Buchstaben Ä/ä, Ö/ö, Ü/ü

Tabelle 23: Suchoptionen im Programm *Heureka*.

| Methoden | Wirkung | Beispiel |
|----------------------|--|---|
| Einfache Suche | Case-insensitive Suche nach dem Suchbegriff. | Kunststoffverschluss wirkstoff |
| Verknüpfte Suche | Alle (beliebig viele) Suchbegriffe müssen enthalten sein. Ansonsten gelten die Regeln der einfachen Suche. | Kunststoffverschluss AND Wirkstoff AND dichtigkeit |
| Ausschließende Suche | Benötigt mind. ein enthaltenes Suchwort (vor NOT) und ein ablehnendes Suchwort (nach NOT). | Kunststoffverschluss NOT wirkstoff |
| Platzhalter | Nimmt unbekanntes Inhalt zwischen zwei Buchstaben/ Symbolen an. | kunst%schluss → findet Kunststoffverschluss |
| Umlaute | Findet Umlaute im Suchbegriff und ergänzt die Suchanfrage um eine Version ohne Umlaute. | Bördelmaschine → findet Bördelmaschine → findet Boerdelmaschine |

3.5.4.2 Wörterbuch

Formulierungen sowie Beschreibungen über viele Dokumente hinweg sind nicht immer eindeutig möglich und können differieren. Um diesem Problem zu begegnen besitzt die Software die Möglichkeit ein Wörterbuch in die Suchauswahl zu integrieren. Der Suchalgorithmus sucht dann automatisch auch nach den alternativen Wörtern, wie sie im Wörterbuch hinterlegt sind. Dies funktioniert auch mit kombinierten Suchanfragen. Tabelle 24 zeigt exemplarisch Beispiele für die Arbeitsweise vom Algorithmus auf.

Tabelle 24: Beispiele zur Arbeitsweise des Suchalgorithmus mit kombiniertem Wörterbuch.

| Verknüpfte Wörter | Suchanfrage | Durchlaufene Suchen |
|---------------------------------------|---------------------------|--|
| - Bördelmaschine - Bördelanlage | bördelmaschine | Bördelmaschine Bördelanlage |
| - Kunststoffbehälter - CCO - KB | CCO | CCO Kunststoffbehälter KB |
| - Datamatrixcode - DMC | dmc AND bördelmaschine | DMC AND Bördelmaschine DMC AND Bördelanlage Datamatrixcode AND Bördelmaschine Datamatrixcode AND Bördelanlage |

Die Software besitzt ein vordefiniertes Wörterbuch mit den gebräuchlichsten Abkürzungen und sinnverwandten Suchbegriffen. Hinzufügen und Löschen von Einträgen ist in der lokalen Programmversion allerdings jederzeit möglich und ein individuelles Wörterbuch kann aufgebaut werden. Mit jedem neu hinzugefügten Eintrag vergrößert sich das Fenster entsprechend (siehe Abbildung 28).

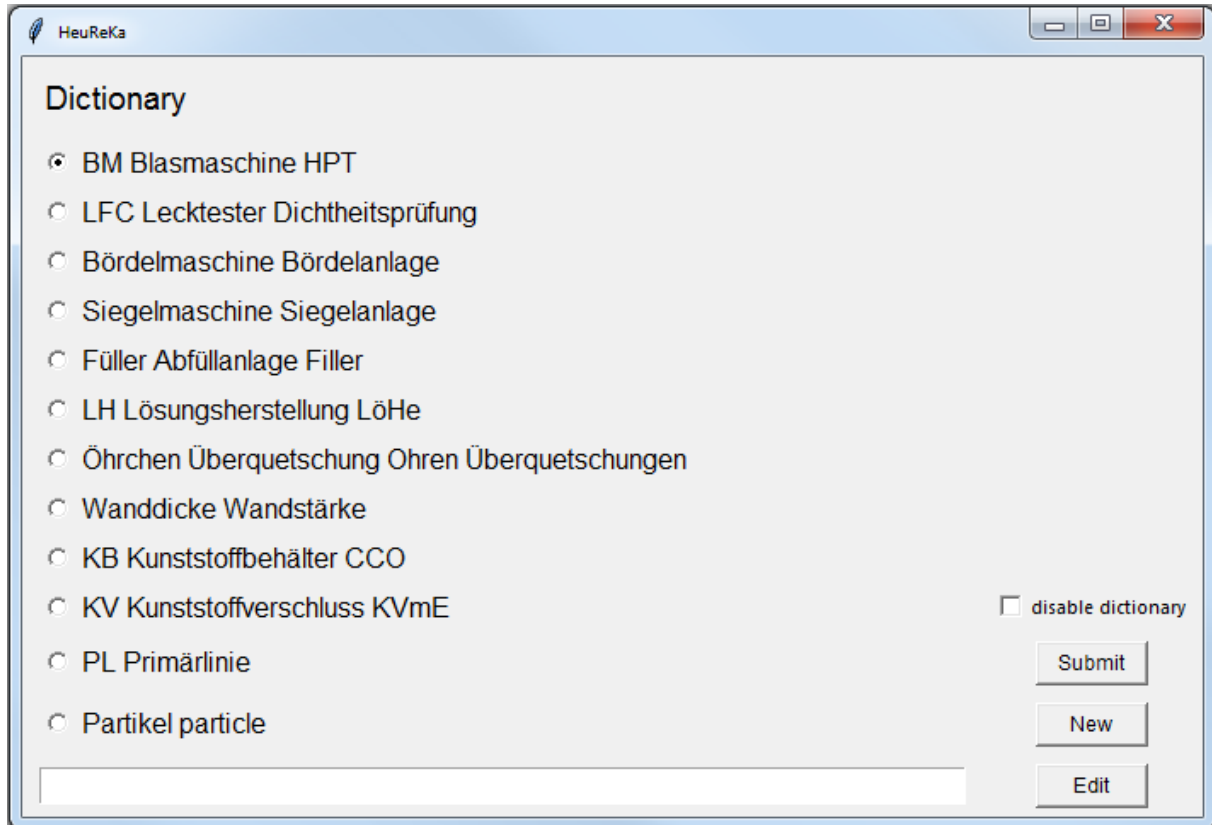


Abbildung 28: Darstellung des Wörterbuchs. Submit = schließt das Fenster. New = neuer Eintrag. Edit = Änderung von bestehendem Eintrag. Save (nach Betätigung Button Edit) = Speichert Änderung.

3.5.5 GUI - Graphical User Interface

Die Visualisierung des Programms ist einfach gehalten und zeigt kontextabhängig nur die jeweils verwendbaren Knöpfe an. Da das Programm die Bildschirmauflösung ausliest, skaliert es immer automatisch in das passende Format. Aufbau der Oberfläche ist an typische Microsoft Windows® Applikationen angelehnt und intuitiv verständlich.

Die Hauptfunktion vom grafischen User Interface ist die Darstellung der (Such-) Ergebnisse in Tabellenform. Die Spalten haben, wie in der FMEA, eine Bezeichnung und feste Anordnung. Dies hat zum Ergebnis das alle Risikodokumente oder Suchergebnisse in ihrem Aufbau gleich und somit leicht gegenüberzustellen sind – unabhängig davon aus welcher Quelle sie kommen. Ein Suchbegriff kann, je nach Komplexität, sehr viele gefundene Übereinstimmungen (siehe Kapitel 4.1.1) liefern. Um die relevanten Einträge von den unpassenden Einträgen zu trennen gibt es drei Sortieroptionen *Delete*, *Skip* und *Up*. Abbildung 29 zeigt die drei Buttons im Programm, Jeder gefundene Eintrag wird in der Software mit Dokumentenname, Dokumentennummer inklusive Version angezeigt (siehe Abbildung 29). erläutert ihre Funktion. Je nach Umfang der Eintragungen können bis zu fünf Suchergebnisse gleichzeitig dargestellt werden. Jeder gefundene Eintrag wird in der Software mit Dokumentenname, Dokumentennummer inklusive Version angezeigt (siehe Abbildung 29).

| Item-Nr | Fehlerfolge | B | Fehlerart |
|---------|---------------------|----|---|
| # 0 | 1.a.1 Aseptikrisiko | 10 | 1.1.c.1 Kurzzeitig vom Reservoir angehobener KV |
| # 0 | | | |
| # 0 | | | |
| ----- | | | |
| # 1 | | | |
| ----- | | | |

Delete Skip Up Übergabe Reservoir (PL1) AA04349 (1.0)

Abbildung 29: Ausschnitt eines beispielhaften Suchergebnis auf der Nutzeroberfläche. Neben den Buttons zum Löschen, Überspringen und Hochschieben wird der Dokumentenname mit Dokumentennummer und Version angezeigt.

Tabelle 25: Sortieroptionen auf der GUI vom FMEA Suchtool.

| | |
|--------|--|
| Delete | <ul style="list-style-type: none"> - Löscht den Eintrag aus der Ergebnisliste - Der folgende Eintrag rutscht in den angezeigten Ergebnisse eine Position nach oben |
| Skip | <ul style="list-style-type: none"> - Versetzt das Suchergebnis an die letzte Stelle der Ergebnisliste - Erneute Präsentation vom Suchergebnis, wenn der Eintrag wieder auf die angezeigten Positionen rutscht |
| Up | <ul style="list-style-type: none"> - Schiebt das Suchergebnis in der Liste um eine Position nach oben - Ermöglicht das Sortieren und bessere Vergleichen der Suchergebnisse - Nicht verfügbar für das erste Element |

The screenshot shows the Heureka software interface with search results for 'Kartusche'. The interface includes a search bar, a table of results, and navigation buttons. Red numbers 1-6 highlight specific UI elements:

- 1: Search key 'Kartusche'
- 2: Search button
- 3: Search input field
- 4: 'Resize table' button
- 5: 'Link to IDEA' button
- 6: Page number '6'

Abbildung 30: Darstellung der Suchergebnisse in der Software Heureka. Erläuterung der Beschriftungen im Text.

Abbildung 30 zeigt beispielhaft die grafische Benutzeroberfläche mit drei eingeblendeten Suchergebnissen. Das Suchwort in dem Beispiel ist „kartusche“. Die Markierungen (1-6) werden im Folgenden erläutert.

1. Jedes Suchergebnis ist separat in einer Tabelle dargestellt und enthält alle der Fehlerursache zugeordneten Informationen. Beispielsweise können, je nach Darstellung, mehrere Fehlerursachen einer Fehlerart (und somit auch Fehlerfolgen) zugeordnet sein (siehe Abbildung 6). In diesen Fällen werden die Angaben zur Fehlerart in allen verknüpften Fehlerursachen angezeigt. Die Zeile, welche das Suchwort enthält, ist orange markiert und erleichtert darüber das Wiederfinden.
2. An dieser Stelle wird der Suchbegriff eingeblendet. Dieser kann ein oder mehrere Wörter umfassen. Zusätzlich werden die Anzahl der Suchergebnisse angezeigt und in wie vielen Dokumenten gesucht wird. Die Anzahl der Suchergebnisse verringert sich, wenn über den Button *Delete* ein Treffer aus der Trefferliste entfernt wird. Zusätzlich wird die Zeit eingeblendet, die der Algorithmus für einen Suchzyklus benötigt hat. Die Zykluszeit ist ein Indikator dafür, wie oft der Begriff vorkommt und ob ggf. das Suchwort ergänzt oder der Suchradius eingeschränkt werden sollte.
3. An dieser Stelle kann der Suchbegriff eingegeben werden. Dieser kann nahezu beliebig komplex sein. Es wird in jedem Suchzyklus der gesamte Dokumentenradius durchsucht und nicht nur innerhalb der angezeigten Suchergebnisse. Möchte man dies tun, genügt es die zuvor getätigte Suchanfrage um eine weitere AND Verknüpfung samt Suchbegriff zu versehen. Als Platzhalter kann % genutzt werden. Für eine detaillierte Beschreibung siehe Kapitel 3.5.4.
4. Der Button *Resize Table* ermöglicht es den Zeilenumbruch innerhalb der Tabelle neu zu berechnen. Dies wird relevant, wenn das Programmfenster von einem Bildschirm in einen anderen mit differierender Auflösung verschoben oder das Programmfenster manuell in seiner Größe verändert wird.
5. Ist eine Verlinkung zum Originaldokument vorhanden, wird diese hier eingeblendet. IDEA ist das zentrale Dokumentenarchiv in Form einer Datenbank bei Boehringer Ingelheim. Verlinkungen auf eine andere Netzwerkressource ist ebenfalls möglich, bspw. direkt auf eine PDF-Datei.
6. Anzeige von Dokumentennamen, Dokumentennummer und Version sowie der Seitenzahl im Originaldokument. Letzteres wird nur bei den Risk Assessments und manuell eingepflegten Dokumenten unterstützt. FMEAs aus APIS heraus unterstützen keine Seitenzahlen da sie aus einem fortlaufenden Excel-File importiert wurden (siehe Kapitel 3.5.2).

Die benötigten Informationen zu den eingelesenen Dokumenten müssen einmalig während der Erstellung eingetragen werden. Dies funktioniert über eine Eingabemaske (siehe Abbildung 31), welche die Informationen abfragt. Bis auf den *Link IDEA* müssen die Felder zwingend ausgefüllt werden. Ist dies nicht der Fall, erscheint ein Hinweis und der Einlesealgorithmus startet nicht. Die hinzugefügten Zahlen in Abbildung 31 haben folgende Bedeutung:

1. Öffnet ein Standard Windows-Dialog Fenster, mit dem zur FMEA/ Risk Assessment navigiert werden kann. Nach Bestätigung erscheint der *Link* in der Zeile *Link PDF*.

2. Zwingend muss die Angabe erfolgen, ob es sich um eine Design-, Produkt- oder Konstruktions-FMEA bzw. ein Risk Assessment handelt. Je nach Auswahl wird der Algorithmus angepasst und das Dokument einer Dokumentenart zugeordnet. Dies ist im weiteren Verlauf wichtig, wenn der Suchradius über die Dokumente definiert wird.
3. Angabe ob es sich um ein Dokument handelt, welches sich noch aktiv im Lebenszyklus befindet. Es kann in Ausnahmefällen angebracht sein, Dokumente in der Datenbank zu belassen oder hinzuzufügen obwohl diese nicht mehr gültig sind. Dies beispielsweise dann der Fall, wenn sie im Sinne des Wissensmanagements noch relevante Informationen enthalten.

Abbildung 31: Eingabemaske bei neuen Datenbankeinträgen. Erklärung der Zahlen im Text.

3.5.6 Weitere Funktionen

Darstellungsoptionen

Das Programm unterstützt die Darstellung verschiedener Schriftgrößen (8, 10, 12) und richtet den Zeilenumbruch nach der gewählten Schriftgröße aus.

Die Markierung der Zeile mit dem Suchwort ist optional und kann deaktiviert werden.

Test auf Aktualität

In der Datenbank liegt eine zweistellige Anzahl an Dokumenten vor. Diese regelmäßig manuell auf Aktualität zu kontrollieren ist ein größerer Aufwand, da jede Version einzeln überprüft werden müsste. Daher gibt es die Möglichkeit den Status der Dokumente automatisch von einem bei Boehringer Ingelheim zentral verwalteten Dokument abzufragen. Das Ergebnis wird über ein Ampelsystem farblich visualisiert (siehe Abbildung 32). Der Nutzer muss dann bei nicht mehr aktuellen Einträgen die Dokumentation aktualisieren oder mit den veralteten Datenbankeinträgen arbeiten. Einträge, welche Gelb markiert sind, wurden vom Algorithmus nicht gefunden. Dies ist dann der Fall, wenn sie nicht über die üblichen FMEA-Moderatoren erstellt wurden.

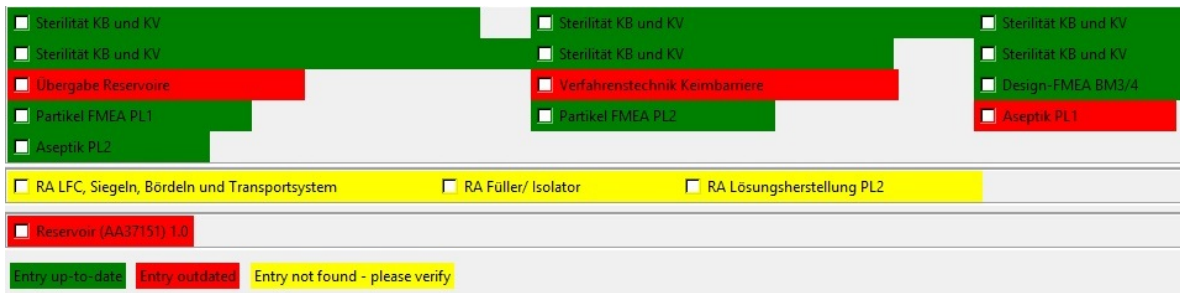


Abbildung 32: PopUp-Fenster mit der farblichen Darstellung der Aktualität der Dokumente. Version und Dokumentennummer in dieser Abbildung entfernt. Grün = Dokument gefunden und aktuell. Gelb = Dokumentenstatus nicht einsehbar. Rot = Dokument gefunden aber nicht aktuell.

Datensatz bearbeiten

Ein Dokument kann nach dem Transferieren in die Datenbank nicht mehr bearbeitet werden. Die einzigen Optionen sind löschen und inaktivieren der Dokumente. Löschen von Dokumenten ist indiziert, wenn sie bspw. durch eine neue Version ersetzt werden. Inaktiv setzen kann eine Option sein, wenn das Dokument das Ende seines Lebenszyklus erreicht hat und dadurch obsolet geworden ist. Teilweise können die Informationen in diesen Dokumenten im Sinne des Wissensmanagements und zur historischen Aufarbeitung genutzt werden. Inaktivierte Dokumente werden vom Suchalgorithmus nicht betrachtet, außer sie werden aktiv vom Nutzer angewählt.

3.5.7 Zusammenspiel der Modullösungen

Alle Module ergeben im Zusammenspiel das FMEA Suchprogramm (siehe Abbildung 33). Die Module sind eigenständige Scripts (uncompilierter Programmcode) und können einfach editiert werden, ohne dass die restliche Programmierung davon betroffen ist. Das Modul der Softwareoberfläche ist der Kernbaustein – alle anderen Module ergänzen die Funktionalität (siehe Kapitel 3.5.1).

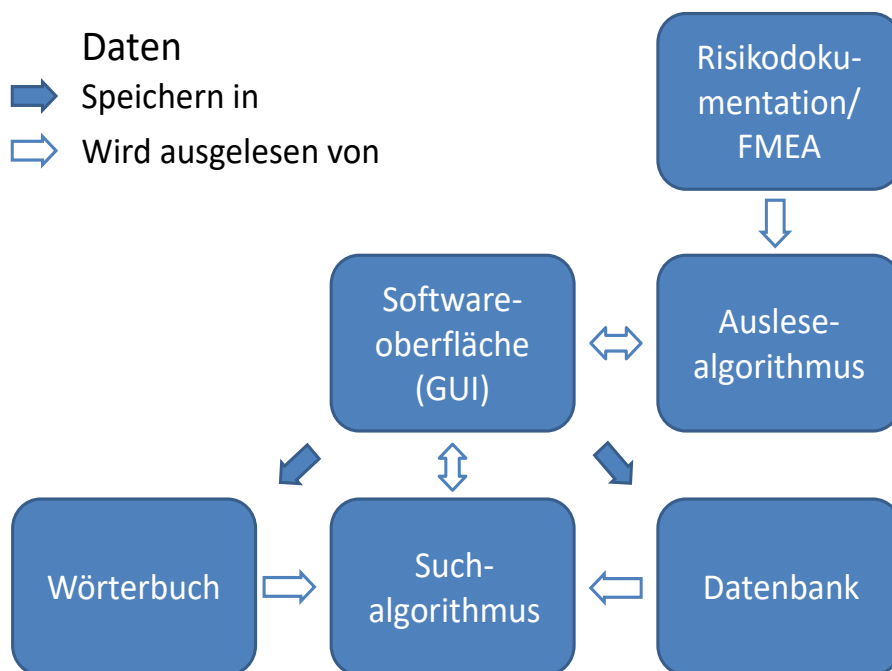


Abbildung 33: Zusammenspiel der Module des FMEA Suchprogramms *Heureka*.

3.5.8 Gesamtentwurf der FMEA-Suchsoftware

Die Software wurde in der Microsoft® Windows Umgebung kompiliert, d.h. als eigenständig ausführbares Programm („Heureka.exe“) erstellt. Somit ist es auf jedem Windows-PC nutzbar. Die Software startet innerhalb weniger Sekunden und steht dem Nutzer anschließend zur Verfügung. Limitierungen hinsichtlich der maximalen Dokumentenanzahl in der Datenbank oder Einträgen im Wörterbuch gibt es nicht. Der vorhandene Speicherplatz wird hier als limitierender Faktor angesehen. Da ein Dokument in der Datenbank nur wenige Kilobyte an Speicherplatz benötigt, wird dies allerdings nur als theoretische Limitierung angesehen. Die Suchdauer nimmt mit jedem zu durchsuchenden Dokument zu, dauert bei üblichen Suchanfragen aber selten länger als 10 Sekunden. Die Software ist in der Lage Quelldateien aus APIS in Deutsch und Englisch einzulesen.

3.5.9 Anwendung und Erkenntnisse

Die Software *Heureka* wurde den verschiedenen Fachabteilungen im Respianten zugänglich gemacht. Die regelmäßige Nutzung wird vor allem von der Compliance und bei Abweichungsmeldungen konstatiert. Die Suche ist einfach, schnell und alle relevanten Dokumente sind auf einem Blick einseh- und vergleichbar. Die Pflege des Datensatzes wird während der Promotion vom Autor übernommen und perspektivisch an das Moderatorenteam abgegeben. Es wurden 36 Risikodokumente in die Datenbank überführt.

Kontrolle der Dokumente auf Widerspruchsfreiheit

Auftretens- und Entdeckungswahrscheinlichkeiten differieren je nach Fehlerursache und Maschine und können sich daher nicht widersprechen. Im Gegensatz zur Bewertung der Bedeutung (Schweregrad) der Fehlerfolge. Gleiche Fehlerfolgen, welche die Qualität oder den Patienten beeinflussen müssen über alle Dokumente hinweg die gleiche Bedeutung besitzen. Ausnahme hierbei sind wirtschaftliche Betrachtungen des jeweiligen Prozessschrittes, welche eine unterschiedlich große Bedeutung haben. Diese ist maschinenabhängig. Um sie zu kontrollieren/nachzuweisen, müssen alle Dokumente auf Konsistenz zueinander geprüft werden. Um den Aufwand gering zu halten wurde die erstellte SQL-Datenbank abgefragt. Dabei wurden alle Fehlerfolgen mit Bewertung extrahiert und in eine Excel-Tabelle überführt. Über die Microsoft® Excel Funktion *Duplikate entfernen* wurden nun alle doppelten Einträge entfernt und es blieben nur unterschiedliche Fehlerfolgen mit Bedeutung übrig. Tabelle 26 zeigt die gefundenen Unstimmigkeiten, welche im Weiteren erläutert werden.

| | |
|---|------------|
| Datum der Konsistenzprüfung: | 07.10.2019 |
| Anzahl der Risiko-Dokumente: | 36 |
| Anzahl an unabhängigen Datenbank-Einträgen: | 2185 |
| Anzahl an Fehlerfolgen nach dem Filtern: | 396 |

Tabelle 26: Ermittelte widersprüchliche Einträge in der gesamten erfassten Risikodokumentation. Erläuterung im Text.

| | Widersprüchliche Einträge | Vorkommen | Bewertung |
|-----|--|-----------|------------------|
| [1] | Kein Qualitätseinfluss. Wirtschaftlicher Schaden möglich | 174 | 3 und 4 |
| [2] | (Fremd-)Partikel außerhalb der Spezifikation | 197 | 8 und 10 |
| [3] | Verlust der Prozessbeherrschbarkeit | 13 | 5 und 7 |
| [4] | Vakuumanschluss | 12 | Niedrig und Hoch |

In der Datenbank befinden sich auch nach dem Filtern sehr viele ähnliche Einträge, welche sich nur im Detail unterscheiden. Dabei kann es sich um Unterschiede in der Orthografie oder Unterschiede durch fehlende oder zu viele Leerzeichen handeln. Diese Ergebnisse wurden händisch verglichen und vier abweichende Bewertungen wurden gefunden.

- [1] Abhängig von der Maschine ist der Ausschuss unterschiedlich kritisch und wertvoll. Ausschuss zu Beginn der Produktionskette besitzt eine geringere Kritikalität als das finale Endprodukt.
- [2] Partikel im Reinraum oder im Bereich des nicht abgeschlossenen Systems sind als sehr kritisch zu bewerten (B=10). Partikel auf dem Sekundärpackmittel oder nach dichtem Verschluss des Reservoirs sind weniger kritisch (B=8).
- [3] Unterscheidung in Prozess, welcher das Produkt direkt beeinflusst (B=7) und Hilfssystemen ohne direkten Produktbezug (B=5). Zu letzterem zählt beispielsweise die Nutzung der HoloLens (siehe Tabelle 19).
- [4] Die Bewertung des Vakuumanchlusses bei ähnlichen Maschinen muss identisch sein. Dieser Fehler wurde der zuständigen Abteilung kommuniziert und wird in der nächsten Iteration des Risikodokuments behoben.

3.5.10 Veröffentlichung

Die erarbeiteten Ergebnisse und Gedanken wurden im Juni 2019 in der Zeitschrift *pharmind* als Paper abgedruckt. Parallel dazu wurde die Software als Freeware Version auf dem Server der *Open Science Framework* Website veröffentlicht (osf.io – siehe auch Kapitel 4.2.1). Die dortige Version besitzt den gleichen Funktionsumfang wie die bei Boehringer Ingelheim genutzte Version. Die Datenbank und das hinterlegte Wörterbuch sind an die jeweilige Distribution angepasst. So verfügt die Version auf dem OSF-Server aus Geheimhaltungsgründen über eine Demo-Datenbank mit generischen Risikopunkten. Die Version, welche intern bei Boehringer Ingelheim genutzt wird, verfügt über die aktuelle Risikodokumentation.

Veröffentlichung: Pharm. Ind. 81, Nr.6, 851-856(2019)

3.6 Aufgabenstellung Teil C – Prozesssimulation

3.6.1 Aufbau des Simulationsprogramms

Das Simulationsprogramm besteht aus zwei Hauptkomponenten:

- Mathematische Modelle vom Coextrusions-Blasformprozess
- Programm zum Betrieb des Modells.

Beide Komponenten werden für das Simulationsprogramm neu entwickelt und in der Programmierumgebung Python geschrieben. Abbildung 34 zeigt den prinzipiellen Zusammenhang zwischen Modellfindung durch maschinellem Lernen und der Betriebsphase der Simulationssoftware.

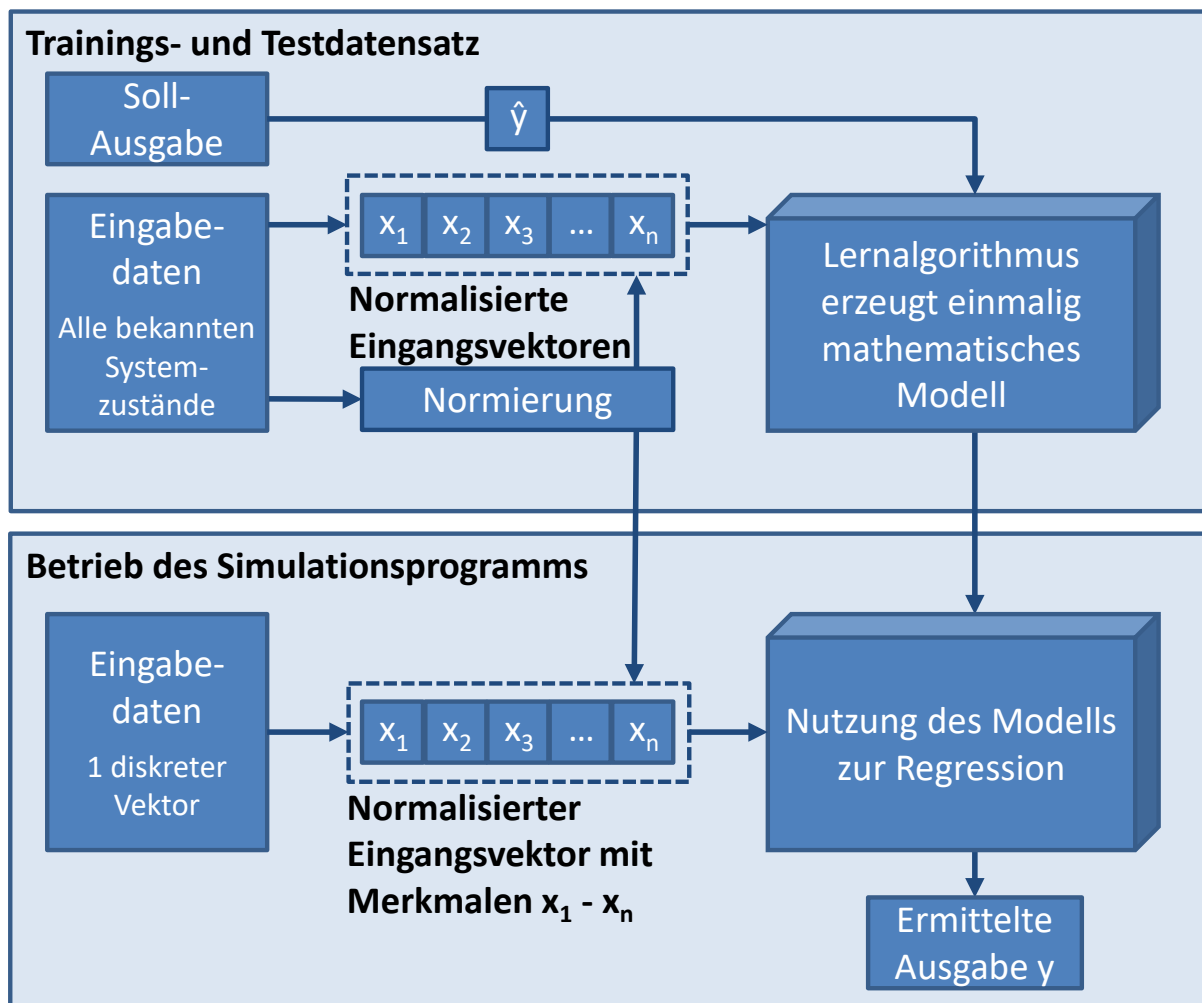


Abbildung 34: Zusammenhang zwischen Modellfindungs- und Betriebsphase des Simulationsprogramms. Jeder Vektor repräsentiert einen Systemzustand und besteht aus den diskreten Merkmalen $x_1 - x_n$. In der Trainings- und Testphase ist die diskrete Ausgabe \hat{y} bekannt. Im Betrieb wird sie (y) berechnet. Stark modifiziert nach [10].

Ansatz zur Modellfindung ist ein überwachtes Lernen, bei dem ein Datensatz mit bekannten Eingangs- und Ausgangswerten genutzt wird. Nach der Modellgenerierung kann dieser als Berechnungsgrundlage dem Simulationsprogramm zur Verfügung gestellt werden. Im Programm selbst werden die Eingabedaten bereitgestellt, vorverarbeitet, berechnet und schließlich visualisiert.

Von der Software berechnete (Qualitäts-)Attribute:

- IPC: Mittelwert der Schichtdicke des Polyethylen-Inliners
- IPC: Gewicht des CCO-Behälters
- IPC: Mittelwert der Kragenhöhe des CCO-Behälters
- Irgafos-Gehalt im Polyethylen-Inliner.

Die betrachteten Attribute werden, mit Ausnahme des Gehalts an Irgafos im PE-Inliner, als Hilfsgröße zur direkten Steuerung des Herstellungsprozesses genutzt. Eingangsparameter und Zielgröße der Attribute stehen somit in direktem Zusammenhang. Die genannten IPC-Daten sind in großer Menge als diskrete Zahlenwerte vorhanden und können in Kombination mit den Prozesseinstellungen zur Modellfindung genutzt werden. Andere Eigenschaften, wie Kratzer am Behälter oder die Dichtigkeitsmessung der CCO-Behälter im Nachgang werden nicht betrachtet, da diese keinem konkreten Zeitpunkt während der Herstellung zugeordnet werden können.

3.6.2 Ermittlung des Datensatzes zur Modellbildung

3.6.2.1 Merkmalsauswahl und Merkmalsreduktion

Entscheidend für das Ergebnis des maschinellen Lernens ist der verwendete Datensatz. Dieser muss für optimale Ergebnisse verschiedene Bedingungen erfüllen (ergänzt nach [70]):

- Beinhaltet hinreichend viele bekannte Zustände
- Beinhaltet alle notwendigen Informationen zum Schätzen des Attributes
- Merkmale besitzen eine Varianz im Datensatz (ein Merkmal ohne Variation besitzt keine Information hinsichtlich des maschinellen Lernens)
- Datensatz mit möglichst geringem Fehlereinfluss durch Messmethode bei Eingabe und Ausgabedaten
- Informationen im Datensatz widersprechen sich nicht.

Es werden im Datensatz daher ausschließlich variierende Einflussfaktoren betrachtet (siehe Kapitel 2.7.3.1). Die Auswahl folgt den Angaben in Tabelle 9 und wird vom Reinraum Monitoring System (relative Luftfeuchte) und dem ortsabhängigen Absolut Luftdruck ergänzt.

Tabelle 27: Parameterzusammenstellung vom Datensatz.

| | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| - Drehzahl Extruder 1 | - Massetemperatur Extruder 1 | - Massedruck Extruder 1 |
| - Drehzahl Extruder 2 | - Massetemperatur Extruder 2 | - Massedruck Extruder 2 |
| - Grundspalte 1 | - IPC Schichtdicke PE-Inliner | - E1.1 - E2.1 |
| - Grundspalte 2 | - IPC Kragenhöhe | - E1.2 - E2.2 |
| - Grundspalte 3 | - IPC Gewicht CCO-Behälter | - E1.3 - E2.3 |
| - Grundspalte 4 | - Irgafos im PE-Inliner | - E1.5 - E2.5 |
| | | - E1.6 - E2.6 |
| - Heizzone Verteiler K1.1 – K1.10 | - Heizzone Düse K1.11 – K1.14 | - Relative Luftfeuchte |
| | | - Absolut Luftdruck |

Tabelle 27 enthält alle initial betrachteten Parameter um die Modelle für die vier (Qualitäts-) Attribute zu erstellen. Alle drei IPC-Parameter umfassen jeweils acht Werte (ein Messwert je Kavität im Formwerkzeug). Im Abgleich mit den Tabellen in Kapitel 3.6.3.6 zu den final betrachteten Merkmalen fällt auf, dass die relevanten Parameter Massedruck Extruder 1 und Massedruck Extruder 2 – obwohl digital vorhanden - nicht berücksichtigt werden. Dies begründet sich damit, dass die Massedrucke nicht direkt eingestellt werden, sondern ein Resultat aus den Massetemperaturen, den Drehzahlen, den Grundspalten und mechanischen Einstellungen sind [23]. Weiterhin werden die Temperaturen der Einzugszone (E1.1 – E1.6 und E2.1 – E2.6) nicht betrachtet, da die Massetemperatur der Extruder der wichtigere Parameter für das maschinelle Lernen ist und somit die Zahl der betrachteten Variablen verringert wird. Während der Trainingsphase zeigte sich, dass die Ergebnisse des maschinellen Lernens ohne die genannten Werte besser waren (siehe Kapitel 3.6.3).

3.6.2.2 Datenquellen des Datensatzes

Als Datengrundlage werden nur Werte der baugleichen Coextrusionsblasmaschinen neuer Bauart am Standort Ingelheim und ihren Pendanten beim externen Zulieferer genutzt. Der Datensatz besteht aus den Eingangsdaten und den zugehörigen Ausgangsdaten der vier betrachteten (Qualitäts-)Attribute. Diese Informationen liegen in verschiedenen Formen und an verschiedenen Stellen vor. Die Daten wurden aus den unterschiedlichen Quellen zusammengetragen und in eine gemeinsame Excel-Tabelle überführt. Diese wurde schließlich als Grundlage für das maschinelle Lernen verwendet.

Daten des Gehalts an Irgafos im PE-Inliner werden in der Routineproduktion über mehrere Chargen/ Maschinen hinweg geprüft und erlauben daher keinen Rückschluss auf die einzelne Maschine und deren Einstellungen/ Bedingungen zum Zeitpunkt der Herstellung. Aus diesem Grund stehen ausschließlich die Daten aus den Versuchsreihen zum Irgafos zur Verfügung. Diese Werte (sowohl Eingangs- als auch Ausgangswerte) gelten nicht als Produktivdaten und mussten händisch aus den Versuchsplänen und –auswertungen übertragen werden.

Die Daten der drei IPC-überwachten Parameter stammen aus den Produktivdatenbanken am Standort Ingelheim und verschiedenen Versuchsläufen. Diese evaluierten die Prozessparameter der Maschine bis in den Grenzbereich, bei dem noch teilweise eine Produktion möglich ist. Die Ergebnisse aus den Experimentalläufen sind daher besonders wertvoll für das maschinelle Lernen. Wie die Ergebnisse der Irgafos-Versuche, wurden sie händisch aus den Versuchsplänen und Auswertungen gewonnen und in die Excel-Datei übertragen.

Die Daten aus der regulären Produktion wurden über die Jahre 2018 – Mitte 2019 zusammengetragen und ergeben einen Querschnitt aus diesem Zeitraum. Insgesamt wurden auf diese Weise über 900 IPC-Werte pro IPC-Attribut gewonnen. Da die Angaben zur Grundspalte in keiner Datenbank gesichert sind, mussten diese Informationen über eine spezielle Maschinenabfrage ermittelt werden. Dabei fällt auf, dass die Prozessparameter und vor allem die Grundspalten sehr selten im Produktivbetrieb angepasst werden. Da dies zu einem deutlich überrepräsentiert hohen Anteil von gleichen Zuständen führen würde, wurden von den besagten IPC-Werten der Produktion nur etwa ein Viertel für das maschinelle Lernen genutzt. Den IPC-Werten wurden die Informationen zur jeweiligen aktuellen Luftfeuchte [rF] und zum am Standort herrschenden Luftdruck [hPa] gegeben. Letzterer wird vom Ingelheimer Wetterserver gewonnen. Dieser stellt den absoluten Luftdruck viertelstündlich in einer historischen Datenbank zur

Verfügung. Dies war notwendig, da der Druck innerhalb der Produktionsumgebung als Differenzdruck und nicht als absoluter Luftdruck überwacht wird.

3.6.3 Modellfindung mittels maschinellem Lernen

3.6.3.1 Datenvorverarbeitung

Die Datenvorverarbeitung des erarbeiteten Simulationsmodells umfasst mehrere Maßnahmen. Diese müssen zum Teil auch angewandt werden, wenn das gefundene mathematische Modell in der Betriebsphase genutzt werden soll. Im Folgenden werden die verschiedenen Maßnahmen in der Reihenfolge ihrer Abarbeitung beschrieben.

Modellspezifische Vorverarbeitung

Irgafos im PE-Inliner nutzt die unveränderten Absolut Daten von Prozesseinstellungen und den laborchemischen Werten. Die drei betrachteten IPC-Attribute arbeiten ohne Absolutdaten. Sowohl die Prozesseinstellungen als auch die IPC-Werte geben nur die Differenz zum vorherigen bekannten Zustand an. Formel 3-1 zeigt die Berechnung. Der Hintergrund und die Erläuterung zu dem Vorgehen ist im Kapitel 3.6.3.5 beschrieben.

$$\begin{array}{l} \text{Berechnung der Differenz} \\ \text{der Merkmale und IPC} \end{array} \quad \Delta x = \text{Parameter}_{neu} - \text{Parameter}_{alt} \quad [\text{Formel 3-1}]$$

Diese Vorverarbeitung orientiert sich an den Angaben von Datum und Uhrzeit des Systemzustandes. Es wurden ausschließlich Zustände miteinander verrechnet, die einen direkten Bezug zueinander haben und eine Vergleichbarkeit aufweisen. Längere Stillstände, Umbauten, mechanische Eingriffe, Wechsel des verwendeten Granulats, etc. führen dazu, dass die Zustände nicht vergleichbar sind und sie nicht für das maschinelle Lernen verwendet werden können. Im Simulationsprogramm werden die eingegebenen Absolutwerte ebenfalls mit den Ausgangswerten verrechnet und die Differenz als Eingangsparameter verwendet.

Clustern von Variablen

Einige Parameter können zusammengefasst werden ohne die Information daraus zu beschränken. Eine Clusterung erfolgt ausschließlich über die Heizzonen von Verteiler/Düse und den Grundspalten. Die vier Ausgänge mit den Düsen (siehe Kapitel 2.6.1 und stilisierter Blasprozess in Abbildung 40) werden auf parallelen und homogenen Massestrom sowie der gleichen Schlauchtemperatur eingestellt. Sie unterscheiden sich in ihren Absolutwerten und korrigieren somit die asymmetrischen Temperaturverteilungen in den Blasformen [23]. Die Clusterung in der Datenvorverarbeitung erfolgt folgendermaßen:

| | | | | | |
|--|-------|---|-------|---|--------|
| Düse 1 → Zusammenfassung der Heizzonen | [K1.3 | + | K1.7 | + | K1.11] |
| Düse 2 → Zusammenfassung der Heizzonen | [K1.4 | + | K1.8 | + | K1.12] |
| Düse 3 → Zusammenfassung der Heizzonen | [K1.5 | + | K1.9 | + | K1.13] |
| Düse 4 → Zusammenfassung der Heizzonen | [K1.6 | + | K1.10 | + | K1.14] |

Die Einstellung der Grundspalte beeinflusst den Massestrom und den Massedruck an der Düse. Pro Düse muss daher nicht nur die Grundspalte betrachtet werden, sondern auch die verbliebenen drei Grundspalten der anderen Düsen. Denn eine Grundspalte bzw. die Änderung beeinflusst auch alle anderen Düsen. Vier Variablen werden somit auf zwei Variablen reduziert. Die Clusterung in der Datenvorverarbeitung erfolgt folgendermaßen:

| düsenbezogen | und | kumuliert |
|-------------------------------|-----|---|
| Düse 1 → Grundspalte [Düse 1] | und | Grundspalten [Düse 2 + Düse 3 + Düse 4] |
| Düse 2 → Grundspalte [Düse 2] | und | Grundspalten [Düse 1 + Düse 3 + Düse 4] |
| Düse 3 → Grundspalte [Düse 3] | und | Grundspalten [Düse 1 + Düse 2 + Düse 4] |
| Düse 4 → Grundspalte [Düse 4] | und | Grundspalten [Düse 1 + Düse 2 + Düse 3] |

Normalisierung

Die Normalisierung der Daten (vgl. Theorie dazu in Kapitel 2.7.3.2) wird mit dem *StandardScaler* der *scikit-learn* Umgebung ermöglicht und vor der Modellfindung sowie im Betrieb des Simulationsprogramms ausgeführt. Die durchgeführte Normalisierung ist datensatzabhängig und wird auf die Eingangsdaten angewandt. Wird für die Modellbildung ein neuer Datensatz verwendet, müssen die Normalisierungsparameter gespeichert werden um die Informationen zur Normalisierung dem Simulationsprogramm zur Verfügung zu stellen.

Aufteilung und Zusammenstellung der Trainings- und Testdaten

Der Datensatz für die Modellfindung wird in 80% Trainingsdaten und 20% Testdaten aufgeteilt. Die Zusammenstellung der Daten wurde zehnfach über einen Zufallsmodus variiert. Alle zehn Kombinationen wurden dem Algorithmus zugeführt und das mathematische Modell berechnet.

3.6.3.2 Auswahl vom Regressionsalgorithmus

In der *scikit-learn* Bibliothek stehen mehrere Algorithmen des maschinellen Lernens zu Verfügung [88]. Durch die ähnliche Datenbereitstellung für die verschiedenen Algorithmen ist es einfach, den Datensatz mit diversen Modellen durchrechnen zu lassen. Verwendet wurden dabei folgende Regressionsalgorithmen:

- Support Vector Machines
- Random Forests/ Extra Trees
- Künstliche Neuronale Netze.

Den Algorithmen wurden die zehn verschiedenen Variationen des Trainings- und Testdatensatzes seriell zur Berechnung zur Verfügung gestellt (siehe Kapitel 3.6.3.1). Im Anschluss wurden die Trainings- und Testdaten auf das gefundene Modell angewendet und die Güte bestimmt. Dabei wurden die nachfolgenden Bewertungen berücksichtigt:

- Scoring Testdaten
- Scoring Trainingsdaten
- Mittlerer quadratischer Fehler Testdaten
- Mittlerer quadratischer Fehler Trainingsdaten
- Mittlerer absoluter Fehler Testdaten
- Mittlerer absoluter Fehler Trainingsdaten.

Dieses Vorgehen entspricht nicht der Kreuzvalidierung (siehe Kapitel 2.7.3.2), ähnelt diesem allerdings. Während der iterativen Annäherung an das beste Vorgehen zur Modellfindung hat sich dieses Verfahren bei dem Datensatz zum Simulationsprogramm bewährt. Der Vorteil besteht darin, dass mit den vollen 80% des Trainingsdatensatzes bei der Modellerstellung gearbeitet wird.

Bei der Auswertung wurde darauf geachtet, dass das Scoring sowohl vom Testdatensatz als auch vom Trainingsdatensatz auf einem ähnlichen und hohen Niveau liegen. Damit wird sichergestellt, dass in dieser Variation von Trainings- und Testdaten alle notwendigen Informationen in beiden Datensätzen vorhanden sind und das Modell generalisieren kann. Im Anschluss wurden die Tuningparameter des Algorithmus eingestellt, um – basierend auf der zuvor ermittelten besten Zusammenstellung von Trainings- und Testdatensatz - die maximale Performance des Modells zu generieren. Tabelle 38 und Tabelle 39 im Anhang C geben einen Überblick über die wichtigsten Tuningparameter der verwendeten Modelle und deren finale Werte.

Auf diese Weise wurden alle vier Regressionsalgorithmen trainiert und die Ergebnisse miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die *Random Forest* und *Extra Tree* Modelle sehr schnell berechnet werden konnten und die Ergebnisse hinsichtlich der Scoring- und Fehlerwerte sehr gut waren. In der Nutzung dieser Modelle war allerdings ein gravierender Nachteil zu erkennen. Die Modelle können nur eine begrenzte Anzahl von Zuständen annehmen und diese sind nicht zwingend gleichverteilt. Letzteres führt zu einem Modellverhalten, welches auch über größere Parametermodulationen keine Änderungen hervorrufen würde. Dies kann bei geringen Änderungen der Eingangsparameter zu den fortwährend gleichen Ergebnissen führen. Das Modell kann keine Werte zwischen den Stufen annehmen und reagiert daher sprunghaft und nicht realistisch. Beispielhaft ist das Verhalten in Abbildung 35 dargestellt.

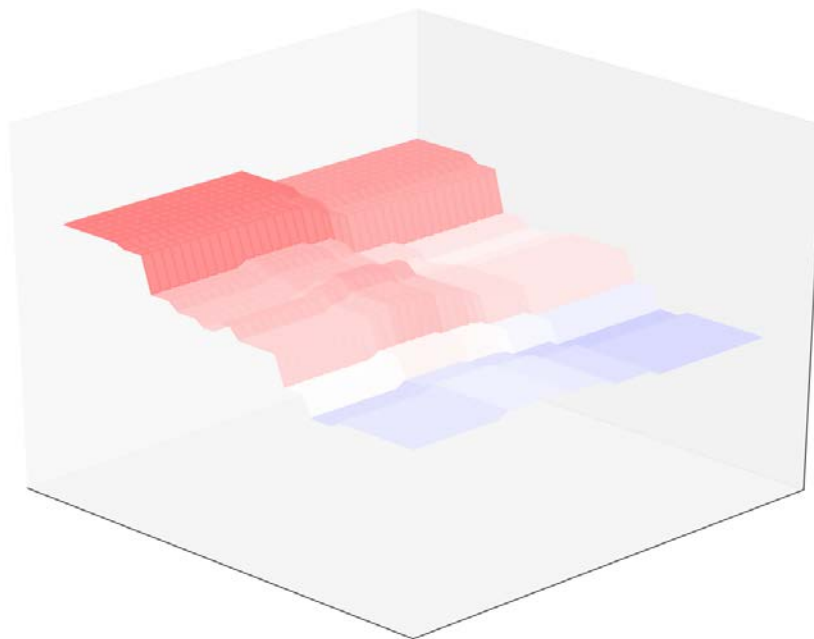


Abbildung 35: Beispielhafte Visualisierung der Ergebnisse bei Verwendung eines Random Forest Regressors mit zwei variierenden Parametern. Deutlich zu erkennen ist die Ausbildung eines Stufensystems mit mehreren Plateau-Ebenen, welche kein realistisches Anlagenverhalten widerspiegeln.

Support Vector Machines und künstliche neuronale Netze haben je nach Komplexität der Eingaben und der Wahl der Tuningparameter eine längere Rechenzeit zur Modellbildung benötigt. Dabei ist aufgefallen, dass die neuronalen Netze bis auf wenige Ausnahmen bessere Ergebnisse, d.h. bessere Scoring Werte und niedrigere Fehlerwerte aufweisen. Dies gilt für alle vier betrachteten Attribute. Aus diesem Grund wurden die künstlichen neuronalen Netze als Algorithmus zur Modellbildung ausgewählt.

3.6.3.3 Nicht quantifizierbare Prozesseinflüsse

Sowohl der Produktionsprozess als auch die Modellbildung unterliegen variierenden und unbekanntem Einflussparametern und Störgrößen, welche nicht quantitativ ermittelt werden können. Der Effekt dieser Einflüsse kann durch angepasste Modellierung des Datensatzes und der Simulationssoftware minimiert bzw. ganz ausgeschaltet werden (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Unbekannte und variierende Einflüsse auf den Blasformprozess. Vergleich dazu Tabelle 29.

| Prozesseinfluss | Beispiele | Erläuterung |
|--------------------------------------|---|--|
| Einstellung der Mechanik | Drosseln, Ventile, Düsenausrichtung | Einstellung der Mechanik nach Bedarf. Dies ist nicht quantitativ messbar. |
| Bauteilwechsel | Schneidring Trennmesser Düse Blasform | Der Austausch von Bauteilen (Verschleißteilen) führt zu einer sprunghaften Veränderung der IPC-Werte, ohne dass Prozessparameter angepasst wurden. |
| Verwendetes Granulat | Alter der Charge Intervariabilität der Chargen Granulat Typ | Jede Granulat Charge hat leicht unterschiedliche Eigenschaften und ändert ihren Wassergehalt im Laufe der Lagerung. Den veränderten Eigenschaften wird mit angepassten Prozessparametern begegnet. |
| Störgrößen | Luftdruck Luftfeuchte | Der Einfluss der Störgrößen ist unbekannt und wird im Zuge dieser Promotion untersucht. |
| Messmethode der In-Prozess Kontrolle | Schichtdickenmessung des Polyethylen-Inliners | Die Schichtdickenverteilung des Inliners besitzt eine charakteristische Ausprägung (siehe Abbildung 38). Diese wird von der Messmethode nicht sicher erfasst. Schwankungen der Ergebnisse der Schichtdickenmessung sind darüber erklärbar. |

| | | |
|------------------------------|---|--|
| Einfluss der Maschine selbst | Abkühlverhalten der Form Sensorposition Ionisierung Verschattung/ Sonneneinstrahlung | Unterschiedlicher Einbau von Sensoren. Einfluss des Raumes auf die Maschine. Unterschiede in der Werkstückfertigung (Blasform). |
| Grundspalten-einstellungen | Einstellung der Grundspalten 1 - 4 | Die Grundspalteneinstellung erfolgt digital - ausgehend von einem virtuellen Nullpunkt. Dieser unbekannt Nullpunkt ist abhängig vom Einbau der Düse. Die Absolutwerte sind daher nicht vergleichbar. |

3.6.3.4 Störeinfluss der Messmethode der PE-Schichtdicke

Die IPC der Schichtdickenmessung des PE-Inliners während der laufenden Produktion erfolgt über einen Messtaster, welcher über einen Bereich der freigelegten und ausgerollten Polypropylen Schicht gezogen wird. Aus dem höchsten und niedrigsten Wert errechnet sich der Mittelwert, welcher schließlich die finale Schichtdicke ist und in der Prozessdatenbank gespeichert wird. Die Ergebnisse daraus sind nicht immer exakt reproduzierbar und der Einfluss der Messmethode auf die Datenerhebung soll daher dargestellt werden.

Exemplarisch wurden 13 Innenbehälter manuell nachvermessen (siehe Equipment in Abbildung 36). Verwendet wird ein Messtaster von Sony, welcher eine maximale Auflösung von $1\mu\text{m}$, bei einer Genauigkeit von $2\mu\text{m}$ besitzt [89]. Zur Auswertung der Schichtdicken wurden die Inliner (siehe Abbildung 37) aus den CCO-Behältern standardmäßig - wie bei der IPC-Messung - vorbereitet. Anschließend wurde die Oberfläche über ein eingezeichnetes Raster abgetastet. Die Anzahl der Messpunkte differiert leicht, da nicht jeder PE-Streifen exakt gleich groß ist.

Vorgehen zur Visualisierung der Schichtdickenverteilung:

1. Präparieren der PE-Streifen aus dem CCO Behälter
2. Punktuelle Abtastung der Oberfläche (ca. 140 Punkte)
3. Übertrag der Daten in Excel Tabelle
4. Einlesen in Python-Script zur Visualisierung
5. Datenpunkte interpolieren (auf ca. 5800 Punkte pro Oberfläche) und glätten
6. Rechteckfläche auf Zylinder projizieren
7. Darstellung der Ergebnisse mittels 3D-Oberflächenmodell (siehe Abbildung 38)



Abbildung 36: Manuelle Vermessung der Polyethylenschichtdicke. 1 = Messgerät mit Digitalanzeige. 2 = Metallschlitten zum Einspannen der Inliner. 3 = Schlauchschere zum Freischneiden der PE-Inliner.



Abbildung 37: Planare Fläche des Polyethylen-Inliners. CCO-Bereich und Übergang zum Hals des CCO-Behälters entfernt.

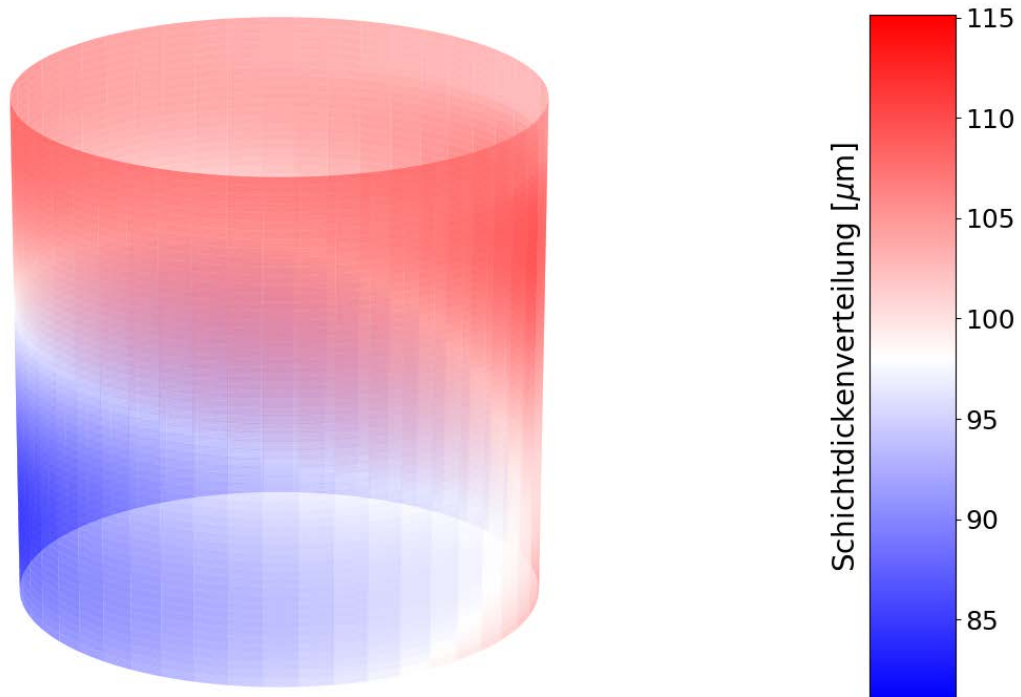


Abbildung 38: Exemplarische Darstellung der Ausprägung der PE-Schichtdicke vom CCO-Behälter. Schnittkante unten: Richtung CCO-Bereich vom Behälter. Blaue Bereiche besitzen eine dünnere, rote Bereiche eine stärkere Schichtdicke.

Die Ergebnisse sind über alle vermessenen Polyethylen-Inliner ähnlich. Schwankungen gibt es in den absoluten Werten der Schichtdicke aber nicht in deren typischer Verteilung. Prozessbedingt kommt es zu einer charakteristischen Ausprägung von Bereichen mit dünnen und dicken Schichtdicken.

Die Darstellungen ergeben, dass bei einer linear abgetasteten Messstrecke auf dem ausgerollten Inliner nicht zwingend die größten oder kleinsten Werte der Schichtdicke erfasst werden. Dies wiederum führt dazu, dass CCO-Behälter mit gleichen absoluten Schichtdicken nach der Messung unterschiedliche Ergebnisse aufweisen. Dieser Fehler wird schließlich auch in den Datensatz zur Modellbildung getragen (siehe Diskussion und Auswertung in Kapitel 4.3.2.3). Die ermittelten Daten dienen der Quantifizierung des Fehlereinflusses der genutzten Messmethode.

3.6.3.5 Modelldesign

In der ersten Iteration der Modellbildung wurden die Absolutwerte der Temperaturen, Massedrucke und Umdrehungsgeschwindigkeiten der Extruder, sowie die Heizzonen zur Berechnung der vier Ziel-Attribute genutzt. Dies führte – mit Ausnahme der Irgafos-Werte im PE-Inliner - zu sehr schlechten Scoring- und hohen Fehlerwerten. Auch verhielten sich die Modelle nicht realistisch. Aus den Erkenntnissen der ersten Modellbildung konnten Rückschlüsse auf die Störgrößen ermittelt werden (siehe Tabelle 28). Zudem konnten die Parameter Massedruck von Extruder 1 und 2 aus der Betrachtung entfernt werden, da sie aus anderen Parametern resultieren (siehe Tabelle 9). Dennoch werden die Werte der Massedrucke durch eigene neuronale Netze angenähert, um während der Bedienung des Simulationsprogramms das Verhalten der Massedrucke bei variierten Prozesseinstellungen aufzuzeigen. Dies ist sinnvoll, da die Massedrucke als Hilfsgrößen bei der Steuerung der Blasmaschinen genutzt werden.

Ein weiteres Problem stellte das Auswendiglernen und die geringe Generalisationsfähigkeit der erstellten Modelle dar. Die in Kapitel 3.6.3.3 aufgeführten Prozesseinflüsse fassen die Probleme bei der Verwendung von Absolutdaten zusammen. Die Modellperformance kann unter den gegebenen Bedingungen und Werten nicht signifikant besser sein. Ein selbstentwickelter Ansatz um diese Probleme zu umgehen wird im Folgenden erläutert.

Betrachtung der Differenzen an den IPC-Attributen

In den weiteren Iterationen der Modellbildung wurden für die IPC-Berechnung schließlich nur noch die Änderungen zwischen zwei bekannten Zuständen betrachtet. Dafür wurden im zugrunde liegenden Datensatz, wie in Kapitel 3.6.3.1 beschrieben, die Differenzen der Eingangsparameter und der IPC-Werte des Ausgangs zwischen zwei Zuständen ermittelt. Das erstellte neuronale Netz berechnet daher nur noch die Änderung sämtlicher Attribute. Der neue Absolutwert der IPC ergibt sich dann aus der vorherigen IPC und der errechneten Änderung (siehe Formel 3-2).

Berechnung des neuen
absoluten IPC-Wertes

$$IPC_{neu} = IPC_{alt} + \Delta IPC$$

[Formel 3-2]

Dieser Ansatz adressiert direkt die Probleme aus Tabelle 28 und umgeht diese. Tabelle 29 zeigt den konkreten Vorteil der Methode, basierend auf den unbekanntem Prozesseinflüssen von Tabelle 28. Die Berechnung des Irgafos-Gehalts im PE-Inliner erfolgt weiterhin über Absolutwerte und ist von dem beschriebenen Ansatz nicht betroffen.

Tabelle 29: Vorteile der Differenzbetrachtung bei der Modellbildung.

| Unbekannter Prozesseinfluss | Effekt der Differenzbetrachtung |
|---|---|
| Einstellung der Mechanik (Drosseln, Ventile, Düsenausrichtung) | Einstellungen bleiben unbekannt aber auch unverändert. Die Integration der letzten IPC gibt Ausgangspunkt für Veränderungen vor. |
| Bauteilwechsel (Schneidring, Trennmesser, Düse, Blasform) | Bauteilwechsel werden nicht erkannt und können im Simulationsprogramm nicht beachtet werden, schlagen sich aber in veränderten IPC-Werten nieder. Da die Absolutwerte der IPC mitbetrachtet werden, ist ein Einfluss auf den Simulationsprozess nicht vorhanden. |
| Verwendetes Granulat (Alter der Charge, Intervariabilität der Chargen, Granulat Typ) | Grundspalten, Drehzahlen und Temperaturen der Maschine werden je nach Verhalten der Granulat Schmelze eingestellt und verschieben den Absolutwert der Eingangsparameter. Durch die integrierte IPC und die Differenzbetrachtung hat dies keinen Einfluss auf das Simulationsergebnis. |
| Störgrößen (Luftdruck, Luftfeuchte) | (starke) Änderungen der Störgrößen bewirken einen höheren Ausschuss an den Blasmuschinen. Sie profitieren aber nicht direkt von der Differenzbetrachtung. |
| Messmethode der In-Prozess Kontrolle Schichtdickenmessung des PE-Inliners | Kein Einfluss der Differenzbetrachtung auf das Problem. |
| Einfluss der Maschine selbst (Abkühlverhalten der Form, Sensorposition, Ionisierung, Verschattung/ Sonneneinstrahlung) | Der Einfluss der Maschine auf die IPC-Werte bleibt unbekannt und unterliegt einem Drift über längere Zeit. Während der Differenzbildung im Datensatz zur Modellfindung werden nur unmittelbar aufeinander folgende Zustände betrachtet und die unbekanntene Effekte somit minimiert. Im Simulationsprogramm wird vom bekannten Systemzustand ausgegangen. |
| Grundspalteneinstellungen | Die unbekanntene „Offset“-Werte der Grundspalten werden irrelevant, da nur die Änderungen betrachtet werden. Durch die Differenzbetrachtung wird der Parameter erst auswertbar. |

3.6.3.6 Modellperformance

IPC – Schichtdicke PE-Inliner

Das neuronale Netz zur näherungsweise Berechnung der PE-Schichtdicke des CCO-Behälters arbeitet mit den Einflussgrößen:

- Massetemperatur Extruder 1
- Massetemperatur Extruder 2
- IPC Schichtdicke
- Drehzahl Extruder 1
- Drehzahl Extruder 2
- Grundspalte (düsenbezogen)
- Restliche Grundspalten (kumuliert)

Die PE-Schichtdicke beschreibt die mittlere Dicke des Polyethylen Inliners des CCO-Behälters. Luftfeuchte und Luftdruck wurden nicht betrachtet, da diese eine erhebliche Verschlechterung der Güte des neuronalen Netzes nach sich zogen. Die Heizzonen in den Extrudern (E1.1 bis E2.6) und dem Verteiler (K1.1 bis K1.14) werden nicht betrachtet. Sie haben während der Trainingsphasen keinen Einfluss auf die Ausprägung der Schichtdicke vom Inliner gezeigt. Auf eine Integration der Heizzonen in das neuronale Netz wurde daher aus Qualitäts- und Performancegründen verzichtet. Tabelle 30 gibt die Eigenschaften des finalen neuronalen Netzes zur Bestimmung der PE-Schichtdicke wieder.

Tabelle 30: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung der PE-Schichtdicke des CCO-Behälters.

| | Testdatensatz | Trainingsdatensatz |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Anzahl diskreter Zustände | 127 | 505 |
| Scoring | 0,61 | 0,58 |
| Mittlere quadratische Abweichung | 43,4 μm^2 | 48,8 μm^2 |
| Mittlerer absoluter Fehler | 4,9 μm | 5,4 μm |

IPC – Kragenhöhe

Das neuronale Netz für die Berechnung der Kragenhöhe des CCO-Behälters arbeitet mit den Einflussgrößen:

- Massetemperatur Extruder 2
- Grundspalte (düsenbezogen)
- Heizzone K1.3
- Heizzone K1.4
- Heizzone K1.5
- Heizzone K1.6
- Drehzahl Extruder 2
- Restliche Grundspalten (kumuliert)
- Heizzone K1.7
- Heizzone K1.8
- Heizzone K1.9
- Heizzone K1.10
- Luftfeuchte
- IPC Kragenhöhe
- Heizzone K1.11
- Heizzone K1.12
- Heizzone K1.13
- Heizzone K1.14

Die Ausprägung der Kragenhöhe wird durch den PP-Massenstrom und das Werkzeug bestimmt. Da Massestrom PE \ll Massestrom PP, gilt die Schichtdicke PE und damit auch die verbundenen Parameter der Massetemperatur und Drehzahl von Extruder 1 als vernachlässigbar. Die Heizzonen K1.3 bis einschließlich K1.14 werden düsenbezogen geclustert (siehe Kapitel 3.6.3.1). Die Temperaturzonen beider Extruder (E1.1 – E2.6) haben während der Trainingsphasen keinen Einfluss auf die Ausprägung der Kragenhöhe gezeigt, weshalb sie nicht in das neuronale Netz integriert wurden. Die Scoring-Werte sind relativ niedrig (siehe Erklärung und Diskussion in Kapitel 4.3.2.4). Tabelle 31 gibt die Eigenschaften des finalen neuronalen Netzes zur Bestimmung der PE-Schichtdicke wieder.

Tabelle 31: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung der Kragenhöhe des CCO-Behälters.

| | Testdatensatz | Trainingsdatensatz |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Anzahl diskreter Zustände | 92 | 364 |
| Scoring | 0,28 | 0,27 |
| Mittlerer quadratischer Fehler | 0,00042 mm^2 | 0,00052 mm^2 |
| Mittlerer absoluter Fehler | 0,016 mm | 0,016 mm |

IPC – Gewicht

Das neuronale Netz arbeitet für die Berechnung des Gewichts vom CCO-Behälter mit den Einflussgrößen:

- Masstemperatur Extruder 2
- Grundspalte (düsenbezogen)
- Heizzone K1.3
- Heizzone K1.4
- Heizzone K1.5
- Heizzone K1.6
- Drehzahl Extruder 2
- Restliche Grundspalten (kumuliert)
- Heizzone K1.7
- Heizzone K1.8
- Heizzone K1.9
- Heizzone K1.10
- IPC Gewicht
- Heizzone K1.11
- Heizzone K1.12
- Heizzone K1.13
- Heizzone K1.14

Das Behältergewicht beschreibt indirekt die Ausprägung der PP-Schichtdicke. Da Schichtdicke PE \ll Schichtdicke PP, gilt, analog zur Kragenhöhe, die Schichtdicke PE und deren Parameter als vernachlässigbar. Die Heizzonen K1.3 bis einschließlich K1.14 werden düsenbezogen geclustert (siehe Kapitel 3.6.3.1). Die Temperaturzonen der Heizzonen der Extruder (E1.1 – E2.6) haben während der Trainingsphasen keinen Einfluss auf die Ausprägung der Kragenhöhe gezeigt. Auf eine Integration der Heizzonen in das neuronale Netz wurde daher aus Qualitäts- und Performancegründen verzichtet. Tabelle 32 gibt die Eigenschaften des finalen neuronalen Netzes zur Bestimmung der PE-Schichtdicke wieder.

Tabelle 32: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Gewichts vom CCO-Behälter.

| | Testdatensatz | Trainingsdatensatz |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| Anzahl diskreter Zustände | 98 | 390 |
| Scoring | 0,78 | 0,75 |
| Mittlerer quadratischer Fehler | 0,00010 g ² | 0,00025 g ² |
| Mittlerer absoluter Fehler | 0,008 g | 0,009 g |

Irgafos im PE-Inliner

Das neuronale Netz für Irgafos im PE Inliner arbeitet mit den Einflussgrößen:

- Masstemperatur Extruder 1
- Masstemperatur Extruder 2
- Heizzone K1.1
- Heizzone K1.2
- Heizzone K1.3
- Heizzone K1.4
- Heizzone K1.5
- Drehzahl Extruder 1
- Drehzahl Extruder 2
- Heizzone K1.6
- Heizzone K1.7
- Heizzone K1.8
- Heizzone K1.9
- Heizzone K1.10
- IPC Schichtdicke
- Heizzone K1.11
- Heizzone K1.12
- Heizzone K1.13
- Heizzone K1.14

Zur Annäherung des Zusammenhangs werden die Heizzonen K1.1 bis einschließlich K1.10 geclustert – dies entspricht dem Verteiler. Ebenso Heizzonen K1.11 bis einschließlich K1.14 – dies entspricht den Temperaturen an den Düsen. Die errechneten Irgafos-Werte beziehen sich auf die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung und sind daher als Annäherung an den realen Irgafos-Gehalt im PE zu verstehen. Der gemessene Gehalt an Irgafos ist abhängig von

der Temperatur und der Schichtdicke des PE-Inliners. Da dieser bei der Variation der Drehzahlen und der Extrudermassetemperaturen mit moduliert wird, muss der Irgafos-Wert zweistufig berechnet werden. Im Falle der Modellfindung wird dafür die zum Irgafos-Wert zugehörige IPC der Schichtdicke (Mittelwert der acht Nester) genutzt. Auf Grund der Tatsache, dass es keine Irgafos-Daten gibt, welche einem konkreten Prozesszeitpunkt zugeordnet werden können, muss mit Absolutdaten gearbeitet werden. Zu beachten ist die geringe Anzahl an diskreten Zuständen (siehe Tabelle 33), was eine Validierung der Ergebnisse erschwert (siehe Kapitel 4.3.2.6).

Tabelle 33: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Irgafos-Anteils in der PE-Schicht des CCO-Behälters.

| | Testdatensatz | Trainingsdatensatz |
|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Anzahl diskreter Zustände | 7 | 24 |
| Scoring | 0,95 | 0,84 |
| Mittlerer quadratischer Fehler | 0,58 ($\mu\text{g/g}$) ² | 6,59 ($\mu\text{g/g}$) ² |
| Mittlerer absoluter Fehler | 0,79 $\mu\text{g/g}$ | 1,58 $\mu\text{g/g}$ |

Massedruck – Extruder 1 (Polyethylen)

Das neuronale Netz arbeitet für die Berechnung des Massedrucks im Extruder 1 (PE) mit den Einflussgrößen:

- Massetemperatur Extruder 1
- Heizzone K1.1
- Heizzone K1.2
- Heizzone K1.3
- Heizzone K1.4
- Drehzahl Extruder 1
- Heizzone K1.5
- Heizzone K1.6
- Heizzone K1.7
- Heizzone K1.8
- Grundspalten (kumuliert)
- Heizzone K1.9
- Heizzone K1.10

Der Massedruck im Extruder 1 bestimmt maßgeblich die Ausprägung der Schichtdicke vom Polyethylen Inliner im CCO-Behälter. Der Massedruck dient der Überwachung des Prozesses und kann über Hilfsgrößen eingestellt werden. Diese sind Bestandteil des ermittelten neuronalen Netzes. Die Heizzonen K1.1 bis einschließlich K1.10 werden geclustert (siehe Kapitel 3.6.3.1). Die Temperaturzonen der Heizzonen der Extruder (E1.1 – E2.6) haben während der Trainingsphasen keinen Einfluss auf den Massedruck gezeigt. Auf eine Integration der Heizzonen in das neuronale Netz wurde daher aus Qualitäts- und Performancegründen verzichtet. Tabelle 34 gibt die Eigenschaften des finalen neuronalen Netzes zur Bestimmung des Massedrucks im Extruder 1 wieder.

Tabelle 34: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Massedrucks im Extruder 1.

| | Testdatensatz | Trainingsdatensatz |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|
| Anzahl diskreter Zustände | 14 | 56 |
| Scoring | 0,96 | 0,91 |
| Mittlerer quadratischer Fehler | 17,98 bar ² | 19,46 bar ² |
| Mittlerer absoluter Fehler | 3,04 bar | 3,29 bar |

Massedruck – Extruder 2 (Polypropylen)

Das neuronale Netz für die Berechnung des Massedrucks im Extruder 2 (PE) arbeitet mit den Einflussgrößen:

- Masstemperatur Extruder 2
- Drehzahl Extruder 2
- Grundspalten (kumuliert)
- Heizzone K1.1
- Heizzone K1.5
- Heizzone K1.9
- Heizzone K1.2
- Heizzone K1.6
- Heizzone K1.10
- Heizzone K1.3
- Heizzone K1.7
- Heizzone K1.4
- Heizzone K1.8

Der Massedruck im Extruder 2 bestimmt maßgeblich das Verhalten der Polypropylen Schmelze und damit die Ausformung des CCO-Behälters. Der Massedruck dient der Überwachung des Prozesses und kann über Hilfsgrößen eingestellt werden. Diese sind Bestandteil des ermittelten neuronalen Netzes. Die Heizzonen K1.1 bis einschließlich K1.10 werden geclustert (siehe Kapitel 3.6.3.1). Die Temperaturzonen der Heizzonen der Extruder (E1.1 – E2.6) haben während der Trainingsphasen keinen Einfluss auf den Massedruck gezeigt. Auf eine Integration der Heizzonen in das neuronale Netz wurde daher aus Qualitäts- und Performancegründen verzichtet. Tabelle 35 gibt die Eigenschaften des finalen neuronalen Netzes zur Bestimmung des Massedrucks im Extruder 2 wieder.

Tabelle 35: Performance des neuronalen Netzes zur Schätzung des Massedrucks im Extruder 2.

| | Testdatensatz | Trainingsdatensatz |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Anzahl diskreter Zustände | 14 | 56 |
| Scoring | 0,90 | 0,91 |
| Mittlerer quadratischer Fehler | 5,29 bar ² | 19,41 bar ² |
| Mittlerer absoluter Fehler | 1,45 bar | 2,84 bar |

3.6.4 Datenbereitstellung im Simulationsprogramm

3.6.4.1 Datenbanken

Wie in Kapitel 3.6.1 und 3.6.3 beschrieben, benötigt das Simulationsprogramm für die realistische Berechnung einen bekannten Systemzustand. Dafür ist die Anbindung an diverse interne und externe Datenbanken notwendig. Die Schnittstellen dazu wurden im Rahmen der Programmierung der Simulationssoftware entwickelt. Dies geschah in Absprache mit den jeweiligen Systembetreuern bei Boehringer Ingelheim. Die entsprechenden Leserechte zu den Datenbanken sind über einen Gruppen-Account im Simulationsprogramm hinterlegt.

3.6.4.2 Manuelle Eingaben

Manuelle Eingaben beschränken sich im Simulationsprogramm auf wenige Möglichkeiten. Dazu zählen die Angaben von Datum und Uhrzeit, welche mit Unterstützung eines Kalenders gewählt werden können. Darüber hinaus sind ausschließlich die Prozess- und Umweltvariablen editierbar. Abbildung 39 zeigt den Datenfluss zur Berechnung der drei IPC-Attribute. Zur Berechnung des Irgafos Gehalts werden, wie in Kapitel 3.6.3.5 beschrieben, Absolutwerte und die zugehörige IPC der Schichtdicke genutzt.

Auf eine komplett manuelle Dateneingabe, inklusive IPC-Daten, unter Umgehung aller Datenbanken wird verzichtet. In diesem Fall wäre eine Verifizierung der Ergebnisse nicht möglich. Inputfelder sind bezüglich ihrer Eingabe beschränkt, bspw. erlauben die Eingabefelder der Absolutwerte nur Ziffern und keine Buchstaben, Punkte oder Sonderzeichen. Die Bedienung des Programms wird auf diese Art und Weise erleichtert und potentielle Probleme durch Falscheingaben verhindert.

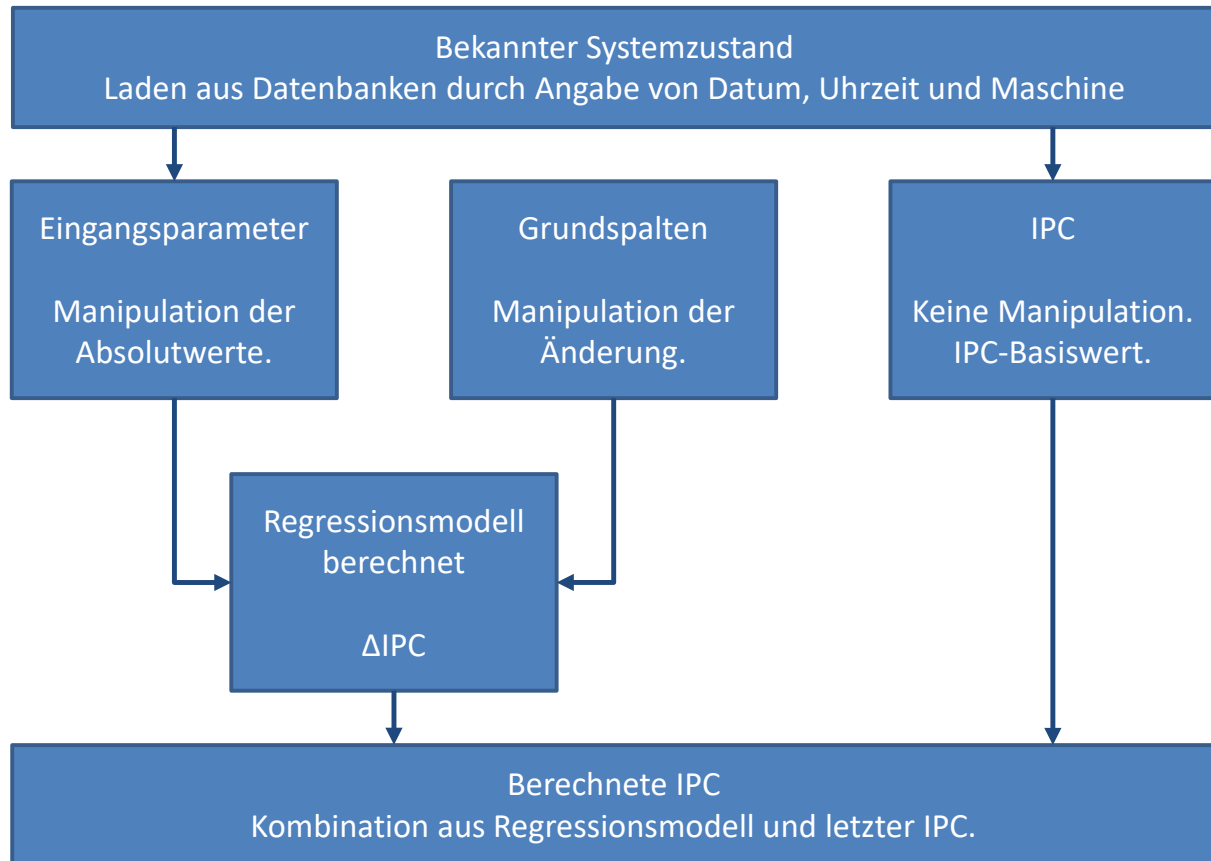


Abbildung 39: Datenfluss im Simulationsprogramm zur Berechnung der drei IPC-Attribute.

3.6.5 Simulationsprogramm

3.6.5.1 Datenvorverarbeitung und Simulation

Die Daten im Simulationsprogramm müssen, analog zur Ermittlung des Datensatzes (siehe Kapitel 3.6.3.1), eine Vorverarbeitung durchlaufen, bevor sie dem Regressionsalgorithmus zur Verfügung gestellt werden können. Dazu gehören:

- Modellspezifische Vorverarbeitung (Bildung der Differenzen)
- Clustern von Variablen
- Normalisierung

Nach der Vorverarbeitung werden die Daten dem Regressionsalgorithmus zugeführt. Dieser berechnet auf Grundlage der Daten und mittels zugehöriger IPC die vier (Qualitäts-)Attribute. Werden keine Daten verändert (alle Differenzen sind Null), werden die drei original IPC-Werte (ohne Verwendung des neuronalen Netzes) aus der Datenbank visualisiert. Einzig der Irgafos-

Wert wird auf Basis der Absolutwerte und des original IPC-Wertes der PE-Schichtdicke berechnet. Im Weiteren können nun alle Eingangsparameter verändert werden. Der Bereich bei den Absolutwerten ist dabei nicht beschränkt. Einzig die Grundspalten können im Bereich von maximal $\pm 2\text{mm}$ variiert werden. Diese Einschränkung beruht auf der maximalen sinnvollen Auslenkung der Grundspalteneinstellung.

3.6.5.2 Visualisierung

Das Simulationsprogramm „Argus“ besitzt eine selbsterklärende Benutzeroberfläche und dient der Dateneingabe und Visualisierung.

Nach Angabe von Datum und Uhrzeit, sowie gewählter Blasmaaschine, wird eine stilisierte Abbildung der Blasmaaschine mit zugehörigen Prozessparametern eingeblendet (siehe Abbildung 40). Da jeder Systemzustand mit einer IPC verknüpft ist muss der geladene Systemzustand chronologisch zur IPC passen. Aus diesem Grund wird nach Angabe von Datum und Uhrzeit automatisch nach der zeitlich nächstgelegenen IPC gesucht. Die Zeit der gefundenen IPC wird dann als Zeitpunkt für den Parametersatz der Einstellungen verwendet. Die Uhrzeit wird links in der Benutzeroberfläche dargestellt. Parallel dazu werden die Angaben zur Auftragsnummer und zu den Umgebungsvariablen eingeblendet. Dies dient der Kontrolle der Daten auf Plausibilität.

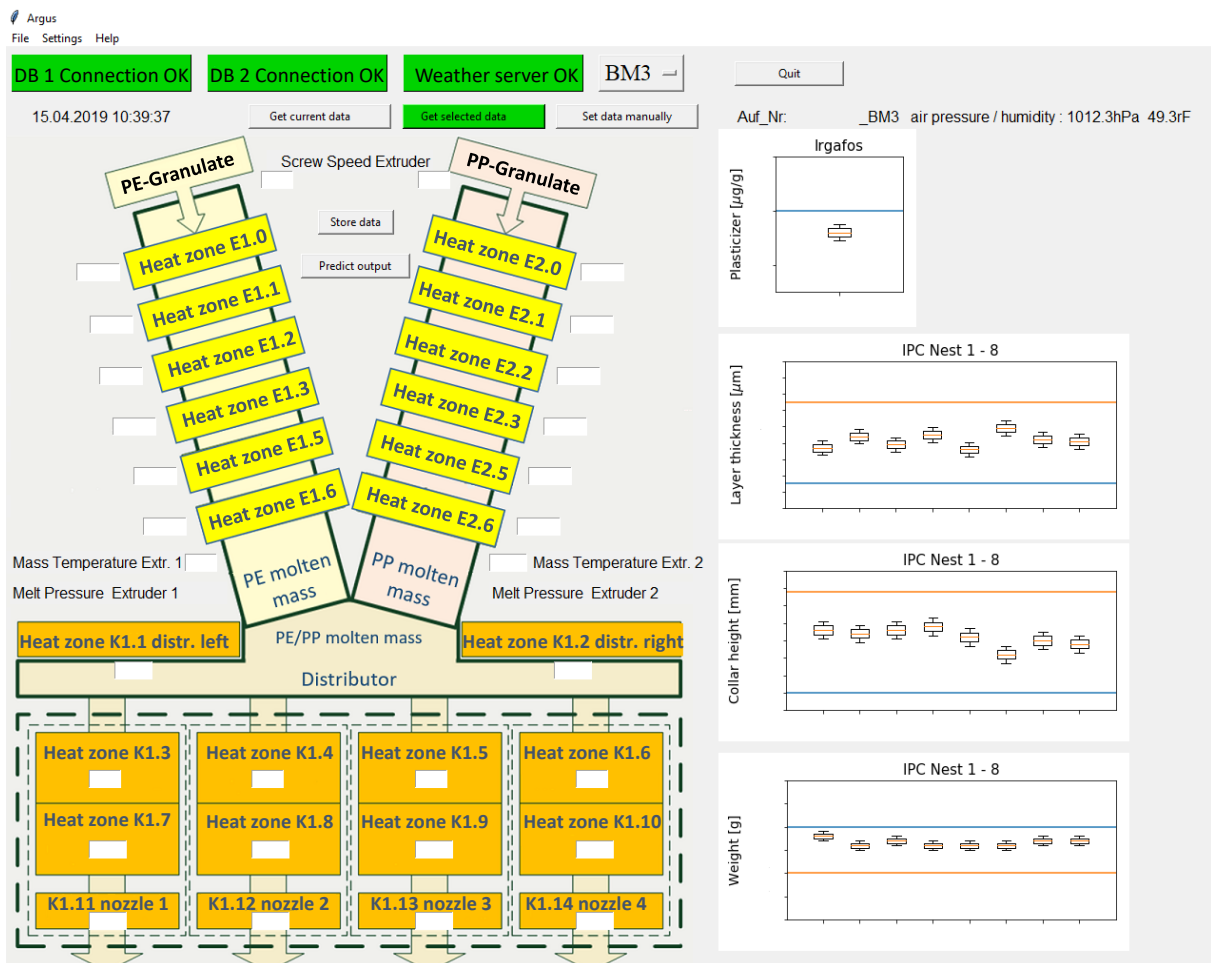


Abbildung 40: Hauptseite der Softwareoberfläche Argus. Alle Absolutwerte von Prozesseinstellungen und IPC-Werten wurden in dieser Darstellung entfernt. Ebenso die Bezeichnungen der verwendeten Datenbanken. Die Beschriftung „IPC Nest 1 - 8“ zeigt an, dass es sich hierbei um IPC-Daten handelt und nicht um berechnete Daten mittels neuronalem Netz.

Im Anschluss können die vier (Qualitäts-)Attribute mittels Boxplot dargestellt werden. Alle Input-Variablen können nun in der Softwareoberfläche editiert und die Ergebnisse visualisiert werden. Zeitgleich werden nach Änderung der Eingangsparameter die Massedrucke von Extruder 1 und 2 mittels neuronalem Netz berechnet und im Programm angezeigt.

Box Plots

Die Ergebnisse der vier (Qualitäts-)Attribute werden als Boxplot-Variation dargestellt. Der Unsicherheitsbereich spiegelt die absoluten Fehlerwerte der neuronalen Netze in Kapitel 3.6.3.6 wieder. Der Boxplot ist daher immer symmetrisch, denn bei Einzelwerten ist keine Angabe der oberen und unteren Quartile oder vom Median möglich.

Alle Abbildungen besitzen Markierungen zu den zulässigen Grenzwerten (orange und blaue Linien). Bei Irgafos gibt es nur einen Maximalwert als Grenze.

Weitere Einstellungen

In weiteren Fenstern des Programms erfolgt die Einstellung der Grundspalten und der Umgebungsvariablen (siehe Abbildung 41 und Abbildung 42). In den finalen neuronalen Netzen wird kein absoluter Luftdruck zur Berechnung der vier Attribute genutzt. Die Anzeigen dienen ausschließlich der Information. Werte der Luftfeuchte können an der Stelle editiert und von automatisch auf manuelle Eingaben umgestellt werden.

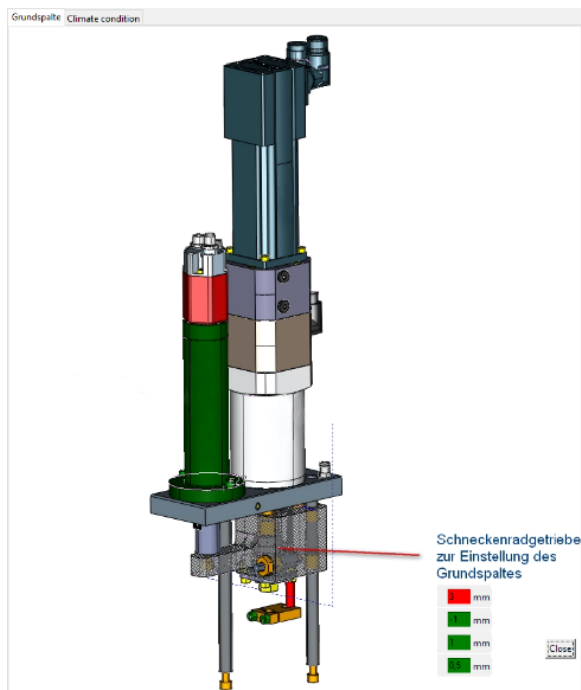


Abbildung 41: Einstellung der Grundspalten für die Düsen 1 - 4. Grün = Eingabe korrekt; Wert akzeptiert. Rot = Eingabe besitzt falsches Format oder ist außerhalb der Range; Wert nicht akzeptiert.



Abbildung 42: Optionale Eingabemöglichkeit von absolutem Luftdruck und relativer Luftfeuchte in Absolutwerten. Umstellung von automatisch zu manuell möglich.

4 Auswertung und Diskussion

4.1 Aufgabenstellung Teil A – FMEA Konzept

4.1.1 Ergebnis

Ein Ziel der Promotion war die Entwicklung eines allgemeingültigen Vorgehens bei der Erstellung von anforderungskonformen FMEAs. Dieses Vorgehen konnte entwickelt und final bei Boehringer Ingelheim etabliert werden.

Neuerstellungen von Risikodokumenten wurden vollständig in der IQ-Software von APIS verfasst. Damit einhergehend wurden mehrere, zuvor in Risk Assessments betrachtete Equipments, in eine FMEA Betrachtung überführt. Der Grad der Heterogenität innerhalb der FMEA Landschaft des Respirationen bei Boehringer Ingelheim konnte somit bereits verringert werden. Weiterhin ist es einfach möglich, die neuen Dokumente in die Software zum Wissensmanagement zu überführen (siehe Aufgabenstellung Teil B). Dies stellt sie einem großen Leserkreis zur Verfügung und ermöglichte die Konsistenzprüfung (siehe Kapitel 3.5.9) über alle vorhandenen FMEAs und Risk Assessments.

Die Entwicklung des Katalogs mit den generischen Risikopunkten der Qualifizierung erfolgte anhand der Vorbetrachtungen im Risk Assessment und den Gedanken während der Erstellung der einzelnen FMEAs. Dieser Katalog entwickelte sich im Zuge der Anwendung des Selbigen weiter und hat nach diversen Iterationsschritten ein finales Stadium erreicht. Durch die Möglichkeit die generischen Risikopunkte in die APIS Software hineinzuladen, ist dieser Katalog (Maschinen-)individuell erweiterbar.

Darüber hinaus konnte die Verknüpfung zur URS des Equipments bei der Betrachtung der Qualifizierungspunkte erhalten bleiben. Diese Information ist in der FMEA im ersten Maßnahmenstand des Risikopunkts aufgeführt. Die weiterführende Verknüpfung zu den Prüfpunkten aus IQ, OQ und PQ steht wiederum im Feld der Entdeckungsmaßnahmen. Somit bleibt die Rückverfolgbarkeit zwischen URS ↔ FMEA ↔ Qualifizierung vollständig erhalten.

Das Kernteam bei einem FMEA Meeting wird möglichst klein gehalten und Termine von kurzer Dauer (< 3h) aber regelmäßiger Frequenz haben sich als praktikabel erwiesen. Sie erhöhen die Motivation der Teilnehmer und ermöglichen den Kollegen gleichzeitig, für aktuelle Produktionsthemen ansprechbar zu sein.

Über die Erstellung der FMEAs im Rahmen der Promotion konnten die Probleme, welche in der Gap-Analyse (siehe Kapitel 3.3) identifiziert wurden, adressiert und teilweise behoben werden. Tabelle 36 fasst die gefundenen Lösungsansätze zusammen.

Tabelle 36: Gegenüberstellung von Problem (siehe Kapitel 3.3) und Lösungsansatz.

| | Identifizierte Probleme der Gap-Analyse | Lösungsansatz |
|-----|---|---|
| [1] | Fehlerarten und -folgen der Risk Assessments sind keine CQAs und sind nicht nachvollziehbar oder einheitlich formuliert | Umstellung der Risikodokumentation der Qualifizierung auf FMEA. (C)QAs und Fehlerarten orientieren sich an Produkt-FMEA und sind einheitlich entwickelt worden. |

| | | |
|-----|--|---|
| [2] | Risk Assessments sind nicht als Know-how Träger nutzbar | FMEAs, welche Risk Assessments ablösen, besitzen Hintergrundinformationen und CAPA-Nummern bedeutender Abweichungen während der Produktion. Zudem ist durch den Aufbau des Formblattes die zeitliche Abfolge der Maßnahmen und deren Umsetzung ersichtlich. |
| [3] | Risk Assessments spiegeln die Historie nicht wieder | Siehe Punkt [2] |
| [4] | Teilweise fehlende Risikodokumentation bzgl. der Prozessbetrachtung | Die fehlenden Risikobetrachtungen wurden größtenteils erstellt. Siehe Tabelle 19 und Kapitel 3.4.3. Alle FMEAs sind, wenn sinnvoll, mit der kombinierten Prozess- und Equipmentbetrachtung versehen. |
| [5] | Verknüpfung von Equipment und Prozess in der Risikodokumentation nicht gegeben | Siehe Punkt [4] |
| [6] | Inhaltliche Überschneidung der Produkt-FMEAs zu parallel existierenden FMEAs | Dieser Punkt konnte innerhalb der FMEA Landschaft nicht final gelöst werden und findet sich nun auch in der neu erstellten Produkt-FMEA für den Standort Spanien – dort allerdings in geringerem Ausmaß. |
| [7] | Zunehmender Umfang der Produkt-FMEAs | Der Umfang konnte nicht reduziert werden. Dennoch bietet das FMEA-Suchprogramm eine elegante Lösung, in den Dokumenten vergleichend zu suchen. |
| [8] | Abweichende Form, Detailtiefe und Umfang der restlichen FMEAs | Alle neu erstellten FMEAs besitzen den gleichen Aufbau, die gleiche Darstellung, verwendete Software und orientieren sich an den gleichen CQAs. Die Detailtiefe ist durch den generischen Aufbau der Equipmentsicht absolut vergleichbar. Die Nutzung des Boehringer Ingelheim internen Fehlerkatalogs als Vorlage für die Fehlerarten führt zu einer weiteren Vereinheitlichung. |
| [9] | Hoher Pflegeaufwand bestehender FMEAs | Durch die reduzierte Heterogenität innerhalb der FMEA Landschaft kann auch der Pflegeaufwand reduziert werden. Die verwendete Software macht es noch zusätzlich einfacher, Punkte zu editieren, da die restliche FMEA davon unberührt bleiben kann. |

| | | |
|------|--|--|
| [10] | Schnittstellenbetrachtung fehlt | Die Schnittstellenbetrachtung ist in den neuen FMEAs inkludiert. Siehe [4] |
| [11] | Kartusche als Medizinprodukt (nicht länger nur Packmittel) | Die FMEA der CCO-Behälterherstellung wurde erzeugt und komplettiert damit die Anforderungen an das Medizinprodukt (andere Anforderungen wurden unabhängig von dieser Promotion erfüllt). Durch die Möglichkeit der Prozesssimulation werden die Aussagen noch zusätzlich wissenschaftlich untermauert. |

4.1.2 Diskussion

Durch die Erarbeitung aller Punkte (ID 01 - ID 07) aus dem Anforderungskatalog wurde die Aufgabenstellung vollständig erfüllt. Mit der Generierung der FMEA der Blasmaschinen sowie diverser Risikodokumentationen innerhalb des Respiromaten konnten die Änderungen bei der FMEA Erstellung als de facto Standard etabliert werden. Auch zukünftige Risikodokumentationen müssen sich an dem Vorgehen messen. Inspektionssicherheit liegt immer im Fokus, daher ist es vorteilhaft, dass sich Risikobetrachtungen leichter verteidigen lassen. Aufbau, Darstellung und Detailtiefe sind immer ähnlich und machen es dem Inspektor oder geneigten Leser des Dokuments einfach die betrachteten Dinge zu erfassen. Daneben konnte die Bereitschaft die neue FMEA Struktur zu nutzen gesteigert werden, da sich schon während der Erstellung des Dokuments IQ, OQ und PQ Prüfpunkte ergeben und eine nachfolgende Erstellung dieser Qualifizierungsdokumente einfacher, schneller und vollständiger erfolgen kann. Durch die Integration der URS Punkte fügt sich das FMEA-Konzept nahtlos in die Qualifizierungs- und Validierungsdokumentation ein.

Dennoch ist die Prozessbetrachtung trotz vorgegebener Detailtiefe und Umfang (Schnittstellen, etc.) von der Teamleistung abhängig. Eine offene Gesprächsatmosphäre und klar definierte FMEA-Methodik unterstützen die Erstellung des Dokuments. Weiterführende Informationen und die Reduzierung der FMEA auf die relevanten Risikopunkte sind wiederum von den Erkenntnissen und der Mitarbeit der zuständigen Kollegen abhängig.

Es ist wichtig, auch Fehlerbilder und Probleme zu kommentieren, welche noch nie aufgetreten, aber theoretisch möglich sind. In der Vergangenheit wurden die neuen FMEAs verstärkt als Nachschlagewerk bei Abweichungen in der Produktion genutzt. Die Abweichungen konnten allerdings in vielen Fällen nicht in der FMEA gefunden werden, da sie erstmals auftraten. Dies zieht zum einen eine Integration der Erkenntnisse in die nächste Version der FMEA nach sich und zum anderen führt sie dazu, dass die Risikodokumentation in den Augen des Leserkreises an Wichtigkeit verliert. Verhindert wird dies durch eine sinnvolle Kommentierung der Fehlerursache in der FMEA, welche Informationen zum Fehler o.ä. beinhaltet. Bei der Erstellung der FMEA der LFC (Dichtheitsprüfung der gefüllten Reservoirs) wurde dieser Ansatz noch erweitert. Während der Erarbeitung der Korrelationsmatrix wurden alle Parameter der Maschine betrachtet und auf einen potentiellen Prozesseinfluss bewertet. Existiert dieser nicht oder wird der Parameter definitiv nicht moduliert, dann entfällt die Betrachtung dieses Parameters im FMEA Formblatt. Ist dies nicht der Fall, wird er innerhalb der FMEA bewertet. Das Gleiche gilt für die

Bauteilliste, welche Punkt für Punkt reduziert werden kann. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass kein Bauteil oder Prozessparameter vergessen wird und die Begründung auf die Einschränkung der betrachteten Bauteile erfolgt gleichfalls in der Korrelationsmatrix. Schwierigkeiten in diesem Ansatz ergeben sich, wenn der Prozess noch neu ist und Einflüsse auf den Prozess nicht ausgeschlossen werden können oder die Bauteil- und Parameterlisten viel zu groß sind. Die Einschränkung muss in dem Fall risikobasiert erfolgen.

4.1.3 Ausblick

Es wird erwartet, dass sich das neue Konzept zur anforderungskonformen FMEA Erstellung weiterhin iterativ verbessert. Zusätzlich wird die Dokumentendatenbank des FMEA-Suchprogramms weiter anwachsen und die Kombination aus einfachem Dokumentenzugriff und viel Know-how in der Dokumentation die Vorteile des neuen Konzepts stärker ausspielen können. Mittelfristig werden alle FMEA-Moderatoren innerhalb des Respiamaten diese Methode übernehmen bzw. sich an dieser messen lassen müssen. Beides führt zur weiteren Festigung der Methode und zu einer homogenen Risikodokumentenstruktur. Dies erleichtert wiederum die Pflege der Dokumente - auch von anderen Autoren.

4.2 Aufgabenstellung Teil B – FMEA Suchprogramm

4.2.1 Ergebnis

Das Ergebnis der Aufgabenstellung Teil B gliedert sich in zwei miteinander verknüpfte Resultate auf – die Software zum Durchsuchen der FMEAs und der hinterlegten Datenbank. Die Datenbank besitzt individuelle Einträge und setzt sich je nach Einsatzgebiet anders zusammen. Die Software selbst, welche als Open-Source-Software im Internet verfügbar ist⁶, unterscheidet sich nicht. Beide Teilaspekte, Datenbank und Software, sind alleinig nicht nutzbar und funktionieren erst im Zusammenspiel.

Die Software Heureka gibt dem Bediener bei Boehringer Ingelheim, bezogen auf FMEAs und Risk Assessments, ein mächtiges Werkzeug in die Hand. Ohne umfassende Kenntnisse der Risikodokumentation besitzen zu müssen, stehen dem Anwender alle hinterlegten Dokumente zur Verfügung und können auf einfachste Art und Weise durchsucht werden. Dem Bediener werden alle unabhängigen Suchergebnisse angezeigt. Diese umfassen immer eine Fehlerursache mit allen verbundenen Eintragungen hinsichtlich der Vermeidungs- und Entdeckungsmaßnahmen sowie den Fehlerarten und der Fehlerfolge. Jedes Suchergebnis steht somit für sich selbst und kann ohne den Subkontext der restlichen Einträge der Risikodokumentation verstanden werden. Nahezu beliebig viele Nutzer können das Programm auf Ihrem PC zeitgleich nutzen. Durch die zentral auf einem Server abgelegte Datenbank werden die lokalen Versionen (also auf dem jeweiligen PC) aktualisiert und stehen dem Nutzer auch ohne aktive Netzwerkverbindung zum internen Server bei Boehringer Ingelheim zur Verfügung (dann aber nicht zwingend in aktuellster Version).

⁶ Download unter: www.osf.io/search/?q=heureka&page=1

Die Software wird überwiegend für Recherchezwecke und zur Nachverfolgung von offenen Maßnahmen genutzt und kann dort ihr volles Potential ausspielen. Weiterhin wird das Programm parallel bei der Erstellung der FMEAs genutzt. Dopplungen und widersprüchliche Einträge können somit direkt vermieden werden. Darüber hinaus fördert die Suchmöglichkeit die Etablierung eines einheitlichen Vokabulars über mehrere Dokumente und Moderatoren hinweg. Beides führt zu einer erhöhten Wiederfindungsrate von Einträgen in der Datenbank. Daneben unterstützt das integrierte Wörterbuch die Fähigkeit auch unterschiedliche Schlüsselwörter eines Themas zu finden. Dies und die Aktualität der Dokumente in der Datenbank kombiniert mit der sehr kurzen Wartezeit bei Suchanfragen führt zu einer guten Akzeptanz der Software in der Firma. Suchanfragen mit verknüpften Schlüsselwörtern („AND“) oder dem gezielten Ausschluss von Wörtern („NOT“) gibt dem Benutzer eine Möglichkeit einfach nach Datenbankeinträgen zu filtern und sich iterativ den gesuchten Einträgen anzunähern. Je häufiger ein Suchwort gefunden wird, umso länger dauert die Suche. Tabelle 37 zeigt dies am Beispiel von den Suchbegriffen *Wirkstoff* und *HCL*. *HCL* besitzt im Wörterbuch den Alternativeintrag *Salzsäure* und eine verknüpfte Suche findet statt. Dabei fällt auch auf, dass jedes Suchergebnis mit *HCL* oder *Salzsäure* auch das Wort *Wirkstoff* im Eintrag besitzt. Da es deutlich weniger Einträge zu *HCL/Salzsäure* gibt, als Einträge mit dem Begriff *Wirkstoff*, geht diese Suche schneller. Dies liegt daran, dass das zweite Suchwort nur noch in der Teilmenge der zuvor bestimmten Suchergebnisse gesucht wird. Der Suchradius nimmt daher mit jeder „AND“-Verknüpfung ab. Die Kombination von Wörterbuch und verknüpften Suchanfragen ist somit in der Lage effektiv in der Datenbank zu suchen.

Tabelle 37: Beispielhafter Vergleich der Suchgeschwindigkeiten bei verschiedenen Schlüsselwortkombinationen. Suche über 35 Risikodokumente (gesamte Datenbank) hinweg.

| Suchanfrage | Anzahl gefundener Einträge | Suchdauer |
|-------------------|----------------------------|-----------|
| [LEERER EINTRAG] | 2117 | 71 s |
| Wirkstoff | 382 | 16 s |
| HCL | 30 | 2,7 s |
| Wirkstoff AND HCL | 30 | 5,4 s |
| HCL AND Wirkstoff | 30 | 2,7 s |

Unterstützt wird die Nutzerfreundlichkeit durch die Möglichkeit, die Datenbankeinträge einfach aktuell halten zu können. Denn die verwendeten Excel-Exporte aus der Apis IQ-Software besitzen immer den gleichen Aufbau und können direkt von der Software eingelesen werden. Die Daten liegen dabei als Rohdaten vor und besitzen daher keine Silbentrennung, so wie es bei PDFs der Fall wäre. Eine weitere Funktion, welche die Akzeptanz der Software unterstützt, ist die Möglichkeit die Aktualität der Dokumente zu prüfen. Mit einem Blick werden alle Dokumente über eine Farbmarkierung einem Zustand zugeordnet. In Meetings hat sich zudem die Einstellung der Schriftgröße bewährt. Je nach Bildfläche des verwendeten Projektors und Auflösung desgleichen kann es notwendig werden, die Schriftgröße anzupassen.

4.2.2 Diskussion und Ausblick

Die umgesetzte Softwarelösung konnte den Anforderungskatalog aus Kapitel 1.5.2 fast vollumfassend erfüllen. Lediglich drei Anforderungen wurden nicht vollständig umgesetzt.

ID 10 beinhaltet die Forderung Risk Assessments im PDF-Format, welche als Template von Boehringer Ingelheim zur Verfügung gestellt werden, durch die Software auslesen zu können. Bezüglich der Risk Assessments der Equipment Qualifizierung ist dies gelungen. Bei abweichenden Varianten kann dies möglicherweise nicht fehlerfrei funktionieren. Durch die Funktionalität der manuellen Dateneingabe ist es dennoch möglich die Informationen in die Datenbank zu überführen. Die notwendigen Anpassungen im Programmcode - um diese Form der Risk Assessments einzulesen - wären massiv, gegenüber dem möglichen Gewinn. Dem Autor ist nur ein einziges Risk Assessment bekannt, welches ein abweichendes Format besitzt. Durch die Bestrebungen bei Boehringer Ingelheim die Risikodokumentation zunehmend auf FMEA umzustellen, verliert diese nicht vollständig umgesetzte Forderung nochmals an Bedeutung.

ID 11 ist eine Wunschforderung, welche das Einlesen weiterer beliebig aufgebauter Risikodokumente beinhaltet. Dies konnte nicht umgesetzt werden, da sich der Aufbau der Tabelle bei anderen FMEAs unterscheidet und ein Auslesen und Zuordnen der Informationen nicht automatisiert werden kann. Eine Option wäre das Einlesen der Informationen in der IQ-Software von APIS für Excel-Dateien im Fremdformat mit manueller Spaltenzuordnung [90]. Aus diesem Grund wurde auf die Funktion in der Software Heureka bewusst verzichtet.

ID 24 konnte nicht vollständig umgesetzt werden. Hintergrund ist die Wunschforderung nach einer Funktion, welche das Suchwort im ermittelten Suchergebnis farblich hervorhebt. Dies ist eine Komfortfunktion und ermöglicht dem Nutzer schnell zu analysieren, ob das Suchergebnis der spezifischen Thematik entspricht. Statt des Suchworts wird die komplette Zeile eingefärbt (siehe Abbildung 30). Dies ermöglicht allerdings dennoch das schnelle wiederfinden des Begriffs.

Insgesamt ermöglicht die Software die gezielte Suche in der etablierten Risikodokumentation innerhalb der Focus Factory Respimat. Die Nutzeranforderungen werden erfüllt und das System beinhaltet alle aktuellen Risikodokumente. Da die Inhalte der Risikodokumentationen als Rohdaten vorliegen, gibt es keine Silbentrennung und die Wiederfindungsrate in den Dokumenten verbessert sich gegenüber der Suche in gesammelten PDF-Dateien.

Durch die einfache Erweiterbarkeit um weitere Dokumente ist das System zukunftsfähig. Dies gilt auch für die Verknüpfung zum Originaldokument, welche auf einer Verlinkung basiert. Diese Funktionalität ist auch mit anderen Archivierungssystemen für Dokumente nutzbar. Ein Kritikpunkt der Software ist ihr starker Focus auf die IQ-Software von APIS. Sobald das CAQ-System wechselt, wird die Software wahrscheinlich nicht in der Lage sein, den Aufbau der neuen FMEA zu erkennen (da zum Zeitpunkt der Promotion völlig unbekannt). Dies könnte aber neu in die Software hinein programmiert werden.

Die entstandene Datenbank besitzt alle Inhalte der Risikodokumentation in klar strukturierter Form. Dies machte es erst möglich, den Abgleich aller Fehlerfolgen und Bewertungen durchzuführen (siehe Kapitel 3.5.9). Auf der Basis wäre es möglich, weitere Analysen durchzuführen. Beispielsweise kann gezielt nach offenen Maßnahmen gesucht werden, welche nach einem bestimmten Datum fällig werden. Aktuell kann lediglich nach „Offenen Maßnahmen“ oder dem

konkreten Datum gesucht werden. Auf diese Art und Weise könnte die Suche nochmals aufgewertet werden. Weiterhin sucht der Algorithmus aktuell in jeder Spalte nach dem Schlagwort. Es wäre denkbar eine Funktion zu hinterlegen, welche es ermöglicht, in speziell ausgesuchten Spalten zu suchen. Dies steigert nicht nur nochmals die Suchgeschwindigkeit, sie ermöglicht es bereits im Vorfeld unpassende Ergebnisse auszuklammern.

Neben der manuellen Nutzung und Interpretation der Ergebnisse durch den Nutzer wäre es denkbar zukünftig automatisierte Auswertungen darüber zu generieren. Beispielsweise könnten neu zur Datenbank hinzugefügte Dokumente unmittelbar auf Konsistenz zu den vorhandenen Dokumenten geprüft werden.

Das integrierte Wörterbuch ermöglicht es elegant nach sinnverwandten Wörtern zu suchen. Diese Verknüpfung muss allerdings bekannt sein und einmalig vom Nutzer hergestellt werden. Denkbar wäre es mit Hilfe von maschinellem Lernen eine Textanalyse durchzuführen, welche es ermöglicht ohne das konkrete Schlagwort passende Ergebnisse zu finden. Dazu könnte eine Suche mittels Fuzzy-Logik etabliert werden (siehe 2.7.3.7), durch die über Ähnlichkeiten eine Verknüpfung hergestellt werden kann. Die Alternative innerhalb des maschinellen Lernens stellt die Nutzung des überwachten Lernens dar. Über einen Datensatz mit gelabelten Suchbegriffen könnten diese zukünftig robuster gefunden werden. Das Vorgehen wäre ähnlich zu der Modellbildung des Blasformprozesses. Nachteilig wäre die Suche nach neuen Stichwörtern, welche nicht im Training betrachtet wurden. Intelligenter ist der Ansatz über Computerlinguistik. Hierbei wird mittels maschinellen Lernen ein Verständnis für die Textinhalte ermittelt. Darüber lassen sich dann zum Suchwort sinnverwandte Suchergebnisse finden. Ansätze zu diesem Verfahren werden von der Hamburger Firma Lang.Tec entwickelt. Über eine semantische Texterkennung können auch Inhalte ohne das konkrete Schlagwort gefunden werden. [91]

Das Programm bietet auf Grundlage des komplett selbst entworfenen Softwarecodes die Möglichkeit zukünftig Erweiterungen anzufügen. Aber auch ohne mögliche Weiterentwicklungen der Software ist sie schon jetzt ein Werkzeug, welches alle Prozesse der Risikodokumentation unterstützt ohne bestehende Systeme und Abläufe bei Boehringer Ingelheim zu behindern. Durch ihren selbsterklärenden Aufbau und die Option, auf nahezu beliebig vielen Programmdistributionen (parallele Nutzung möglich) auf Basis einer gemeinsamen Datenbank zu betreiben, ist die Software auch interessant für andere Bereiche und Institutionen, welche mit der APIS-Software arbeiten. Die Integration anderer FMEAs ist durch die Möglichkeit der manuellen Dateneingabe kein Problem und stellt die Zukunftsfähigkeit sicher, denn auch fremde FMEA-Formate können darüber in die Datenbank transferiert werden.

4.3 Aufgabenstellung Teil C – Prozesssimulation

4.3.1 Anwendung der neuronalen Netze

Die erstellten neuronalen Netze ermöglichen es, die betrachteten Eingangsparameter in sinnvollen Grenzen zu variieren und ihre Effekte auf den Herstellprozess darzustellen. Darüber hinaus wurde es möglich mit den neuronalen Netzen ein Simulationsprogramm zu kreieren, welches es gestattet, basierend auf echten Systemzuständen, alle Eingangsfaktoren beliebig zu verändern und ihren Einfluss auf die vier Attribute gleichzeitig zu visualisieren. Die Größenordnung der absoluten Fehler liegt dabei im Bereich der Messungenauigkeit. Dies ist besonders

ausgeprägt bei der Schichtdicke vom PE-Inliner (vgl. Kapitel 4.3.2.3) und der Irgafos Konzentration im PE-Inliner (vgl. Kapitel 4.3.2.6). Die Unterkapitel von Kapitel 4.3.2 gehen auf die Ergebnisse und die Fehlerwerte sowie deren Erklärung ein.

4.3.2 Ergebnisse der Simulationen

4.3.2.1 Auswertung der Ergebnisse

Alle Eingangsparameter der neuronalen Netze wurden in sinnvollen und immer gleichen Grenzen variiert. Es wird davon ausgegangen, dass die Prozessparameter während der Routineproduktion tendenziell mittellagig eingestellt sind und die Variation der steigenden und fallenden Parameter einheitlich möglich ist. Eine Vergleichbarkeit ist somit über alle Attribute hinweg gegeben. Ebenfalls ist die Achse mit der Änderung des Merkmals (y-Achse bei 2D-Plot, z-Achse bei 3D-Plot) innerhalb eines jeden betrachteten Attributs (IPC oder Irgafos-Wert) gleich. In jeder Darstellung werden ausschließlich die abgebildeten (Eingangs-)Parameter variiert. Alle anderen sind Null (Differenz Werte) oder unverändert (Absolutwerte). Die Effekte sind somit direkt vergleichbar. Jede Variation wird in einem Linien- oder 3D-Plot dargestellt. Die Beschreibung und Interpretation erfolgen unter dem Bild im Fließtext. Jedes Attribut besitzt ein zusammenfassendes Fazit am Ende der Auflistung der Ergebnisse. Alle Darstellungen wurden in der Software Python erzeugt und nutzen ein eigens programmiertes Script zur Parametermodulation und Modellvisualisierung.

Bei der Betrachtung der Differenzen wird ein punktsymmetrisches Verhalten der Kurven als ideal angenommen, da ausschließlich die Änderung, ausgehend von einem unbekanntem Startwert, betrachtet wird. Ebenfalls sollte der Graph für eine ideale Abbildung der Realität durch den Koordinatenursprung gehen (Offset = Null), denn bei der Änderung Null ändert sich – theoretisch - auch das Ergebnis nicht. Durch mathematische Näherung während des Trainings vom neuronalen Netz und fehlerbehafteter Werte im Datensatz, kann diese Ungenauigkeit im Modell auftreten.

4.3.2.2 Auswertung der PE-Schichtdickenmessung

Die Mittelwerte der 13 vermessenen PE-Inliner (siehe Vorbetrachtung in Kapitel 3.6.3.4) wurden bestimmt und mit den Werten der zugehörigen IPC (düsenbezogen) verglichen. Zudem wurden die manuell vermessenen Behälter aus der gleichen Düse miteinander verglichen. Dabei zeigten sich zwei grundlegende Eigenschaften:

- Die Schichtdickendifferenz der manuell ermittelten Mittelwerte zwischen zwei PE-Inlinern aus der gleichen Düse aber unterschiedlicher Blasform beträgt ca. $\pm 2,5\mu\text{m}$
- Die Schichtdickendifferenz der Mittelwerte zwischen der düsenbezogenen IPC und den manuell vermessenen PE-Inlinern beträgt ca. $\pm 4,5\mu\text{m}$.

Dies lässt darauf schließen, dass eine manuelle vollflächige Messung der PE-Schichtdicke genauere Ergebnisse bringen kann. Der systemische Fehler der Messmethode von $\pm 4,5\mu\text{m}$ bei Verwendung der IPC-Werte kann nicht verhindert werden. Dies erschwert die Modellfindung bei der Schichtdicke PE-Inliner und bei der Bestimmung des Irgafos-Gehalts im Polyethylen, da der Fehler in der Schwankungsbreite immanent in dem zugrundeliegenden Datensatz vorhanden ist.

4.3.2.3 IPC – Schichtdicke PE-Inliner

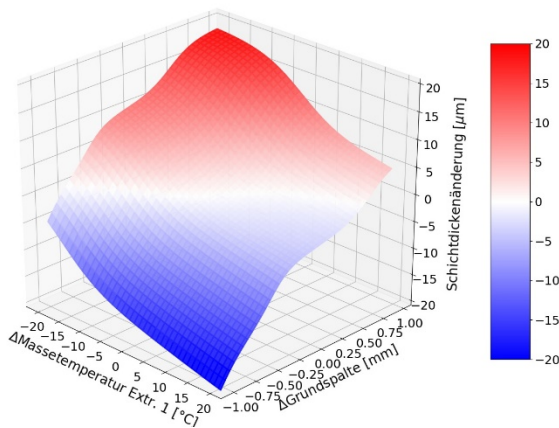


Abbildung 43: Darstellung des kombinierten Einflusses von Massetemperatur PE-Extruder und düsenbezogener Grundspalte auf die PE-Schichtdicke.

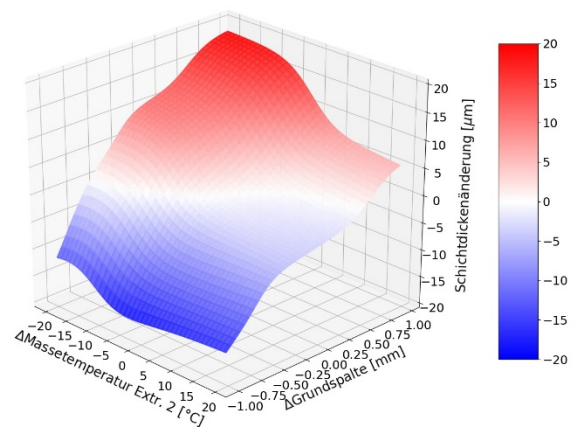


Abbildung 44: Darstellung des kombinierten Einflusses von Massetemperatur PP-Extruder und düsenbezogener Grundspalte auf die PE-Schichtdicke.

Abbildung 43 – Massetemperatur Extr. 1 und düsenbezogene Grundspalte

Die Massetemperatur im PE-Extruder und der düsenbezogene Grundspalt ermöglichen es die Schichtdicke einzustellen. Steigende Massetemperaturen führen zu sinkenden Schichtdicken und umgekehrt. Die Verringerung der düsenbezogenen Grundspalte sorgt für ein Absinken der Schichtdicke und umgekehrt.

Dieses Verhalten erscheint plausibel da die Viskosität (durch die Temperatur) und der Massestrom an der Düse (durch die Grundspalte) beeinflusst werden. Die gegenüberliegende Ausprägung der Minima und Maxima in der Darstellung lassen ebenfalls auf eine realistische Abbildung der Wirklichkeit schließen.

Abbildung 44 – Massetemperatur Extr. 2 und düsenbezogene Grundspalte

Die Massetemperatur im PP-Extruder und der düsenbezogene Grundspalt ermöglichen es – analog zu Abbildung 43 - die PE-Schichtdicke im PE-Inliner einzustellen. Dies ist realistisch da der Massestrom PP \gg Massestrom PE ist und damit ein Effekt auf die Ausprägung der PE-Schichtdicke zu erwarten ist. Ein beschleunigter Massestrom der PP-Schmelze führt zu einem Absinken der PE-Schichtdicke.

Der Graph zeigt kein ideales punktförmiges Verhalten. In diesem Modell verliert die Massetemperatur von Extruder 2 bei starken Grundspaltenabsenkungen ihren Einfluss auf den Prozess. Dies ist nicht realistisch und ein Fehler im Modellverhalten. Der Fehler begründet sich in der sehr starken Auslenkung der Grundspalte, welche in der Realität nicht so stark variiert wird und der zugrundeliegende Datensatz solche Änderungen nicht beinhaltet.

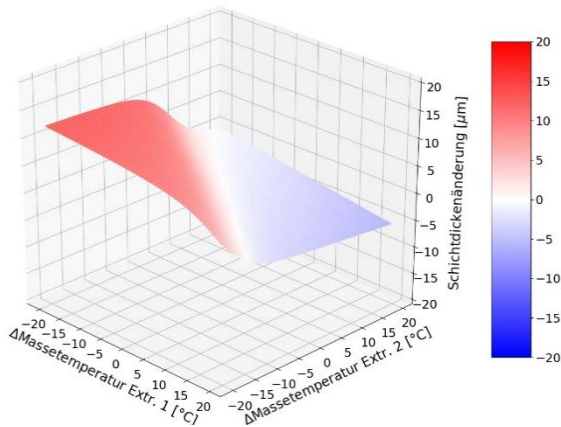


Abbildung 45: Einfluss der Massetemperaturen in beiden Extrudern auf die PE Schichtdicke.

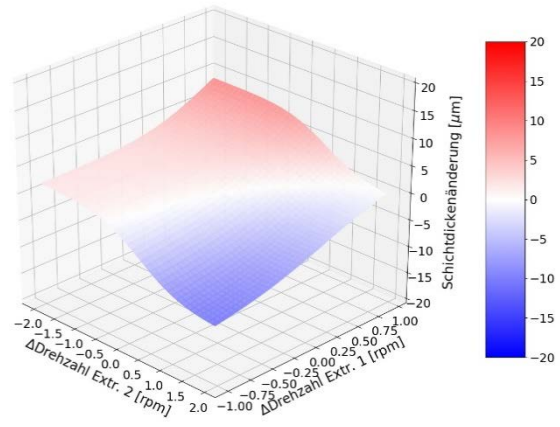


Abbildung 46: Schätzung des kombinierten Einflusses der Extruder Drehzahlen auf die Schichtdicke.

Abbildung 45 – Massetemperaturen im Extruder

Abbildung 45 zeigt die Gegenüberstellung des Einflusses der beiden Massetemperaturen im PE-Extruder und PP-Extruder. Beide Parameter zeigen ein ähnliches Verhalten. Mit steigender Temperatur sinkt die Schichtdicke und umgekehrt. Der Effekt ist bei der Massetemperatur von Extruder 2 stärker ausgeprägt. Auffällig ist, dass die Schichtdicke mit fallender Temperatur stärker steigen kann, als sie im umgekehrten Fall bei steigenden Temperaturen fällt. Das punktsymmetrische Verhalten des Modells ist daher nicht gut ausgeprägt. Der Unterschied zwischen dem Minimum ($-7\mu\text{m}$) und dem Maximum ($+11\mu\text{m}$) ist mit $4\mu\text{m}$ allerdings nicht sehr groß und innerhalb der Toleranz (siehe Absoluter Fehler in Tabelle 30).

Abbildung 46 - Drehzahlen der Extruder

Über die Drehzahl an den Extrudern wird die Fördergeschwindigkeit und damit die Geschwindigkeit des Massestroms der Kunststoffschmelzen kontrolliert. Mit steigender Drehzahl steigt die Fördergeschwindigkeit und umgekehrt. Eine höhere Fördergeschwindigkeit führt wiederum zu dünneren Schichtdicken, da die ausgestoßene Masse pro Zeiteinheit annähernd gleichbleibt. Weiterhin gilt Massestrom PE \ll Massestrom PP, was dazu führt, dass der Massestrom der PE-Schmelze von dem Massestrom PP gebremst (verdickt) oder entzerrt (verdünnt) wird (siehe auch Abbildung 47 und Abbildung 48 für Details). Insgesamt ist der Einfluss der Drehzahlen geringer als der der Massetemperaturen in den Extrudern.

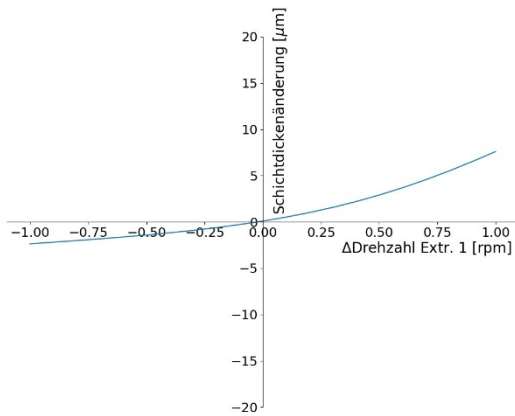


Abbildung 47: 2D-Plot der Abhängigkeit der Drehzahl von Extruder 1 auf die Schichtdicke.

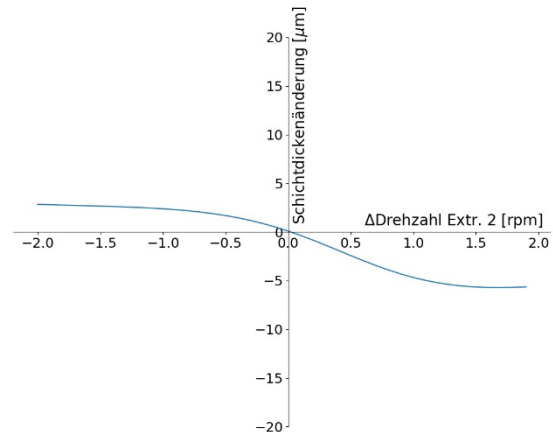


Abbildung 48: 2D-Plot der Abhängigkeit der Drehzahl von Extruder 2 auf die Schichtdicke.

Abbildung 47 – Drehzahl Extruder 1 (PE)

Im Unterschied zu Abbildung 45 ist in diesem Bild der isolierte Einfluss des PE-Extruders auf die Schichtdicke dargestellt. Steigende Drehzahlen von Extruder 1 führen zu signifikant steigenden Schichtdicken. Dieser Effekt ist bei sinkenden Schichtdicken weniger stark ausgeprägt. Der Graph trifft den Koordinatenursprung und besitzt somit keinen Offsetfehler. Mangelhaft ist die fehlende Punktsymmetrie. Bei einer Auslenkung von ± 1 rpm der Drehzahl führt dies zu Schichtdickenänderungen von $-2\mu\text{m}$ und $8\mu\text{m}$, was einer absoluten Abweichung von $6\mu\text{m}$ entspricht.

Abbildung 48 – Drehzahl Extruder 2 (PP)

Der Einfluss des PP-Extruders auf die PE-Schichtdicke ist vorhanden. Steigende Drehzahlen von Extruder 2 führen zu sinkenden PE-Schichtdicken des Inliners und umgekehrt. Im Vergleich zum Einfluss der Drehzahl von Extruder 1 ist der Effekt auf die Schichtdickenänderung nicht so stark ausgeprägt. Der Graph ist annähernd punktsymmetrisch und durchläuft den Koordinatenursprung. Beides deutet auf eine gute Abbildung der Realität hin. Auch deckt sich das Verhalten mit der Erklärung der veränderten Fließgeschwindigkeiten (siehe Erklärung Abbildung 46).

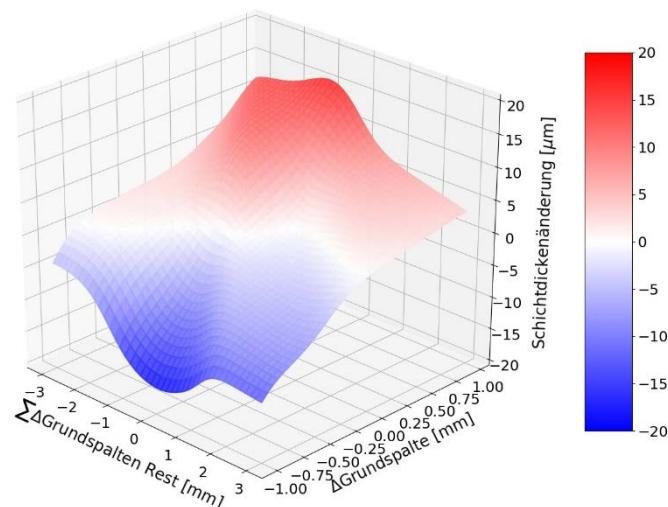


Abbildung 49: Schätzung des Grundspalteneinflusses auf die Schichtdicke des Inliners. Düsenbezogene Betrachtung gegenüber der geclusterten restlichen Grundspalten.

Abbildung 49 - Grundspalteneinfluss

Die Grundspalten an den Düsen haben einen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der Schichtdicke des PE-Inliners. Ihr Einfluss auf den Massestrom erfolgt über veränderte Massedrucke an den Düsen. Eine Vergrößerung des düsenbezogenen Grundspalts führt zu einer herabgesetzten Fließgeschwindigkeit des PE- und PP-Massestroms an dieser Düse. Dies wiederum bewirkt steigende PE-Schichtdicken (und Behältergewichte), da das gleiche Volumen an Kunststoffschmelze pro Zeiteinheit ausgebracht wird (siehe auch Kapitel 2.6.1 und Abbildung 14). Die Ausbildung von Maxima und - vor allem - Minima ist nicht in den Ecken des Diagramms zu finden. Dies und die nur schwach ausgeprägte Punktsymmetrie lässt eine Ungenauigkeit im Modell erkennen. Der absolute Unterschied in der Auslenkung in den Diagrammecken von Minima (-10 μm) und Maxima (+14 μm) beträgt etwa 4 μm . Dies liegt jedoch innerhalb des angegebenen absoluten Fehlers des neuronalen Netzes.

Fazit zum neuronalen Netz der PE-Schichtdicke

Das neuronale Netz zur Schätzung der PE-Schichtdicke im CCO-Behälter unterliegt den Limitierungen der PE-Schichtdickenmessung. Unter den gegebenen mittleren Fehlereinflüssen zeigt das neuronale Netz insgesamt eine gute Performance. Sowohl Scoring Werte als auch die berechneten Fehler des Modells liegen in der Größenordnung, in der auch die Fehler der PE-Schichtdickenmessung liegen. Ein weiterer Fehler liegt im gefundenen mathematischen Modell, denn nicht alle Graphen verlaufen durch den Koordinatenursprung.

Dennoch ist das neuronale Netz sehr gut geeignet, um die Einflüsse veränderter Prozessparameter auf die Ausprägung des PE-Inliners darzustellen. Die Massetemperatur von Extruder 1 (PE) wurde als Hauptstellgröße für die Einstellung der Schichtdicke identifiziert, da sie die Schichtdicke variieren kann, aber nur einen vernachlässigbar kleinen Einfluss auf die restlichen Qualitätsattribute besitzt. Alle anderen Parameter modulieren die PE-Schichtdicke ebenfalls, verändern ihrerseits aber auch die restlichen IPC-Werte. Der Einfluss der Grundspalte ist stark ausgeprägt, eine Steuerung der Schichtdicke darüber aber nur schwer möglich, da die Anstiege der Funktion (siehe Abbildung 49) sehr steil sind und Änderungen vor allem das Behältergewicht betreffen.

4.3.2.4 IPC – Kragenhöhe CCO-Behälter

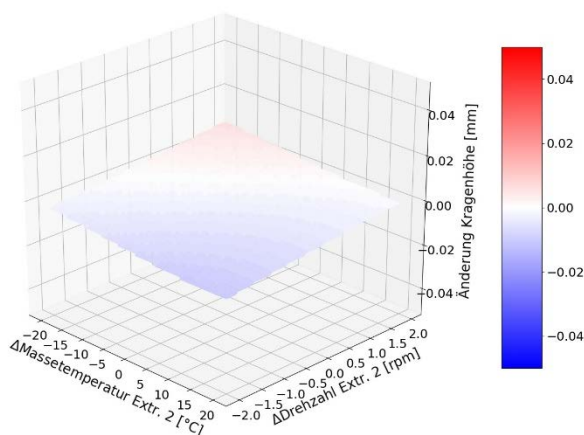


Abbildung 50: Schätzung der Kragenhöhe in Abhängigkeit der Massetemperatur und der Drehzahl von Extruder 2.

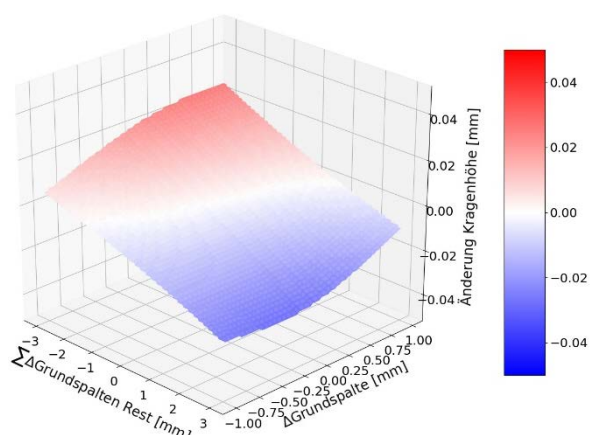


Abbildung 51: Schätzung der Kragenhöhe in Abhängigkeit der Grundspaltenänderung.

Abbildung 50 - Massetemperatur und Drehzahl von Extruder 2

Die Einflüsse der Parameter Massetemperatur und Drehzahl von Extruder 2 auf die Ausprägung der Kragenhöhe sind als gering zu bewerten. Eine Erhöhung der Massetemperatur um mind. 10°C führt zu einem leichten Absinken der Kragenhöhe. Eine Änderung der Drehzahl – und damit des Masseflusses – bewirkt direkt proportional eine leichte Zunahme der Kragenhöhe. Eine gezielte Steuerung der ausgebildeten Kragenhöhe ist über diese Parameter nicht bzw. nur in sehr engen Grenzen möglich. Gleichzeitig können diese Parameter zum Einstellen der anderen Attribute (z.B. IPC der PE-Schichtdicke) genutzt werden, ohne einen größeren Effekt auf die Kragenhöhe auszuüben.

Abbildung 51 – Grundspalten

Von allen betrachteten Prozessparametern zur Berechnung der Kragenhöhe haben die Grundspalten den signifikantesten Einfluss. Eine Vergrößerung der düsenbezogenen Grundspalte führt zu einem leichten Ansteigen der Kragenhöhe an dieser Düse. Ein flankierendes Absenken der restlichen Grundspalten steigert den Effekt noch deutlich.

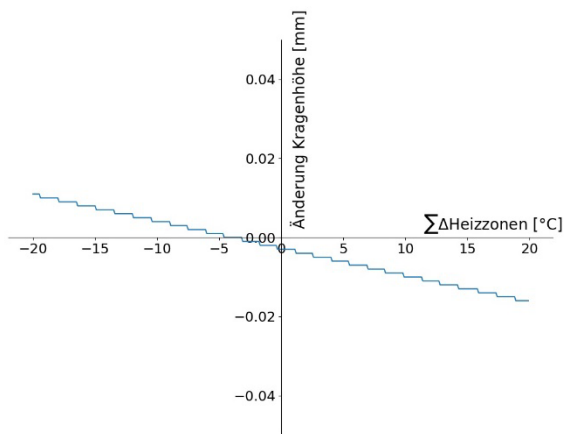


Abbildung 52: Schätzung der Kragenhöhe in Abhängigkeit der geklusterten und düsenbezogenen Heizzonen.

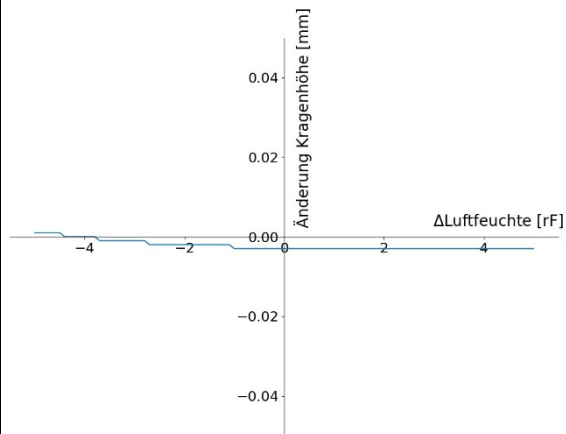


Abbildung 53: Einfluss der relativen Luftfeuchte auf die Ausbildung der Kragenhöhe.

Abbildung 52 – Heizzonen

Die Heizzonen bewirken mit steigender Temperatur ein Absinken und mit fallender Temperatur ein nahezu lineares Ansteigen der Kragenhöhe. Dieses Verhalten ist signifikant stärker ausgeprägt als der Einfluss der Massetemperatur Extr. 2 auf die Kragenhöhe. Das Diagramm verdeutlicht einen kleinen Fehler innerhalb des neuronalen Netzes. Eine Änderung der kumulierten Heizzonentemperatur um 0°C führt zu einem Einfluss von ca. - 0,003mm auf die Kragenhöhe. Dieser Offset ist nicht korrekt, da keine Änderung auch keinen Einfluss nach sich ziehen darf.

Abbildung 53 - Luftfeuchte

Die herrschende relative Luftfeuchte in der Produktionsumgebung hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf den Prozess. Eine Steuerung der Kragenhöhe ist über die relative Luftfeuchte nicht möglich. Der Einflussfaktor gehört zu den Störgrößen, ist aber im Gegensatz zu anderen äußeren Einflussfaktoren genau bekannt. In einer möglichen zukünftigen Iteration des neuronalen Netzes der Kragenhöhe sollte auf die Integration der relativen Luftfeuchte als Eingangsgröße verzichtet werden. Wie die geklusterten Heizzonen unterliegt sie einem Offsetfehler von -0,003mm.

Fazit zum neuronalen Netz der Kragenhöhe des CCO-Behälters

Das neuronale Netz zur Berechnung der Änderung der Kragenhöhe besitzt den schlechtesten Scoring-Wert aller ermittelten mathematischen Modelle. Dennoch lassen die nachvollziehbaren Graphen und die geringen absoluten Fehler auf ein realistisches Verhalten der Kragenhöhenänderung bei variierenden Parametern schließen. Unterstützt wird das letztliche Ergebnis in der Simulation durch die Berücksichtigung der vorhergehenden IPC. Die gute Abbildung der Realität wird damit begründet, dass die Kragenhöhe ein Qualitätsattribut ist, welches in erster Linie vom verwendeten Werkzeug abhängt. Prozessparameter variieren die Kragenhöhe nur geringfügig. Zudem zeigt das neuronale Netz, dass die herrschende Luftfeuchte einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Ausprägung der Kragenhöhe hat.

4.3.2.5 IPC – Gewicht CCO-Behälter

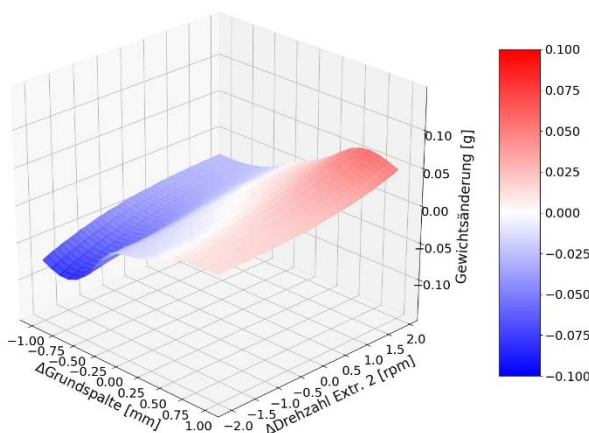


Abbildung 54: Schätzung des Behältergewichts über die düsenbezogene Grundspaltenänderung und der Drehzahl von Extruder 2 (PP).

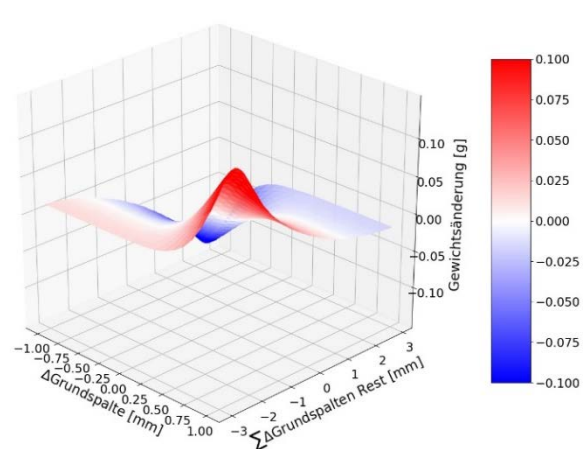


Abbildung 55: Schätzung des Behältergewichts unter Betrachtung der düsenbezogenen und restlichen Grundspalten.

Abbildung 54 – Drehzahl PP-Extruder und Grundspalten

Die Einflüsse der düsenbezogenen Grundspalte und der Extruder Drehzahl modulieren die Ausprägung des Gewichts vom CCO-Behälter unterschiedlich stark. Eine steigende Grundspalte führt zu steigenden Behältergewichten und umgekehrt. Dies ist realistisch, da mit der Grundspalte die Fließgeschwindigkeit an der Düse eingestellt wird. Der Einfluss der Extruder Drehzahl ist nicht so signifikant ausgeprägt aber führt direkt proportional zu einem veränderten Behältergewicht. Eine Erhöhung der Drehzahl bewirkt einen erhöhten Massestrom und somit ein erhöhtes Gewicht des CCO-Behälters. Negativ sind die Minima und Maxima des Graphen, welche sich nicht exakt in den Ecken des Diagramms befinden. Dies deutet auf einen (kleinen) Fehler im Modell hin.

Abbildung 55 – Einstellung der Grundspalten

In dieser Darstellung werden alle Grundspalten variiert – sowohl düsenbezogen als auch geclustert (die restlichen Grundspalten).

Eine veränderte Grundspalte wirkt sich auf alle Düsen aus. Eine Erhöhung der düsenbezogenen Grundspalte hat den gleichen Effekt wie in Abbildung 54 – eine steigende Grundspalte steigert auch das Gewicht. Parallel dazu können die aufsummierten Grundspaltenänderungen der restlichen Düsen diesen Effekt verstärken oder aufheben. Dies ist mit der asymmetrischen Masse-druckverteilung im Verteiler zu erklären und nähert die Realität sehr gut an.

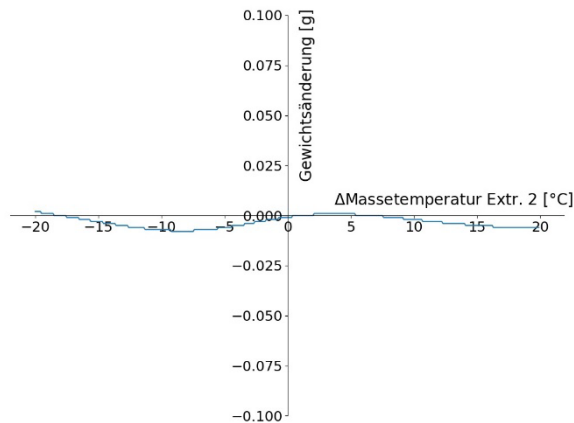


Abbildung 56: Schätzung der Änderung des Behältergewichts bei variierender Massetemperatur von Extruder 2.

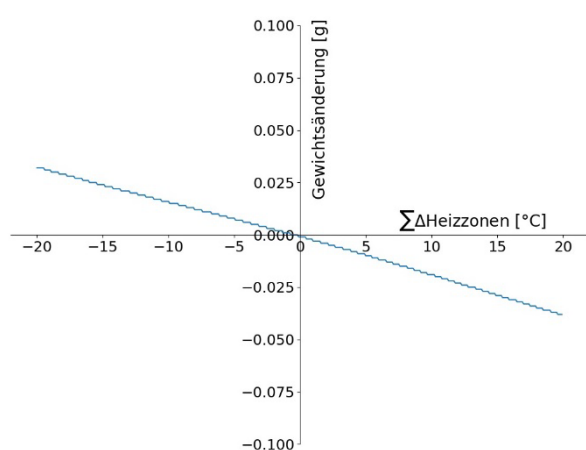


Abbildung 57: Schätzung der Änderung des Behältergewichts unter Einfluss der geclusterten Heizzonen.

Abbildung 56 – Massetemperatur PP-Extruder

Die Änderung der Massetemperatur von Extruder 2 führt im neuronalen Netz zu keinen relevanten Änderungen des Behältergewichts. Auch in der Realität wird dieses Verhalten beobachtet [23]. Da der Effekt sehr klein ist und die Kurve durch den Koordinatenursprung verläuft, ist der Fehler dieses Parameters sehr klein und ein neues neuronales Netz, ohne Betrachtung des Parameters Massetemperatur Extruder 2, nicht notwendig.

Abbildung 57 – Heizzonen im Verteiler

Der Einfluss der geclusterten Heizzonen zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen Temperatureinstellung und Behältergewicht. Höhere Temperaturen sorgen für eine höhere Fließgeschwindigkeit des Massestroms nach der Düse. Dies führt wiederum zu geringeren Gewichten der CCO-Behälter. Der lineare Zusammenhang, der fehlende Offsetfehler und die gute Erklärbarkeit lassen dieses Verhalten sehr plausibel erscheinen.

Fazit zum neuronalen Netz des Gewichts des CCO-Behälters

Das neuronale Netz zur Berechnung der Änderung des Behältergewichts besitzt sehr gute Scoring-Werte, niedrige Fehler-Werte in Trainings- sowie Testdatensatz. Dies legt den Schluss nahe, dass sich das neuronale Netz dem mathematischen Idealzustand annähert. Unterstützt wird diese Einschätzung durch das Erscheinungsbild der zwei Flächenfunktionen von Abbildung 54 und Abbildung 55. Beide besitzen weiche Übergänge zwischen lokalen Minima und Maxima und finden ihre maximalen Auslenkungen der Kurve in den vier Ecken des Diagramms. Dies entspricht der Erwartung und legt gleichfalls den Schluss nahe, dass die Realität gut abgebildet ist.

4.3.2.6 Irgafos im PE-Inliner

Hinweis zu Abbildung 58 bis Abbildung 62:

In den Darstellungen werden die jeweiligen Einflussparameter variiert, während die restlichen Parameter als statische Absolutwerte zur Berechnung herangezogen werden. Das Verhalten des Graphen/ der Fläche ist dabei das entscheidende Kriterium, nicht die errechneten Irgafos-Werte, da diese zusätzlich von den restlichen (unveränderten) Absolutwerten abhängen. In den nach-

folgenden Darstellungen werden die veränderten Einflussgrößen zur Berechnung der veränderten PE-Schichtdicke genutzt (siehe Absatz „Irgafos im PE-Inliner“ in Kapitel 3.6.3.6). Anschließend wird der Irgafos-Gehalt mit dem neuronalen Netz geschätzt. Die Einflussparameter werden in gleicher Amplitude wie bei der Betrachtung der Differenzen variiert.

Verwendete Absolutwerte der Parameter – basierend auf echten Einstellwerten:

| | |
|----------------------------|----------|
| Massetemperatur Extruder 1 | 181°C |
| Massetemperatur Extruder 2 | 182°C |
| Drehzahl Extruder 1 | 12,7 rpm |
| Drehzahl Extruder 2 | 31,7 rpm |
| ΣHeizzonen K1.1 – K1.10 | 1750°C |
| ΣHeizzonen K1.11 – K1.14 | 700°C |
| ∅ PE-Schichtdicke | 94 μm |

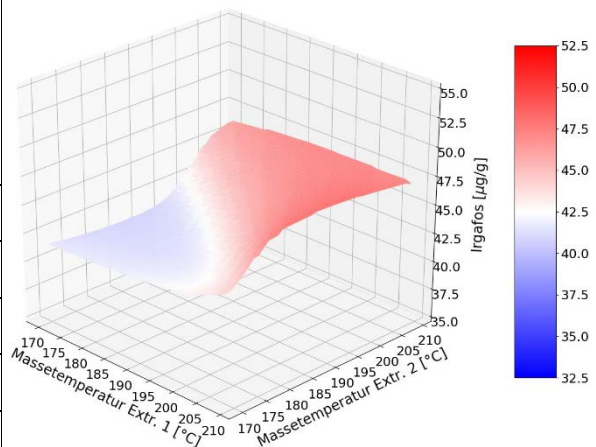


Abbildung 58: Einfluss der beiden Extrudermassetemperaturen auf den Gehalt von Irgafos im PE-Inliner.

Abbildung 58 – Massetemperatur Extr. 1 und Extr. 2

Die Darstellung zeigt die Variation der beiden Massetemperaturen in den Extrudern. Die Effekte sind unter Berücksichtigung der veränderten Schichtdicke abgebildet. Der Einfluss der Temperatur der PP-Schmelze ist signifikant stärker ausgeprägt als der Einfluss der PE-Schmelze. Dies liegt im Massestrom PE \ll Massestrom PP begründet. Minimum und Maximum der Funktion bilden sich durch zwei gegenseitig verstärkende/ abschwächende Effekte: erhöhte Irgafos-Diffusion und dünnere Schichtdicken bei steigenden Temperaturen sorgen für einen deutlichen Anstieg vom gemessenen Irgafos im PE-Inliner. Das annähernd punktsymmetrische Verhalten der Fläche lässt auf eine realistische Abbildung des Zusammenhangs zwischen Temperatur und Irgafos schließen.

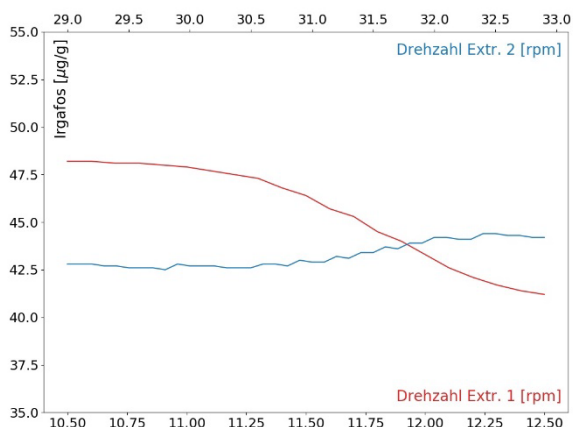


Abbildung 59: Einfluss der Drehzahlen von Extruder 1 und Extruder 2 auf den Irgafosgehalt im PE-Inliner.

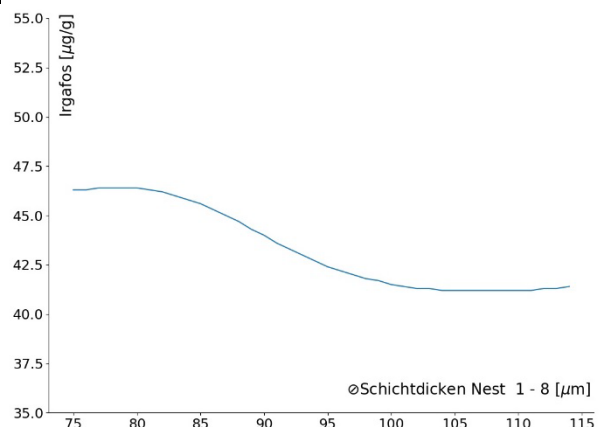


Abbildung 60: Einfluss der PE-Schichtdicke auf den gemessenen Irgafosgehalt im PE-Inliner.

Abbildung 59 – Einfluss Extruder Drehzahlen

Die Extruder Drehzahlen beeinflussen über die veränderte PE-Schichtdicke den gemessenen Irgafos-Gehalt⁷. Der größere Effekt kommt von Extruder 1, welcher mit steigender Drehzahl abnimmt. Dies deckt sich mit dem Effekt, dass mit steigender Drehzahl von Extruder 1 höhere PE-Schichtdicken erzielt werden, welche wiederum den gemessenen Irgafos-Gehalt sinken lassen. Extruder 2 lässt mit zunehmender Drehzahl die PE-Schichtdicke sinken, welches zu steigenden Irgafos-Werten führt. Insgesamt erscheint das Verhalten der beiden Extruder Drehzahlen plausibel. In der Berechnung der PE-Schichtdicke hat Extruder 1 ebenfalls den größeren Einfluss.

Abbildung 60 – Schichtdicke PE-Inliner

Der Einfluss der Schichtdicke auf den gemessenen Irgafos-Wert im PE-Inliner ist ein wichtiger Einflussfaktor auf den Prozess. Mit steigender Schichtdicke sinkt tendenziell der gemessene Irgafos-Gehalt. Bei Schichtdicken $< 80 \mu\text{m}$ und $> 105 \mu\text{m}$ geht der Verlauf in ein Plateau über. Das Verhalten des mathematischen Modells erscheint realistisch und bestätigt das vermutete Verhalten [23]. Die Güte der Vorhersagegenauigkeit für Irgafos im PE-Inliner wird bei Schichtdicken zwischen $80 \mu\text{m} - 105 \mu\text{m}$ am besten sein. Über diese Grenzen hinaus gab es keine Daten zu Irgafos in der PE-Schicht und die Extrapolationsfähigkeit bei einem so kleinen Datensatz erscheint fraglich.

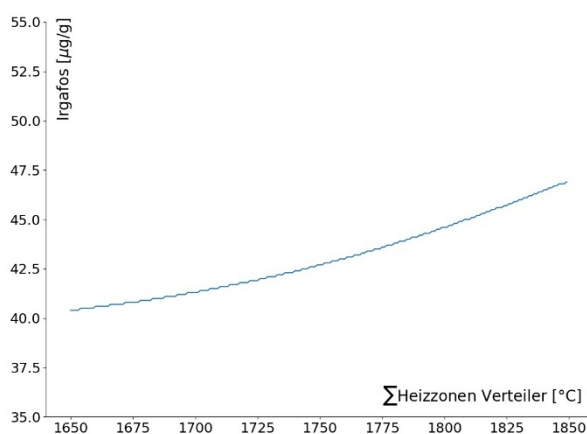


Abbildung 61: Einfluss der geclusterten Heizzonen K1.1 bis K1.10 auf den Irgafosgehalt im PE-Inliner.

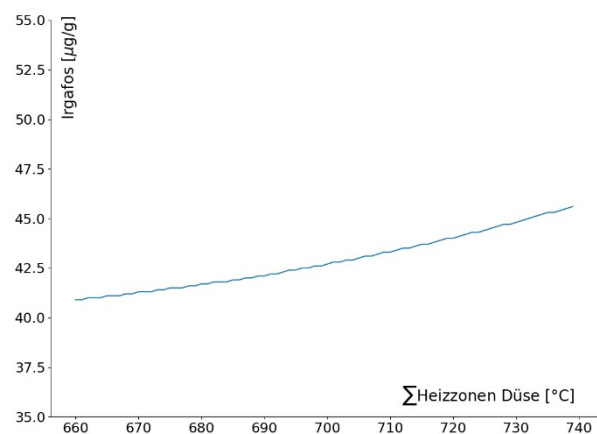


Abbildung 62: Einfluss der geclusterten Heizzonen K1.11 bis K1.14 (Düse 1 - 4) auf den Irgafosgehalt im PE-Inliner.

Abbildung 61 – Heizzonen Verteiler (K1.1 – K1.10)

Abbildung 61 illustriert den Zusammenhang zwischen den geclusterten Heizzonen (K1.1 – K1.10) im Verteiler und dem gemessenen Irgafos-Gehalt in der PE-Schicht. Die Temperaturverteilung geht von $\pm 10^\circ\text{C}$ pro Heizzone aus und variiert daher in einem Bereich über 200°C . Der gemessene Irgafos-Gehalt steigt mit der Temperaturerhöhung kontinuierlich an. Eine Schichtdickenkompensation (wie in Abbildung 58 und Abbildung 59) ist nicht notwendig, da die Schichtdicke nicht von der Verteilertemperatur abhängt. Das Verhalten des Graphen erscheint plausibel und bildet die Realität gut ab.

⁷ Hintergrund: Bedingt durch das Messverfahren zeigen dünnere PE-Schichtdicken eine höhere Irgafos-Konzentration. Dies ist in dem Oberflächen-Gewichtsverhältnis der Kunststoffprobe begründet.

Abbildung 62 – Heizzonen Düse (K1.11 – K1.14)

Die vier aufsummierten Düsen wurden – analog zur Darstellung in Abbildung 61 – um $\pm 10^\circ\text{C}$ variiert. Der Anstieg der Funktion und damit der Effekt auf den Irgafos-Gehalt in der PE-Schicht ist weniger stark ausgeprägt als der Einfluss der Verteilertemperatur. Das Verhalten erscheint plausibel, auch wenn vermutet wird, dass die Heizzonen von Verteiler und Düse gemeinsam betrachtet werden könnten.

Fazit zum neuronalen Netz des Irgafos-Gehalts

Das neuronale Netz zum Schätzen des Irgafos-Wertes im PE-Inliner besitzt sehr gute Scoring- und niedrige Fehlerwerte. Dies und der nachvollziehbare Verlauf der Graphen lässt in Summe darauf schließen, dass das ermittelte neuronale Netz sehr gut zum näherungsweisen Schätzen des Irgafos-Gehalts geeignet ist.

Der vermutete physikalische Zusammenhang zwischen dem Energieeintrag (Temperatur) auf die PP-Schmelze und die ausgeprägte PE-Schichtdicke wird sehr gut sichtbar. Dennoch kommen bei der Betrachtung vier Fehlereinflüsse zusammen:

- Messmethode PE-Schichtdickenmessung
- Messmethode Irgafos in PE-Schicht
- Neuronales Netz PE-Schichtdicke
- Neuronales Netz Irgafos-Gehalt

Diese möglichen Fehlereinflüsse können sich aufsummieren und gemeinsam eine nicht unerhebliche Abweichung vom realen Irgafos-Wert nach sich ziehen. Der zur Verfügung stehende Datensatz besitzt nur wenige Systemzustände und macht eine valide Aussage des neuronalen Netzes nochmals schwieriger. All dies muss bei der Bewertung der Aussage des simulierten Irgafos-Gehalts berücksichtigt werden. Auch zukünftig werden im Produktivbetrieb keine Irgafos Kontrollen aus einer Maschine erstellt, sondern alle Stichproben aus allen Maschinen gleichzeitig untersucht. Ein Rückschluss auf die einzelne Maschine ist somit auch zukünftig nicht möglich.

4.3.2.7 Massedrucke in den Extrudern

Massedruck Extruder 1 (PE)

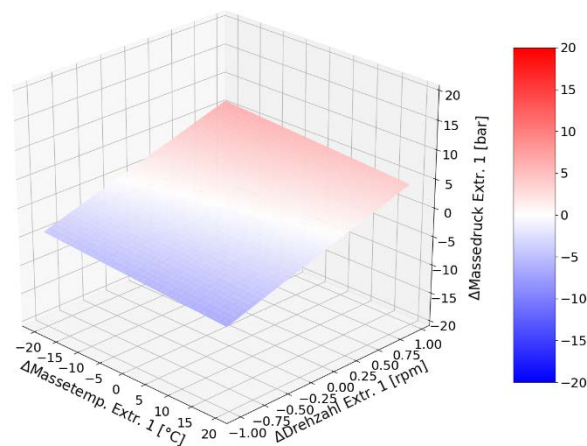


Abbildung 63: Massedruckänderung von Extruder 1 in Abhängigkeit von Massetemperatur und Drehzahländerung.

Abbildung 63 – Massetemperatur und Drehzahl von Extruder 1

Der Massedruck sinkt linear mit steigender Temperatur und umgekehrt. Der Effekt der Extruder Drehzahl ist signifikant stärker ausgeprägt. Mit steigender Drehzahl steigt auch der Masse- druck. Der geringe Einfluss der Massetemperatur liegt an dem geringen ausgebrachten Volu- men der Polyethylen Schmelze, welche sich dem Verhalten der Polypropylen Schmelze annä- hern muss (denn Massestrom PE \ll Massestrom PP).

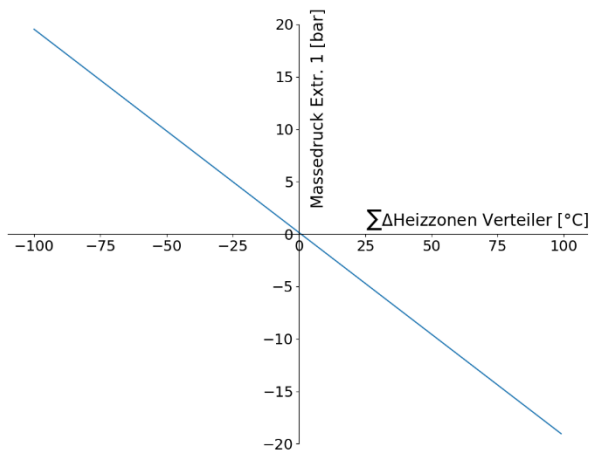


Abbildung 64: Änderung des Massedrucks an Extruder 1 bei variierender Heizzonentemperatur im Verteiler.

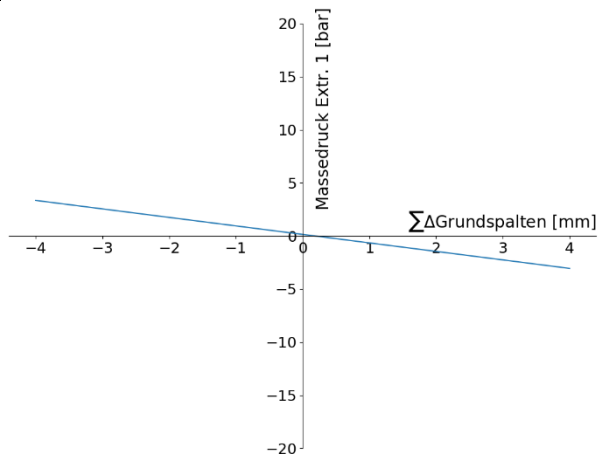


Abbildung 65: Änderung des Massedrucks an Extruder 1 bei variierenden Grundspalten.

Abbildung 64 – Heizzonen Verteiler

Der Massedruck im Verteiler sinkt linear mit steigender Temperatur in den Heizzonen des Verteilers. Mit steigender Temperatur sinkt die Viskosität der kombinierten Kunststoffschmelze und der Massedruck fällt entsprechend ab. Der Graph besitzt keinen Offset-Fehler und verläuft exakt durch den Koordinatenursprung.

Abbildung 65 – Grundspalten

Der Einfluss der Grundspalten wird durch die Aufsummierung der vier Düsen angenähert. Eine düsenbezogene Darstellung gibt es nicht. Mit steigender Grundspalte sinkt der Massedruck an Extruder 1 langsam ab. Der Zusammenhang ist ähnlich stark ausgeprägt wie an Extruder 2 (siehe Abbildung 68). Da der Massedruck in den Extruder Schnecken wirkt und vom Fließverhalten der Kunststoffschmelze abhängt, ist der Zusammenhang nicht so stark ausgeprägt. Dies entspricht den Vermutungen im Vorfeld.

Fazit zum neuronalen Netz der Massedruckänderung an Extruder 1

Scoring- und Fehlerwerte des neuronalen Netzes weisen auf ein äußerst gut passendes mathematisches Modell zur Annäherung des Massedrucks hin. Weiterhin erscheinen die Graphen realistisch und verlaufen durch den Koordinatenursprung. Der absolute Fehler des neuronalen Netzes liegt im Rahmen der sensorischen Messungenauigkeit (siehe Tabelle 9).

Die ermittelten Zusammenhänge werden von den Betriebsmitarbeitern bestätigt und untermauern das Simulationsergebnis nochmals. Daneben beweisen die Scoring- und Fehlerwerte die Aussage, dass die verwendeten Parameter (Massetemperatur, Drehzahl, Heizzonen und Grundspalten) zur Beschreibung des Parameters Massedruck im Extruder 1 ausreichen. Eine Integration des Parameters in die neuronalen Netze ist nicht nötig. Zudem wird der stark oszillierende

Verlauf des Massedrucks (Hintergrund siehe Tabelle 9) und die damit verbundenen Fehler nicht in das mathematische Modell hineingetragen.

Massedruck Extruder 2 (PP)

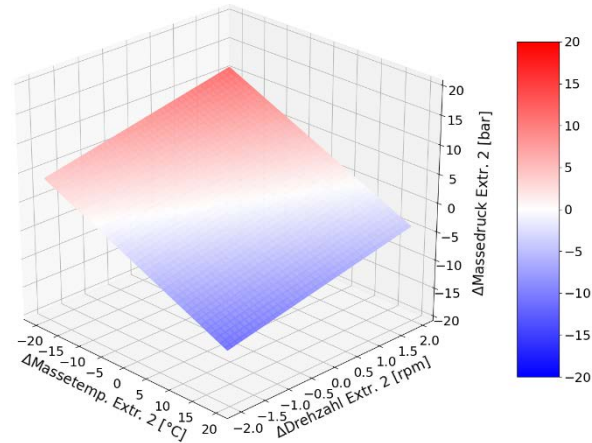


Abbildung 66: Massedruckänderung von Extruder 2 in Abhängigkeit von Masetemperatur und Drehzahländerung.

Abbildung 66 - Masetemperatur und Drehzahl von Extruder 2

Der Massedruck sinkt linear mit steigender Temperatur und umgekehrt. Der Effekt der Extruder Drehzahl ist weniger stark ausgeprägt. Mit steigender Drehzahl erhöht sich auch der Massedruck. Der starke Einfluss der Masetemperatur liegt an dem ausgebrachten Volumen der Polyethylen Schmelze, welche das Verhalten der kombinierten Granulat Schmelze im Blasformprozess maßgeblich beeinflusst.

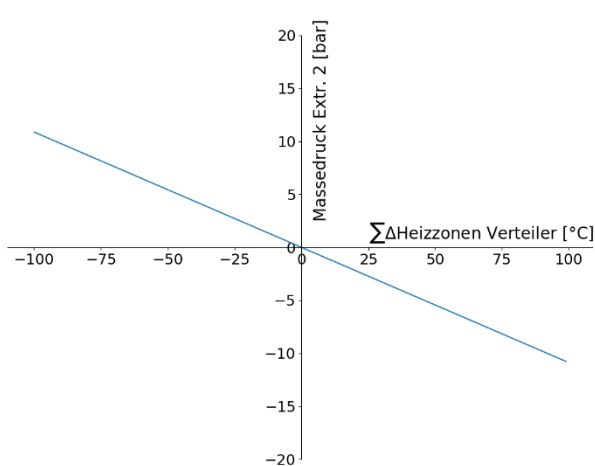


Abbildung 67: Änderung des Massedrucks an Extruder 2 bei variierender Heizzonentemperatur im Verteiler.

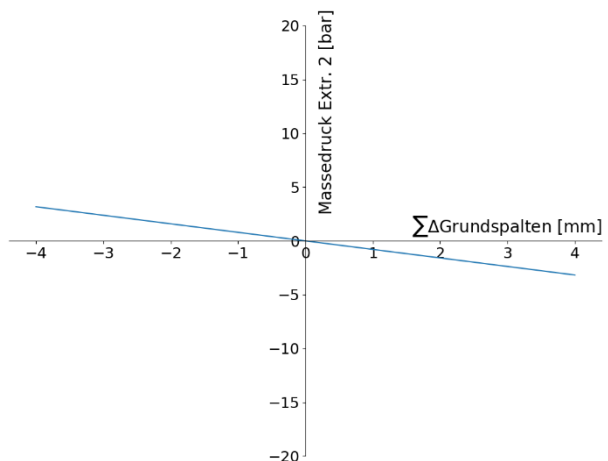


Abbildung 68: Änderung des Massedrucks an Extruder 2 bei variierenden Grundspalten.

Abbildung 67 – Heizzonen im Verteiler

Der Massedruck im Verteiler sinkt linear mit steigender Temperatur in den Heizzonen des Verteilers. Mit steigender Temperatur sinkt die Viskosität während der Massedruck entsprechend abfällt. Der Graph besitzt keinen Offsetfehler und verläuft exakt durch den Koordinatenursprung. Der Einfluss der Heizzonentemperatur ist, bezogen auf den Massedruck von Extruder 2, geringer ausgeprägt als auf den Massedruck von Extruder 1.

Abbildung 68 – Grundspalten

Der Einfluss der Grundspalten wird durch die Aufsummierung der vier Düsen angenähert. Eine düsenbezogene Darstellung gibt es nicht. Mit steigender Grundspalte sinkt der Massedruck an Extruder 2 langsam ab. Der Zusammenhang ist ähnlich stark ausgeprägt wie an Extruder 1 (siehe Abbildung 65). Da der Massedruck in den Extruder Schnecken wirkt und vom Fließverhalten der Kunststoffschmelze abhängt, ist der Zusammenhang nicht so stark ausgeprägt.

Fazit zum neuronalen Netz der Massedruckänderung an Extruder 2

Scoring- und Fehlerwerte des neuronalen Netzes weisen auf ein äußerst gut passendes mathematisches Modell zur Annäherung des Massedrucks hin. Weiterhin erscheinen die Graphen realistisch und verlaufen durch den Koordinatenursprung. Der absolute Fehler des neuronalen Netzes liegt im Rahmen der Messwertschwankungen (siehe Tabelle 9).

Die ermittelten Zusammenhänge werden von den Betriebsmitarbeitern bestätigt und untermauern das Simulationsergebnis nochmals. Daneben beweisen die Scoring- und Fehlerwerte die Aussage, dass die verwendeten Parameter (Massetemperatur, Drehzahl, Heizzonen und Grundspalten) zur Beschreibung des Parameters Massedruck im Extruder 2 ausreichen.

4.3.2.8 Umgebungsvariablen

Die betrachteten Systemzustände beinhalteten die Angaben zum herrschenden absoluten Luftdruck und zur relativen Feuchte. Beide Parameter wurden den neuronalen Netzen testweise als Eingangsparameter zur Verfügung gestellt. Es wurden sowohl Absolutwerte als auch die Differenzen zwischen zwei Zuständen betrachtet. Allerdings führte dies in keinem Fall zu einem sinnvollen Ergebnis oder guten Scoring/ Fehler-Werten. Dies lässt darauf schließen, dass die Umgebungsvariablen den Prozess nicht direkt in eine konkrete Richtung auslenken können. Viel mehr wird erwartet, dass bei stark schwankenden Bedingungen die generelle Produktionsqualität sinkt und der Ausschuss in den nachfolgenden Kontrollstationen steigt. Ein Nachweis dieser Vermutung ist mit den neuronalen Netzen nicht möglich. Eine Diskussion der Umgebungsvariablen wird in Kapitel 4.3.4.2 geführt.

4.3.2.9 Diskussion der Ergebnisse

Die Erstellung der neuronalen Netze auf Basis existierender Produktionsdaten konnte erfolgreich umgesetzt werden. Über die Kombination von vorhandenen Werten und maschinellem Lernen wurde es möglich ein DoE zu vermeiden. Ebenso hätte ein DoE bei der Bestimmung der verschiedenen Absolutwerte Einbußen in der Genauigkeit bekommen, denn die unbekanntesten Störfaktoren gelten genauso wie auch für das maschinelle Lernen. Erst die Betrachtung der Änderungen zwischen zwei Zuständen macht eine realistische Berechnung der erwarteten Zustandsänderung an den IPC- oder Irgafos-Werten möglich.

Dennoch besitzen alle mathematischen Modelle einen Fehler. Diesen zu korrigieren ist nicht möglich, da die Prozessschwankungen systemimmanent sind und Fehlereinflüsse von der Messmethode und/oder dem Handling der Produktionsmitarbeiter abhängen. Diese Einflüsse werden schließlich auch mit in das - zwingender Weise - fehlerbehaftete Modell übertragen, welches die statistisch günstigste Lösung für einen gegebenen Datensatz sucht. Die Beurteilung der Aussagekraft ist dennoch über die Scoring- und Fehlerwerte der neuronalen Netze möglich, da an dieser Stelle alle wirkenden Fehlereinflüsse zusammenkommen und die Abweichung zum Referenzwert bestimmt werden kann. Weiterhin muss beachtet werden, dass ein Großteil der betrachteten Zustände aus Evaluierungsläufen kommt und händisch in die Excel-Tabelle mit den gesammelten Inhalten übertragen wurde. Möglichen Übertragungsfehlern wurde mit dem 4-Augenprinzip und einer Plausibilitätsprüfung begegnet.

Mit Ausnahme des IPC-Wertes der Kragenhöhe besitzen alle neuronalen Netze eine gute oder sehr gute Performance und das errechnete Verhalten bildet die Realität ab. Die Kragenhöhe ist ein werkzeuggebundenes Attribut und wird durch die Formgebung der kombinierten Kunststoffschmelze von PE- und PP-Granulat erreicht. Da nur sehr starke Abweichungen vom Volumen der kombinierten Masseschmelze Abweichungen in der Kragenhöhe nach sich ziehen variiert dieser Wert nur sehr wenig. Dies wiederum zieht in der Berechnung der Scoring-Werte (siehe Kapitel 2.7.3.1) schon bei kleinsten Abweichungen vom Referenzwert einen starken Abfall vom Score nach sich. Die geringen Schwankungen zeigen sich auch in den angegebenen mittleren quadratischen Fehlern des neuronalen Netzes der Kragenhöhe. Durch die Verwendung des ursprünglichen IPC-Wertes plus die errechnete Änderung wird dennoch eine sehr gute Annäherung an die Realität – auch bei verhältnismäßig niedrigen Scoring-Werten – erreicht.

4.3.3 FMEA der Blasmachinen

Die gesammelten Erkenntnisse der Simulationsergebnisse (Kapitel 4.3.2) wurden zusammengefasst in die FMEA der Blasmachinen am Standort Ingelheim eingetragen. Sie ergänzen die Prozessbetrachtung innerhalb der Risikobetrachtung um eine wissenschaftliche Komponente. Auf nachvollziehbare Art und Weise konnte gezeigt werden, wie hoch der Einfluss der einzelnen Parameter auf den Prozess und die Qualitätsattribute ist. Zudem konnte die Aussage der Fachexperten nachgewiesen werden, dass der wirksame Massedruck in den Extruder Schnecken in erster Linie von den Parametern Massetemperatur, Drehzahl und Verteilerheizzonen abhängt.

Um die FMEA nicht mit all den Bildern und Texten zu überladen wurde flankierend eine Rationale erstellt, welche im Stil von Kapitel 4.3.2 die Erkenntnisse aus den neuronalen Netzen zusammenfasst. Beide Dokumente wurden bei Boehringer Ingelheim freigegeben und verweisen aufeinander.

4.3.4 Diskussion und Ausblick

4.3.4.1 Nutzen

Das Simulationsprogramm kann bei Bedarf und entsprechenden Rechten für Datenbankzugriffe auf jedem Windows-PC eines Mitarbeiters von Boehringer Ingelheim installiert werden. Über die einfache Angabe von Datum und Uhrzeit sowie gewünschter Blasmachine kann ein valider

Systemzustand geladen werden. Ausgehend von den echten Werten aus der Produktionsumgebung kann der Prozess nun spielerisch verändert und die jeweiligen Auswirkungen visualisiert werden. Der große Vorteil von neuronalen Netzen, das Herausfallen statischer Einflussfaktoren, wird mit dem Simulationsprogramm konsequent genutzt. Durch die Betrachtung der Differenzen ergeben sich die Vorteile, dass der Datensatz aus Zuständen verschiedener Maschinen und verwendeter Granulate bestehen kann. Dies sorgte in der Entwicklung der mathematischen Modelle erst für die notwendige große und diverse Datenzusammenstellung.

Das Simulationsprogramm ist für folgende Einsatzszenarien konzipiert:

- Vorhersage der Produktionsqualität der drei IPC Variablen und Irgafos im PE-Inliner
 - ➔ Minimiert Ausschussrate
 - ➔ Ermöglicht (proaktive) Prozesssteuerung
- Ermöglicht die Simulation von unbekanntem Parameterkombinationen
- Einfache retrospektive Betrachtung der Herstellungsqualität in Bezug zu den eingestellten Prozessparametern (z.B. nach Abweichungen)
- Korrelation der Eingangsparameter nachweisbar
 - ➔ Massedrucke der Extruder
- Wissenschaftlicher Ansatz zum Nachweis der Kritikalität der Einflussfaktoren
- Übungssoftware für neue Mitarbeiter
 - ➔ Kennenlernen der Maschine und spielerische Variation der Prozessparameter auf Basis echter Daten

4.3.4.2 Diskussion zum Simulationsprogramm und den neuronalen Netzen

Die Integration der ermittelten neuronalen Netze in das Simulationsprogramm ermöglicht letztlich erst die sinnvolle produktive Nutzung der mathematischen Modelle. Ohne Anbindung an die Produktivdatenbanken wäre es nur sehr schwer möglich einen validen Systemzustand als Datengrundlage für die Berechnung der Zustandsänderung zu generieren, da die Informationen dazu in verschiedenen Datenbanken hinterlegt sind und die konkreten Zeitpunkte diskret abgepasst werden müssen. Die Angaben zu den Grundspaltenänderungen erfolgt ohne Datenbank, allein im Simulationsprogramm. Dies ist kein Nachteil, da ausschließlich (auch in der Produktion) die Änderungen betrachtet werden und nicht die Absolutwerte, welche vom individuellen Einbau der Düsen abhängen.

In Summe ist das Simulationsmodell sehr gut geeignet, basierend auf einem vorgegebenen Systemzustand, die veränderten Prozessparameter in eine Änderung der IPC- und Irgafos-Werte umzusetzen. Vor allem Letztere werden nur stichprobenmäßig überwacht und die laborchemischen Kontrollen besitzen einen starken Zeitversatz und lassen sich nicht auf den Moment der Herstellung beziehen. Dieses Problem existiert bei den IPC-Werten nicht, da diese zeitnah und direkt die Produktion überwachen. Das Simulationsprogramm kann diesen Grundgedanken auch auf die Irgafos-Überwachung übertragen. Dies würde dem Bediener eine umfassende Kontrollmöglichkeit zur Verfügung stellen, um aktuelle und zukünftige (Qualitäts-)Attribute zu überwachen. Darüber hinaus wurde die Korrelation zwischen den CPPs und CQAs erstmalig quantitativ ermittelt.

Der Anforderungskatalog von Kapitel 1.5.3 wurde von ID 37 bis einschließlich ID 47 erfüllt. Lediglich die Wunschforderungen von ID 48 und ID 49 konnten nicht erfüllt werden.

ID 48 fordert die Möglichkeit von einem IPC-Wert zu verändern und im Umkehrschluss die notwendigen Anpassungen der Prozessparameter zu berechnen. Dies wäre mit den vorhandenen Daten potentiell möglich, aber die Zielfunktion wäre nicht eindeutig, da es für nahezu jede sinnvolle Änderung der IPC- oder Irgafos-Werte mehrere Kombinationen von veränderten Prozessparametern geben würde.

ID 49 soll die Produktionseffizienz, also den Ausschuss während der Produktion, auf Basis der eingestellten Produktionsparameter schätzen. Dies war nicht sinnvoll möglich, da nicht alle Events, welche zu einem phasenweisen erhöhten Ausschuss führen, sicher detektiert werden können. Zusätzlich sind nicht alle Ausschüsse digital erfasst oder auf einen konkreten Zeitpunkt während der Produktion rückführbar.

Der größte Vorteil der mathematischen Modelle ist gleichzeitig auch ihr größter Nachteil. Die Betrachtung der Differenzen bei den drei IPC-Attributen ermöglichte erst die Modellbildung mit realistischer Abbildung der Wirklichkeit. Allerdings sind die Lösungen der neuronalen Netze unabhängig davon, an welcher Stelle des Prozessfensters die Berechnung angesiedelt ist. In den Randbereichen der zulässigen Prozessgrenzen kann, ausgehend von einer möglicherweise ebenfalls grenzlagigen IPC, über die Anpassung der Prozessparameter der Bereich der sinnvollen Produktion verlassen werden. Abbildung 69 verdeutlicht dieses Problem anhand von zwei Klammern (rot und schwarz). Die schwarze Klammer symbolisiert mit ihrer Position im Prozessfenster eine gute Abbildungsgüte, da auch bei starker Aussteuerung eines Prozessparameters eine realistische Änderung berechnet werden kann. Die mögliche Aussteuerung ist unabhängig von den Absolutwerten und kann sich demnach auch an der Grenze des Prozessfensters befinden. Daher kann es, wie im Beispiel der roten Klammer in Abbildung 69, zu einer berechneten Änderung kommen, die der Prozess nicht in der Lage ist abzubilden. Dies ist eher als theoretisches Problem zu sehen, da die Prozessparameter tendenziell mittellagig in den Maschinen eingestellt werden. Durch die Anzeige der Absolutwerte im Simulationsprogramm ist es für den Bediener nochmals einfacher zu bewerten, welche Parameter variiert werden sollten und welche bereits grenzlagig angesteuert sind. Die maximal zulässigen möglichen Grenzen der Prozessparameter könnten zukünftig in das Simulationsprogramm integriert werden und würden somit Einstellungen, welche über das Prozessfenster hinausgehen, verhindern.

Die beschriebene Problematik gilt nicht für die Berechnung des Irgafos-Wertes, da konkret der Absolutwert zur Berechnung herangezogen wird. Dennoch würde auch hier die Einschränkung auf ein maximal mögliches Prozessfenster Vorteile haben, schließlich gelten ebenfalls die prinzipiellen Prozessgrenzen. Ein Design Space ist für die Herstellung des CCO-Behälters nicht angelegt worden. Wenn gewünscht, kann über das Simulationsprogramm ein möglicher Design Space für die Prozessparameter festgelegt werden. Somit könnten auch Zustände erzwungen werden, welche tendenziell niedrige Ausschussraten besitzen oder alle Parameter mit ausreichend Reserve, aus Sicht der Prozessgrenzen, versehen. Neben dem fehlenden Design Space existiert auch keine CSS (vergleiche dazu Kapitel 2.3.4), welche die Prozesskontrolle durch den bekannten Zusammenhang zwischen CPP und CQA ableitet. Durch den nun ermittelten Zusammenhang kann gezeigt werden, dass die In-Prozess-Kontrollen ausreichen, um Schwankungen der Herstellgüte durch ungünstig eingestellte Prozessparameter zu erkennen. Denn alle

relevanten Parameter, welche zur Prozesssteuerung verwendet werden, besitzen einen Einfluss auf die CQAs. Die Einstufung der Kritikalität, welche Bestandteil der CSS bei Boehringer Ingelheim ist, wird über die Simulationsmodelle leicht möglich.

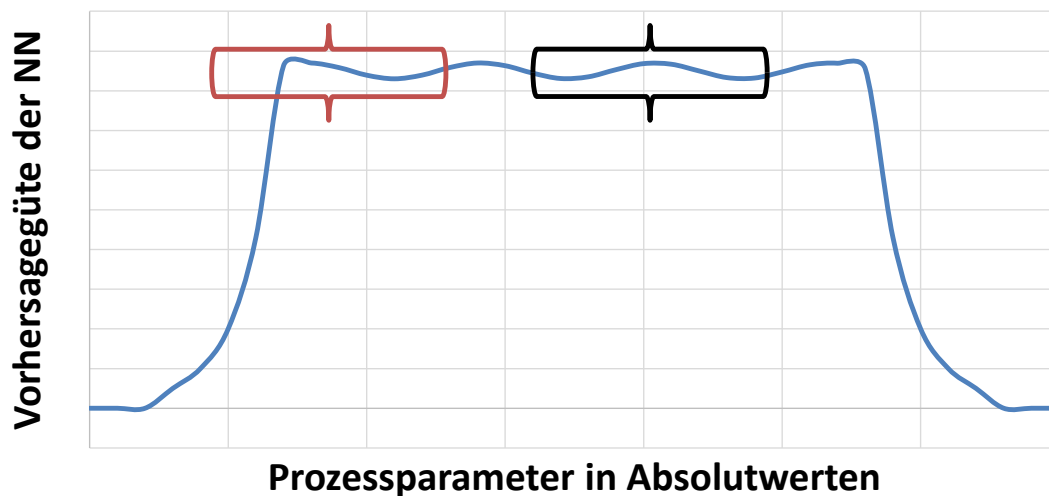


Abbildung 69: Angedeutete Ausprägung der Vorhersagegüte des mathematischen Modells in Abhängigkeit der Absolutwerte eines Prozessparameters. Das ausgebildete Plateau spiegelt das Prozessfenster wider, in dem eine normgerechte Produktion möglich ist. Der oszillierende Verlauf soll systemimmanente Prozessschwankungen andeuten. Rote Klammer: Anwendung des neuronalen Netzes in Grenzlage. Schwarze Klammer: Anwendung des neuronalen Netzes innerhalb des Prozessfensters.

Eine weitere Einschränkung des Programms ist, dass keine mechanischen Einstellungen vom Programm berücksichtigt werden, welche nach einer IPC auftreten. Letztlich kann die Maschine simulativ nur betrachtet werden, wenn eine valide IPC-Messung als Ausgangszustand vorliegt. Zur initialen Einstellung der Maschine kann das Simulationsprogramm somit nicht genutzt werden.

Zur Erstellung der neuronalen Netze wurden Daten aus der Produktion und diverser Testläufe herangezogen. Weitere Datensätze aus Evaluierungsläufen könnten die mathematischen Modelle weiter verbessern oder deren Validität nochmals untermauern. Eine Integration der neuen Systemzustände ist nicht automatisch möglich. Neue Zustände müssen in die Excel-Tabelle eingepflegt und anschließend in der Programmierumgebung zur Erzeugung der Modelle erneut erstellt werden.

Während der Modellerstellung wurden die Umgebungsvariablen (Luftdruck und Luftfeuchte) testweise in die neuronalen Netze integriert. Die Ergebnisse waren über alle Modelle hinweg nicht valide. Die Modelle besaßen sehr schlechte Scoring-Werte mit hohen Fehlerraten oder das Verhalten der neuronalen Netze war bei Modulation der Umgebungsparameter nicht realistisch. Dies zeigte sich durch eine Überrepräsentation der Effekte der Störgrößen. Das Verhalten lässt sich durch zwei Eigenschaften erklären. Zum einen ist der absolut Luftdruck nach den Ergebnissen der Modellbildung per se nicht geeignet um einen Eingangsparameter des Blasformprozesses darzustellen. Es wird vermutet, dass die Maschine jeden Einfluss des wirkenden Luftdrucks ausgleichen kann. Lediglich schnelle Änderungen des Luftdrucks führen zu einem veränderten Schlauchlauf und somit zu einem kurzfristig höheren Ausschuss während der Pro-

duktion. Die CQAs oder IPC-Ergebnisse beeinflussen sie nicht unmittelbar. Anders die Luftfeuchte: diese beeinflusst in der Blasform die Auskristallisation der Kunststoffschmelze. Auswirkungen der Luftfeuchte auf den Prozess sind nur zu Beginn der Produktion zu erwarten, wenn die Maschine noch nicht komplett warm ist und Kondensationseffekte stattfinden. Nach etwa 30min Betriebszeit befindet sich die Maschine in einem eingeschwungenen Zustand [23] und die Luftfeuchte bzw. die Änderung der Luftfeuchte hat keinen Einfluss auf den Prozess. Durch die Reinraumbedingungen und -überwachung im Herstellbereich sind auch mögliche starke Abweichungen der Luftfeuchte zu detektieren und eine Produktion nicht möglich. Daher birgt eine Betrachtung von besonders hohen oder niedrigen wirkenden Luftfeuchten im Produktionsbereich keinen Mehrwert.

4.4 Abschluss

Werden Risikoanalysen nicht, falsch oder unvollständig durchgeführt, kann dies lange Schatten werfen. Im Falle des in Kapitel 1.2 erwähnten chinesischen Herstellers Zhejiang Huahai Pharmaceutical führte die ermittelte Nitrosaminbelastung zu weltweiten Rückrufen. Der sich damit einstellende Fokus auf diesen Stoff bringt nun alle Humanpharmaziehersteller in Zugzwang. Alle Medikamente, welche chemisch synthetisierte Wirkstoffe enthalten, müssen auf das potentielle Risiko einer Nitrosamin-Verunreinigung hin überprüft werden. Zunächst über eine risikobasierte Vorbetrachtung der theoretisch möglichen Belastung. Später auf Basis der Ergebnisse der Vorbetrachtung auch durch laborchemische Überprüfungen von Wirkstoffen mit einem hohen Risiko einer Nitrosaminbelastung. [92]

Dies zeigt deutlich wie wichtig eine konsequente und zeitnahe Risikobetrachtung der Prozesse in der pharmazeutischen Entwicklung und Herstellung ist. Risikoanalysen müssen ganz selbstverständlich zum Tagesgeschäft in der Produktion gehören. Eine ehrliche Auseinandersetzung mit den betrachteten Themen ist unerlässlich und dient nicht nur der Inspektionssicherheit. Konsequente gepflegte und vollständige Risikobetrachtungen vereinfachen die Arbeit. Sie sorgen für einen Wissensspeicher und ermöglichen die Planung sowie Nachverfolgung von Qualifizierungs- und Validierungsarbeiten. FMEA Meetings eignen sich zudem hervorragend für neue Mitarbeiter um einen Prozess/ ein Equipment neu kennenzulernen. Auch ohne Vorwissen wird die Methodik der FMEA nähergebracht und mittels gesundem Menschenverstand kann zur Qualität der Risikobewertung beigetragen werden.

Simulationen sind ein geeignetes Mittel zur Prozessabbildung und ermöglichen es die grundsätzlichen Zusammenhänge eines Vorgangs abzubilden. Unabhängig davon, ob die Simulation auf Basis einer Formel, Daten aus einem Design of Experiment oder durch geeignete statistische Aufbereitung kommt, können verschiedene Zustände ermittelt werden. Diese können mehr Zustände beinhalten als initial zur Modellbildung benötigt wurden. Damit lassen sich schneller, einfacher und kostengünstiger unbekannte Zustände berechnen. Die Simulation erzeugt somit ein gesamthafes Bild eines Prozesses und ermöglicht die Identifizierung von Grenzen, kritischen Prozesseinflüssen und potentiellen Steuerungsmöglichkeiten. Im Falle dieser Dissertation wurde die Simulation zum Korrelationsnachweis und der quantitativen Bewertung dessel-

bigen genutzt. Abhängigkeiten beim Blasformprozess konnten durch das Verfahren des maschinellen Lernens bestimmt werden. Dies ist bei anderen Maschinen/ Prozessen nicht zwingend in gleichem Umfang möglich. Abhängigkeiten von Mechanik und Bauteilen sind nicht in jedem Fall gut greifbar oder können in der notwendigen Anzahl an Zuständen zur Verfügung gestellt werden.

Maschinelles Lernen beinhaltet verschiedenste Möglichkeiten, mittels mathematischer Modellierung eine Prozessabbildung zu erstellen. Jedes Modell besitzt Fehler und jede sensorische Datenerhebung ist fehlerbehaftet. Somit ist jedes Ergebnis nur so gut wie das gewählte zugrundeliegende Modell und der zur Verfügung stehende Datensatz. [22] Die Aussagen der Modelle müssen vom Nutzer interpretierbar sein und schlechte Annäherungen von guten Annäherungen unterschieden werden. Dazu müssen neben geeigneter Verfahren, wie Scoring und Fehlerwerte, auch eine sinnvolle Visualisierung und ein prinzipielles Prozessverständnis existieren. Im Falle des betrachteten Blasformprozesses konnte die Modellvalidität von Prozessexperten und Erkenntnissen aus Evaluierungsläufen bestätigt werden. Darüber hinaus konnte die Aussage, dass der Blasformprozess nicht sinnvoll simulierbar ist [23], widerlegt werden. Es stimmte, dass mit den reinen Absolutwerten des Prozesses keine realistische Prozessvorhersage möglich war. Zudem krankte die Modellfindung an fehlenden quantitativen Angaben der Maschine. Erst die Berechnung einer Zustandsänderung, ausgehend von einem bekannten Zustand und der Parameteränderungen, konnte die Probleme umgehen. Eine produktive Nutzung der erstellten neuronalen Netze ist letztlich erst über eine geeignete Software möglich geworden. Die Datenbankverbindungen und in der Software hinterlegten Funktionen ermöglichen es Zustandsvorhersagen zu treffen. Ohne Datenbankverbindungen und/ oder modellspezifische Vorverarbeitung ist die Simulation nicht möglich. Der erarbeitete Ansatz wird daher auch bei anderen Maschinen empfohlen, wo ähnliche Herausforderungen bezüglich der Datenlage existieren.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist bei Boehringer Ingelheim in der Abteilung der Produkt- und Prozesstechnologie (PPT) des Respimaten entstanden. Diese Abteilung betreut die Kartuschenproduktion innerhalb des Respimaten und verwaltet, in Zusammenarbeit mit den restlichen zugehörigen Fachabteilungen, die Risikodokumentation des Produktes und Produktionsprozesses. Dazu gehören FMEAs und Risk Assessments, welche erstellt und regelmäßig oder anlassbezogen aktualisiert werden müssen. Über die Jahre entwickelte sich das Bild einer sehr heterogenen Risikodokumentationslandschaft. Das Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die vorhandenen FMEAs und Risk Assessments im Rahmen einer Gap-Analyse zu untersuchen und basierend darauf Lösungskonzepte zu entwickeln. Darüber hinaus sollte die fehlende Prozess-FMEA der Coextrusionsblasmaschinen für Kunststoffbehälter mit nachvollziehbarer Verknüpfung sowie Bewertung von CPPs und CQAs neu erstellt werden.

Die Gap-Analyse brachte diverse Schwachstellen der Risikodokumentation zu Tage, wie sie auch in der einschlägigen Literatur zu finden sind. Dazu zählen beispielsweise unterschiedliche Detailtiefen in den Dokumenten, verschiedene Formate (PDF, Microsoft Excel oder Word) sowie abweichende Formulierungen. In Summe mündet dies in einer zunehmend aufwändigeren Pflege der Dokumente bei erhöhtem Suchaufwand innerhalb der Risikodokumentation.

Das Problem der aufwendigen Suche innerhalb der heterogenen Risikodokumentation wurde durch eine neu entwickelte intelligente Suchsoftware mit integrierter Datenbank adressiert. Die Datenbank enthält alle FMEAs und Risk Assessments, welche mit dem Suchprogramm auf einfachste Art und Weise durchsucht werden können. Dopplungen und Widersprüche sind damit schnell und einfach identifizierbar. Darüber hinaus wurde ein allgemeingültiges Konzept zur Erstellung von Prozess-FMEAs entwickelt. Ein generischer Risikokatalog mit Informationen zu Fehlerursachen und möglichen Vermeidungs- und Entdeckungsmaßnahmen kann während der Erstellung der FMEA genutzt werden. FMEAs sind somit leichter zu erstellen und besitzen automatisch den gleichen Aufbau sowie Detailtiefe.

Für die Bewertung des Zusammenhangs von CPPs und CQAs bei der Coextrusions-Blasformung wurde ein mathematisches Modell des Produktionsprozesses entwickelt. Grundlage waren die vorhandenen Prozess- und IPC-Daten aus der Herstellung. Mittels überwachtem maschinellen Lernens wurden die verschiedenen Regressionsmodelle (u.a. mehrere IPC- und Qualitätsattribute) erstellt. Die ermittelten Modelle konnten daraufhin visualisiert und durch die Berechnung der Scoring- und Fehlerwerte bewertet werden. Durch eine geeignete Variation der Eingangsparameter wurde der generelle Effekt auf den Ausgang sichtbar. Die Ergebnisse wurden in die zugehörige FMEA integriert und untermauern dort die Aussagen der Mitarbeiter. Darüber hinaus konnten aus den Daten Aussagen zu den Einflüssen der Umgebungsvariablen Lufttemperatur und Luftfeuchte getroffen werden.

Die mathematischen Modelle wurden zusätzlich in ein selbst entworfenes Simulationsprogramm überführt und ermöglichen dort, durch die Anbindung an die Prozessdatenbanken aus der Herstellung, die Produktionsüberwachung sowie die prädiktive Schätzung der Ausgangswerte bei veränderten Parametern.

6 Abstract

This thesis was written at Boehringer Ingelheim in the department of product and process technology (PPT) of the Respimat. It supervises the cartridge production within the Respimat and manages, in cooperation with the other related departments, the risk documentation of the product and production process. This includes FMEAs and Risk Assessments, which have to be created and updated regularly or as required. Over the years, the picture of a very heterogeneous risk documentation developed. The aim of this PhD thesis was to examine the existing FMEAs and Risk Assessments in the context of a gap analysis and to develop solution concepts based on this. In addition, the missing process FMEA of the coextrusion blow moulding machines for plastic containers was to be re-created with traceable links and evaluation of CPPs and CQAs.

The gap analysis identified various gaps in the risk documentation, as can be found in the relevant literature. These include varying levels of detail in the documents, different formats (PDF, Microsoft Excel or Word) and different wording. All in all, this results in an increasingly complex maintenance of the documents with increased search effort within the risk documentation.

The problem of the time-consuming search within the heterogeneous risk documentation was addressed by a newly developed intelligent search software with integrated database. The database contains all FMEAs and Risk Assessments, which can be searched with the search program in the simplest possible way. Duplications and contradictions can thus be identified quickly and easily. Furthermore, a general concept for the creation of process FMEAs was developed. A generic risk catalogue with information on the causes of errors and possible avoidance and detection measures can be used during the creation of the FMEA. FMEAs are thus easier to create and automatically have the identical structure as well as the same level of detail.

A mathematical model of the production process was developed to evaluate the relationship between CPPs and CQAs in coextrusion blow moulding. The basis was the existing process and IPC data from the production. The various regression models (including several IPC and quality attributes) were created using monitored machine learning. The determined models could then be visualized and evaluated by calculating the scoring and error values. By a suitable variation of the input parameters the general effect on the output became visible. The results were integrated into the corresponding FMEA and substantiate the statements of the employees. Furthermore, the data could be used to make statements about the influences of the environmental variables air temperature and humidity.

The mathematical models were additionally transferred into a self-designed simulation program, where they are linked to the process databases of the production. They also enable production monitoring as well as predictive estimation of the output values in case of changed parameters.

7 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Werken wörtlich oder sinngemäß übernommenen Gedanken sind unter Angabe der Quellen gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich bisher keine Prüfungsarbeit mit gleichem oder ähnlichem Thema bei einer Prüfungsbehörde oder anderen Hochschule vorgelegt habe.

Ingelheim, den 20.02.2020

PHILIPP GATTIG

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Philipp Gattig
geb. am 05.02.1987 in Lutherstadt Wittenberg
ledig, keine Kinder

Schulbildung

| | |
|-------------------|----------------------------------|
| 07/1993 – 07/1997 | Grundschule Kropstädt |
| 08/1997 – 07/1999 | Sekundarschule Zahna |
| 08/1999 – 03/2006 | Melanchthon Gymnasium Wittenberg |

Berufsausbildung

| | |
|-------------------|---|
| 04/2006 – 03/2009 | Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger im Krankenhaus Paul-Gerhardt Stift in Lutherstadt Wittenberg |
|-------------------|---|

Hochschulstudium

| | |
|-------------------|---|
| 10/2009 – 05/2015 | Biomedizinische Technik an der Technischen Universität Ilmenau, Abschluss M. Sc. am 20.05.2015 |
| 02/2017 – 01/2020 | Promotion an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie & Biopharmazie im Arbeitskreis Prof. Langguth. Durchgeführt in der Abteilung für Prozess- und Produkttechnologie des Respiromaten bei Boehringer Ingelheim |

Berufstätigkeit

| | |
|---------------------|--|
| 04/2009 – 09/2009 | Gesundheits- und Krankenpfleger im Intensivbereich des Evangelischen Krankenhaus Paul-Gerhardt Stift in Lutherstadt Wittenberg |
| 09/2015 – 01/2017 | Ingenieur (Consultant) bei Boehringer Ingelheim |
| 02/2020 – bis heute | Automatisierungs-Ingenieur bei Boehringer Ingelheim |

9 Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim, *Schnittbild vom Respimat*. 2018.
2. Wieczorek, D., *Statistische Versuchsplanung - Angewandt auf technische Systeme*, in „Das ist gar kein Modell!“. 2010, 1. Auflage, GWV Fachverlage GmbH (Springer). p. 170-187.
3. Dubbel, H., Grote K.-H. und Feldhusen, J., *Taschenbuch für den Maschinenbau*. 2007, 22. Auflage, Springer: Berlin. p. 25 (P-F5).
4. Boehringer Ingelheim, *Spiriva Respimat*. 2019: Gebrauchsinformation: Information für Patienten; Spiriva Respimat.
5. Boehringer Ingelheim, *Control Strategy for Drug/Device Combination Products (Single Entity)*. 2019: Boehringer Ingelheim intern. p. 1-14.
6. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q9 on quality risk management (Step 5)*, Overview of a typical quality risk management process. 2015, European medicines agency: Risk management methods and tools. p. 4.
7. Zhang, L. und Mao, S., *Application of quality by design in the current drug development*. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2017. **12**(1): p. 5.
8. Ericson, C.A., *Introduction to A Fault tree analysis*, Safety Solutions LLC. 2014. p. 4-13.
9. Brosius, A., *Design of Experiments - DoE*, Technische Universität Dresden. 2016. p. 20-23.
10. Maucher, J., *Trainings- und Testphase beim maschinellen Lernen*. 2012. [Abgerufen am 13.11.2019]; Abrufbar auf: <https://www.hdm-stuttgart.de/~maucher/Python/SklearnIntro/html/dataminingSklearn.html>.
11. Renn, O., *Risikowahrnehmung-Psychologische Determinanten bei der intuitiven Erfassung und Bewertung von technischen Risiken*. 1989: p. 167-169.
12. Werdich, M., *FMEA: Einführung und Moderation [FMEA: Introduction and presentation]*. 2011, 1. Edition, Vieweg+Teubner: Berlin. p. 93-99.
13. Boehringer Ingelheim. *Unternehmensprofil*. 2018. [Abgerufen am 19.11.2018]; Abrufbar auf: <https://www.boehringer-ingelheim.de/unternehmensprofil/unsere-unternehmen>.
14. Schürmann, W., et al., *Respimat® Soft Mist™ Inhaler versus Hydrofluoroalkane Metered Dose Inhaler*. Treatments in respiratory medicine, 2005. **4**(1): p. 53-61.

15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), *Valsartan: chargenbezogener Rückruf valsartanhaltiger Arzneimittel, deren Wirkstoff von dem chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical produziert wurde*, in *Pressemitteilung 5/18*. 2018. [Abgerufen am 04.07.2018]; Abrufbar auf: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2018/pm5-2018.html>
16. Godwin, F. *Zhejiang Huahai Pharmaceutical 11/29/18*. [Warning Letter] 2018. [Abgerufen am 05.04.2019]; 320-19-04:[Warning Letter an API Hersteller]; Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm628009.htm>.
17. Schloske, A., *FMEA und Besondere Merkmale*, in *DGQ-Regionalkreis Ostwestfalen-Lippe*, Fraunhofer Institut für Produktionstechnik und Automatisierung. 2017: Bielefeld. p. 31-32.
18. Werdich, M., *FMEA: Einführung und Moderation [FMEA: Introduction and presentation]*. 2011, 1. Edition, Vieweg+Teubner: Berlin. p. 20-21.
19. Peter, G., et al., *Expert Systems: The Technology of Knowledge management and Decision Making for the 21st Century*. 2002, Academic Press. p. 1414-1416.
20. Price, C. and N. Taylor, *Multiple fault diagnosis from FMEA*, in *Fourteenth national conference on artificial intelligence and ninth conference on Innovative applications of artificial intelligence*. 1997, John Wiley & Sons LTD,: Proceedings of AAAI-97/IAAI-97. p. 1052-1057.
21. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development (Step 5)*, in *Linking material attributes and process parameters to drug product CQAs*. 2017, European medicines Agency. p. 13ff.
22. Struckmeier, J., *Mathematische Modellierung und Simulation*, Universität Hamburg. 2004 (WS): Fachbereich Mathematik. p. 4-5.
23. Boehringer Ingelheim, *Anlagenverhalten der Blasmaschinen - Aussagen der Technischen Assistenten*. 2019.
24. Fleischer, B. und Theumert, H., *Entwickeln, Konstruieren, Berechnen*. 2016. 5. Auflage, Springer Vieweg. p. 2.
25. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development (Step 5)*, in *Linking material attributes and process parameters to drug product CQAs*. 2017, European medicines Agency. p. 5.
26. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development (Step 5)*, in *Linking material attributes and process parameters to drug product CQAs*. 2017, European medicines Agency. p. 12-13.

27. Krüger, D., *Bekanntmachung zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV*, Bundesministerium für Gesundheit. 2015: Bundesanzeiger: BAnz AT 27.05.2015 B2
28. Boehringer Ingelheim, *Durchführung von FMEAs*, in 005-000533 (6.0). 2017: Standard Operating Procedure. p. 3-4.
29. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q9 on quality risk management (Step 5)*, in *Risk management methods and tools*. 2015, European medicines agency. p. 3-5.
30. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q9 on quality risk management (Step 5)*, in *Risk management methods and tools*. 2015, European medicines agency. p. 6-8.
31. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system (Step 5)*, in *Knowledge management and quality risk management*. 2015, European medicines agency. p. 4-5.
32. ICH Expert Working Group, *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system (Step 5)*, in *Knowledge management and quality risk management*. 2015, European medicines agency. p. 6-11.
33. Expertenfachgruppe EFG 10 (Qualifizierung/Validierung), *Aide-Mémoire 07122901: Inspektion der Validierung von Herstellprozessen (Prozessvalidierung)*, Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten. 2017, Maas & Peither AG – GMP-Verlag: GMP-Berater (AL53). p. 25-31.
34. Maas&Peither GMP Verlag. *H.3.2 EU-GMP-Leitfaden Teil II Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe*. 2014. [Abgerufen am 20.11.2019]; Abrufbar auf: https://www.gmp-berater.de/showdoc/GMP-BERATER/GMP-Regularien/H-EU-GMP-Leitfaden/H32-EU-GMP-Leitfaden-Teil-II-Grundlegende-Anforderungen-fuumlr-Wirkstoffe-zur-Verwendung-als-Ausgang?docId=docs/h03_2.html&alias=GMPReg_H_3_2_EndAli&activeToolBarTab=document&startSite=false&fdl=false&event=navigation&from=tree.
35. Active Pharmaceutical Ingredients Committee, “*How to do*” Document - Interpretation of the ICH Q7 Guide, in Version 11, APIC & cefic. 2018. p. 3-4.
36. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry - PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, in *Pharmaceutical CGMPs*. 2004. p. 5-12.
37. FDA Center for Devices and Radiological Health, *Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers*. 1997. p. 3 und 43.

38. TÜV SÜD Product Service GmbH. *Die neue ISO 13485:2016. Ein kurzer Leitfaden zur überarbeiteten ISO 13485:2016*. 2016. [Abgerufen am 28.01.2019]; Abrufbar auf: <https://www.tuev-sued.de/uploads/images/1500972760031222610815/online-0038-db-iso-13485-de-280716.pdf>.
39. Breitenbach, J. und Fischer, D., *Die Pharmaindustrie*. 2013. 4. Auflage, Springer: Berlin/Heidelberg. p. 170.
40. Werdich, M., *FMEA: Einführung und Moderation [FMEA: Introduction and presentation]*. 2011, 1. Edition, Vieweg+Teubner: Berlin. p. 34-37.
41. Werdich, M., *FMEA: Einführung und Moderation [FMEA: Introduction and presentation]*. 2011, 1. Edition, Vieweg+Teubner: Berlin. p. 6.
42. APIS Informationstechnologien GmbH, *APIS IQ-Software - Manual 4th ed*. 2013. p. 3-4.
43. Eilers, J., *APIS IQ-Software*. 2008. p. 6.
44. Mikulak, R.J., McDermott, R. und Beauregard, M., *The basics of FMEA*. 2009, 2. Auflage, Productivity Press. p. 23-38.
45. Eilers, J., *APIS IQ-Software*. 2008. p. 13.
46. Johner, C., *Fehlerbaumanalyse*. Website: Johner Institut. 2015. [Abgerufen am 28.03.2019]; Abrufbar auf: <https://www.johner-institut.de/blog/iso-14971-risikomanagement/fault-tree-analysis-fta/>.
47. Schilling, S.J., *Beitrag zur dynamischen Fehlerbaumanalyse ohne Modulbildung und zustandsbasierte Erweiterungen, Doktorarbeit* (urn:nbn:de:hbz:468-20100070). 2009, Universität Wuppertal, Fakultät für Maschinenbau und Sicherheitstechnik: Wuppertal. p. 23 - 25.
48. Murugaiah, U., et al., *Scrap loss reduction using the 5-whys analysis*. International Journal of Quality & Reliability Management, 2010. **27**(5): p. 527-540.
49. Unnevehr, L.J. und Jensen, H.H., *The economic implications of using HACCP as a food safety regulatory standard*. Food policy, 1999. **24**(6): p. 625-635.
50. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), *Fragen und Antworten zum Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)-Konzept*. 2005: Berlin. p. 5.
51. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), *Fragen und Antworten zum Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)-Konzept*. 2005: Berlin. p. 1.
52. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), *Fragen und Antworten zum Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP)-Konzept*. 2005: Berlin. p. 3.

53. The British Standards Institution, *HACCP Gute Herstellungsverfahren für alle Bereiche der Lebensmittelbranche*. [Abgerufen am 20.02.2020]; Abrufbar auf: <https://www.bsigroup.com/de-DE/HACCP-Risiken-fuer-die-Lebensmittelsicherheit/>.
54. Gwiazda, A., et al., *Quality tools in a process of technical project management*. Journal of Achievements in Materials and Manufacturing Engineering, 2006. **18**: p. 439-442.
55. Windolph A. und Blumenau, A., *Problemlösung im Projekt: So funktioniert die Ishikawa-Methode*. In virtual education for professionals. 2019. [Abgerufen am 20.02.2020]; Abrufbar auf: <https://projekte-leicht-gemacht.de/blog/pm-methoden-erklart/ishikawa-diagramm/>.
56. Boehringer Ingelheim, *Control Strategy*, in 028-OCP-00298 (2.0). 2013: Corporate Procedure. p. 5-6.
57. Eilers, J., *APIS IQ-Software*. 2008. p. 32-33.
58. APIS Informationstechnologien GmbH, *APIS IQ-Software - Manual 4th ed.* 2013. p. 38.
59. Taraba, D., *Validierung GMP-pflichtiger Vorgänge und Methoden*, in *Biotechnologie / Bioinformatik*. 2013, Bachelorarbeit: Mittweida, Hochschule Mittweida. p. 81.
60. Hering, E. und Schloske, A., *Fehlermöglichkeits- und Einflussanalyse: Methode zur vorbeugenden, systematischen Qualitätsplanung unter Risikogesichtspunkten*. 2019, Springer-Verlag. p. 61-62.
61. Dhand, R., et al., *Improving usability and maintaining performance: human-factor and aerosol-performance studies evaluating the new reusable Respimat inhaler*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019. **14**: p. 510-512.
62. Dalby, R., Spallek, M. und Voshaar, T., *A review of the development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler*. International journal of pharmaceutics, 2004. **283**(1-2): p. 4-6.
63. Stavropoulos, N., *Darstellung, Analyse und Bewertung der Behälterqualität einer Inhalationskartusche unter Anwendung der Methode Quality by Design*, in *Wirtschaftsingenieurwesen*. 2016, Fachhochschule Bingen. p. 135.
64. Dalby, R.N., Eicher, J. und Zierenberg, B., *Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders*. Medical Devices (Auckland, NZ), 2011. **4**: p. 145-155.
65. Koltzenburg, S., Maskos, M. und Nuyken, O., *Grundlagen der Kunststoff-verarbeitung*, in *Polymere: Synthese, Eigenschaften und Anwendungen*. 2014, Springer. p. 461-496.
66. Parthier, R., *Messtechnik*. 2004, 8. Edition, Springer. p. 77 - 82.

67. Backhaus, K., et al., *Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung*. 2006, 15. Auflage, Springer. p. 58-60.
68. Klein, B., *Versuchsplanung- DoE: Einführung in Taguchi/Shainin-Methodik*, 4. Auflage. 2014, De Gruyter: Oldenbourg. p. 2-6.
69. Ertel, W. und Black, N.T., *Grundkurs Künstliche Intelligenz*. 2016, 4. Auflage, Springer. p. 191 - 199.
70. Inga Döbel, et al., *Maschinelles Lernen - Kompetenzen, Anwendungen und Forschungsbedarf*, Fraunhofer-Gesellschaft. 2018. p. 47-48 und 61.
71. scikit-learn developers, 3.2. *Tuning the hyper-parameters of an estimator*. 2019. [Abgerufen am 13.05.2019]; Abrufbar auf: https://scikit-learn.org/stable/modules/grid_search.html.
72. scikit-learn developers. 3.3. *Model evaluation: quantifying the quality of predictions*. 2019. [Abgerufen am 13.05.2019]; Abrufbar auf: https://scikit-learn.org/stable/modules/model_evaluation.html.
73. scikit-learn developers. *Preprocessing data*. 2019. [Abgerufen am 15.10.2019]; Abrufbar auf: <https://scikit-learn.org/stable/modules/preprocessing.html#preprocessing>.
74. Morik, K., *Vorlesung Maschinelles Lernen - Einführung und Überblick*. 2013, Technische Universität Dortmund: LS 8 Künstliche Intelligenz Fakultät für Informatik., p. 101-112.
75. Jabbar, H.K. und Khan, R.Z., *Methods to avoid over-fitting and under-fitting in supervised machine learning (comparative study)*. Computer Science, Communication and Instrumentation Devices, 2015: p. 163 - 165.
76. Timischl, W., *Angewandte Statistik - Eine Einführung für Biologen und Mediziner*. 2013, 3. Auflage, Springer. p. 313f.
77. Palm, G., Rückert, U. und Ultsch, A., *Wissensverarbeitung in neuronaler Architektur*, in *Verteilte Künstliche Intelligenz und kooperatives Arbeiten*. 1991, Springer. p. 508-518.
78. Kruse, R., et al., *Computational Intelligence*. 2011, 1. Auflage, Vieweg+Teubner Verlag. p. 63-64.
79. Ertel, W. und Black, N.T., *Grundkurs Künstliche Intelligenz*. 2016, 4. Auflage, Springer. p. 298-299.
80. Hastie, T., Tibshirani, R. und Friedman, J., *The Elements of Statistical Learning*. 2008, 2. Auflage, Springer: Springer Series in Statistics. p. 9 - 11.

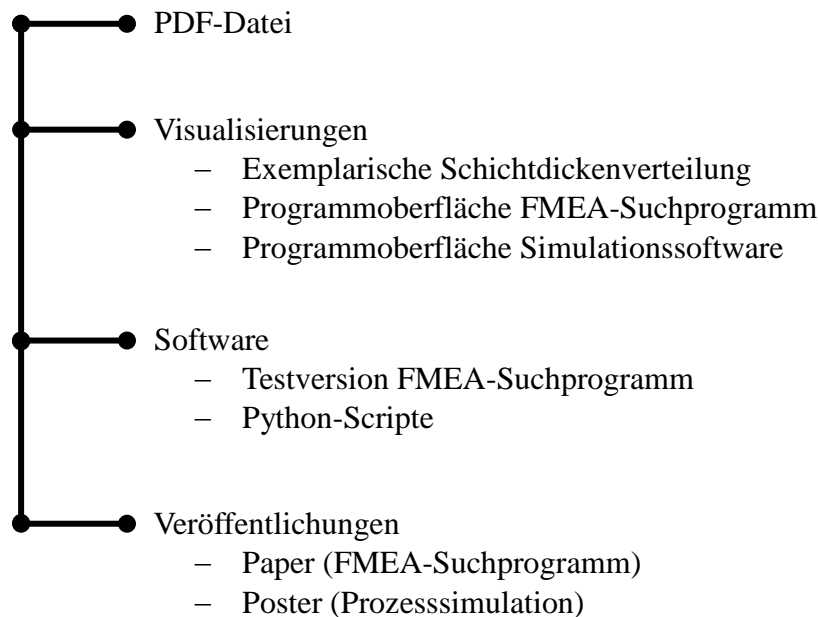
81. Jasmin Fischer, *Support Vector Machines*, in *Seminar "Statistische Lerntheorie und ihre Anwendungen"*, Universität Ulm. 2007. p. 17.
82. Breiman, L., *Random forests*. *Machine learning*, 2001. **45**(1): p. 5-32.
83. Traeger, D.H., *Einführung in die Fuzzy-Logik*. 1994, 2. Auflage, Vieweg+Teubner. p. 1-2.
84. The Linux Information Project. *BSD License Definition*. 2004. [Abgerufen am 21.05.2019]; Abrufbar auf: <http://www.linfo.org/bsdlicense.html>.
85. Renu, R., et al., *A knowledge based FMEA to support identification and management of vehicle flexible component issues*. *Procedia CIRP*, 2016. **44**(1): p. 158.
86. Price, C., *AutoSteve: Automated Electrical Design Analysis*, in *The 14th European Conference on Artificial Intelligence*. 2000, IOS Press. p. 721-725.
87. Python Software Foundation. *Python Lizenz Modell*. 2019. [Abgerufen am 12.02.2019]; Abrufbar auf: <https://docs.python.org/3/license.html>.
88. scikit-learn developers. *1. Supervised learning*. [Abgerufen am 14.10.2019]; Abrufbar auf: https://scikit-learn.org/stable/supervised_learning.html.
89. Sony Precision Technology Inc., *Bedienungsanleitung UI2A/U30A/U60A*. 2002, 1. Auflage (Version 6), Sony Precision Technology Inc. p. 9.
90. Eilers, J., *APIS IQ-Software*. 2008. p. 92.
91. McCrae, P., *Documentreader*. *Website LANG.TEC*. 2019. [Abgerufen am 06.11.2019]; Abrufbar auf: <https://www.langtec.de/index.php/produkte/>.
92. Moll, D., *EMA fordert: Alle chemischen Wirkstoffe auf Nitrosamine prüfen!* *DAZ.online*. 2019. [Abgerufen am 14.11.2019]; Abrufbar auf: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/26-09-2019/rundumschlag-der-ema-alle-chemischen-wirkstoffe-auf-nitrosamine-pruefen>.
93. scikit-learn developers. *Epsilon Support Vector Regression*. 2019. [Abgerufen am 12.11.2019]; Abrufbar auf: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.svm.SVR.html#sklearn.svm.SVR>.
94. scikit-learn developers. *Random Forest Regressor*. 2019. [Abgerufen am 12.11.2019]; Abrufbar auf: <https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.ensemble.RandomForestRegressor.html#sklearn.ensemble.RandomForestRegressor>.

95. scikit-learn developers. *MLPRegressor*. 2019. [Abgerufen am 12.11.2019]; Abrufbar auf:
https://scikit-learn.org/stable/modules/generated/sklearn.neural_network.MLPRegressor.html#sklearn.neural_network.MLPRegressor.

10 Anhang

- A) Verzeichnisstruktur CD
- B) Generischer Risikokatalog
- C) Tuningparameter der neuronalen Netze

Anhang A – Verzeichnisstruktur CD



Anhang B – Generischer Risikokatalog

| Fehlerart | Fehlerursache |
|--|--|
| <Generische Risikopunkte> 1.a.12 Kein korrektes Wiederanlaufverhalten nach dem Not-Aus | <Not-Aus> 3.a.1 Falsche Programmierung/ Installation |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Abnahme> 3.b.1 FAT nicht spezifikationsgerecht |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Abnahme> 3.b.2 SAT nicht spezifikationsgerecht |
| | Verpflichtung nach Betriebssicherheitsverordnung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Abnahme> 3.b.3 Sicherheitsbetrachtung nicht durchgeführt |
| | Hinweis: Verpflichtung nach Betriebssicherheitsverordnung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.13 Kein korrektes Wiederanlaufverhalten nach einem Stillstand | <Wiederanlaufverhalten> 3.c.1 Falsche Programmierung |

| | |
|--|--|
| | Hinweis: (z.B. Medienausfall, Druckluft, Strom, etc.) bzw. einem Stillstand bei Stopp der Anlage |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.14 Dokumentation bildet Anlage nicht ab | <Techn. Dokumentation> 3.d.1 Daten in Dokumentation falsch eingetragen/ vom Hersteller geliefert |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.15 Anlage nicht zugänglich/ reinigbar | <Maschine ist reinigbar/ zugänglich> 3.e.1 Design und Materialauslegung der Maschine entspricht nicht den Anforderungen |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.16 Anlage unbeständig gegenüber Reinigungsmittel | |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.17 Reinigungsvorgaben nicht vorhanden | <Reinigungsvorgabe vorhanden> 3.f.1 Reinigungsvorgaben nicht vorhanden |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.30 Prozess nicht spezifikationsgerecht | <Dateneingabe> 3.g.1 Falsche Funktion/ Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.10 Daten können nicht korrekt eingegeben werden | |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.3 Datenspeicherung nicht vollständig | <Datenspeicherung (Maschinenparameter)> 3.h.1 Falsche Funktion/ Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Automatikbetrieb> 3.i.1 Automatikbetrieb - Falsche Funktion |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Automatikbetrieb> 3.i.2 Grundstellungsfahrt - falsche Funktion |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.30 Prozess nicht spezifikationsgerecht | |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.20 Verlust von Maschinendaten, Rezeptdaten und Rohdaten | <Automatikbetrieb> 3.i.3 Anlage speichert letzten Zustand nicht |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | Hinweis: Bei Umschalten von Hand- oder Tippbetrieb gehen die Betriebsdaten verloren |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Effizienz der Maschine> 3.j.1 Maschine erreicht geforderte Effizienz nicht |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Tippbetrieb> 3.k.1 Tippbetrieb - Falsche Funktion |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Handbetrieb> 3.l.1 Handbetrieb - Falsche Funktion |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Leerfahren> 3.m.1 Leerfahren - Falsche Funktion |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.18 Kartuschen werden nicht effektiv transportiert | <Befüllung abrechen> 3.n.1 Befüllung abrechen - Falsche Funktion |

| | |
|--|--|
| <Generische Risikopunkte> 1.a.20 Verlust von Maschinendaten, Rezeptdaten und Rohdaten | <Pufferung der Maschinensteuerung> 3.o.1 USV nicht installiert/ kein kontrolliertes Stoppen der Anlage |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.23 Keine verifizierte Erfassung, Weitergabe oder Anzeige von Messwerten | <Sensoren sind kalibriert> 3.p.1 Sensor ist nicht kalibriert |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.25 Instandhaltung der Anlage nicht entsprechend Wartungsintervall | <Wartungsplan> 3.q.1 Wartungsplan fehlerhaft |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.26 Keine Anzeige von entsprechenden Alarm-/ Störmeldungen | <Anzeige von Alarmen auf dem HMI/ Ampel> 3.r.1 Falsche Installation/ Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Speichern der Alarme> 3.s.1 Vergangene Alarmmeldungen sind nicht abrufbar |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.1 Datenspeicherung nicht möglich | <Datenspeicherung vollständig/ unveränderbar> 3.t.1 Datenspeicherung - Falsche Funktion/ Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.2 Daten sind nicht lesbar | <Datenausgabe vollständig/ unveränderlich> 3.u.1 Datenausgabe - Falsche Funktion/ Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.4 Unautorisierter Schreibzugriff auf Rohdaten | <Rohdaten sind unveränderlich> 3.v.1 Rohdaten sind veränderlich |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.5 Unautorisierter Schreibzugriff auf internes BI-Netzwerk | <Unautorisierter Schreibzugriff von außen auf das BI-Netzwerk> 3.w.1 Fehlerhafter Zugriffsschutz auf das Netzwerk |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.7 Ausfall der Netzwerkschnittstelle | <Schnittstelle zw. Anlage/ Steuerung und übergeordnetem System> 3.x.1 Softwareausfall/ Hardwareausfall |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.6 Zugriff auf falsche Prozessdaten | <Schnittstelle zw. Anlage/ Steuerung und übergeordnetem System> 3.x.2 Falsche Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.31 AuditTrail nicht spezifikationsgerecht | <AuditTrail> 3.y.1 AuditTrail unvollständig Hinweis: Softwarefehler/ Schnittstellendefekt |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.31 AuditTrail nicht spezifikationsgerecht | <AuditTrail> 3.y.2 AuditTrail veränderlich |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.31 AuditTrail nicht spezifikationsgerecht | <AuditTrail> 3.y.3 AuditTrail nicht lesbar/ druckbar Hinweis: Hardwareausfall vom Speichermedium |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.21 Unsachgemäße Bedienung durch nicht autorisierte Bediener | <Berechtigungskonzept> 3.z.1 Passwort kann beliebig oft eingegeben werden |

| | |
|--|---|
| <Generische Risikopunkte> 1.a.21 Unsachgemäße Bedienung durch nicht autorisierte Bediener | <Berechtigungskonzept> 3.z.2 User wird nicht nach definierter Zeit ausgeloggt |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.21 Unsachgemäße Bedienung durch nicht autorisierte Bediener | <Berechtigungskonzept> 3.z.3 Die Zugriffsebenen und Berechtigungen wurden falsch ausgelegt |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.24 Kein Signalaustausch zw. den Maschinen | <Signalaustausch> 3.A.1 Kommunikation gestört - Falsche Installation/ Programmierung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.26 Keine Anzeige von entsprechenden Alarm-/ Störmeldungen | |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Sicherheitseinrichtungen> 3.B.1 Sicherheitseinrichtungen nicht umgesetzt/ funktionsfähig |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Maschinenauslegung für Respimat> 3.C.1 Maschine entspricht nicht den Vorgaben für den CNC-Bereich (Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftwechsel) |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.30 Prozess nicht spezifikationsgerecht | <Sofortstopp> 3.D.1 Sofortstopp - falsche Funktion Hinweis: Gegebenfalls vorherige Maschine mitbetrachten, da Produktstau möglich ist |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.33 System kann nicht neu konfiguriert werden | <Schnittstelle zur Datenübertragung> 3.E.1 Schnittstelle - nicht vorhanden |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.32 Anlage kann nicht in Betrieb genommen werden | <Schmiermittel> 3.F.1 Schmiermitteleinsatz |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.22 Nicht autorisierter Zugriff auf die Anlage | <Virenschutz> 3.G.1 Virenschutz nicht adäquat |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.33 System kann nicht neu konfiguriert werden | <Desaster Recovery> 3.H.1 Desaster Recovery nicht möglich |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.34 Elektrostatischer Schlag möglich | <Keine statische Aufladung> 3.I.1 Statische Aufladung der Anlage |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.8 Runden von Nachkommastellen fehlerhaft | <Runden von registrierten Parametern> 3.J.1 Falsche Programmierung/ Runden nicht spezifikationsgerecht Hinweis: Die registrierten Parameter sollen in der Anlage abgebildet werden (unter Berücksichtigung der vorgegebenen Nachkommastellen). Die Rundung erfolgt nach der Boehringer SOP 005-001074 für Runden und Mittelwertbildung von Messergebnissen. |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.29 Formateildokumentation fehlerhaft | <Formateildokumentation> 3.K.1 Nichteinhaltung der QUANT SOP |

| | |
|---|---|
| <Generische Risikopunkte> 1.a.11 Falsche Anbindung/ Auslegung der Schaltschränke | <Stromversorgung> 1.a.1 Montagefehler |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.28 Medienausfall Prozessdruckluft | <Prozessdruckluft> 1.b.1 Fehler bei Montage/ Installation |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.27 Falsche/ fehlerhafte Kennzeichnung Prozessdruckluft | |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.28 Medienausfall Prozessdruckluft | <Prozessdruckluft> 1.b.2 Störung von Vorgeschalteter Versorgung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.35 Medienausfall Vakuum | <Vakuum> 1.c.1 Störung von Vorgeschalteter Versorgung |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.36 Falsche/ fehlerhafte Kennzeichnung Vakuum | <Vakuum> 1.c.2 Fehler bei Montage/ Installation |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.19 Chargenuntermischung möglich | <Mitarbeiter prüft Line Clearance> 2.a.1 Line Clearance nicht überprüft |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.15 Anlage nicht zugänglich/ reinigbar | <Mitarbeiter reinigt Maschine> 2.b.1 Reinigung nicht spezifikationsgemäß |
| <Generische Risikopunkte> 1.a.9 Anforderungen durch das Berechtigungskonzept nicht erfüllt | <Schulung der Mitarbeiter> 2.c.1 Mitarbeiter sind nicht geschult |

Anhang C – Tuningparameter der neuronalen Netze

In Tabelle 38 werden die verwendeten Parameter zum Einstellen (Tunen) der mathematischen Modellbildung aufgeführt.

Tabelle 38: Wichtige Tuningparameter der verwendeten Regressionsmodelle aus der scikit-learn Bibliothek und ihre Funktion. Zusammengefasst nach [93-95].

| | | |
|--|--|--|
| Support Vector Machine | Kernel | Funktion der Trennebene im Hyperraum. |
| | C | Wichtung des Fehlerterms. |
| | Toleranz | Optimierungsparameter. Gibt an, bis zu welchem Grad der Ergebnisänderung gelernt werden soll. |
| | Epsilon-Umgebung | Bereich, in dem Abweichungen vom Idealwert nicht in die Berechnung eingehen. |
| Random Forests und Extra Trees Regressor | Anzahl der Verzweigungen | Entspricht der Anzahl möglicher Lösungen des Modells. |
| | „max_depth“ | Maximale Tiefe der Baumstruktur |
| | „min_samples_split“ und „min_samples_leaf“ | Vorgaben, zu welchen Bedingungen Knoten verzweigen können. |
| Künstliche neuronale Netze | Modelldesign (Hidden-Layer) | Anzahl der Knotenpunkte und Schichten des neuronalen Netzes bestimmen den Abstrahierungsgrad maßgeblich. |
| | Aktivierungsfunktion | Bestimmen das Ansprechverhalten eines Knotenpunktes. Schwellwertbehaftet, Linear, etc. Logistic = Sigmoidfunktion Identity = Lineare Funktion Tanh = hyperbolische Tangensfunktion Relu = Rechteckfunktion |
| | Toleranz | Optimierungsparameter. Gibt an, bis zu welchem Grad der Ergebnisänderung eine Anpassung der Gewichte vorgenommen soll. |
| | Alpha | Glättungsfaktor. |

Tabelle 39: Auflistung der finalen Tuningparameter der verwendeten neuronalen Netze.

| | PE-Schichtdicke | Kragenhöhe CCO | Gewicht CCO | Irgafos im PE | Masse- druck PE- Extruder | Masse- druck PP- Extruder |
|--------------------------------|-----------------|----------------|-------------|---------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Modell- design | (7,) | (4,4,) | (5,5,) | (6,3,) | (5,) | (5,) |
| Aktivie- rungsfunk- tion | Logistic | Logistic | Logistic | Relu | Identity | Identity |
| Toleranz | 0,075 | 0,0001 | 0,0001 | 0,5 | 0,2 | 0,2 |
| Alpha | 0,075 | 0,0001 | 0,0001 | 0,25 | 1,5 | 1,5 |

Hinweise zu den Tuningparametern

Im Modelldesign werden die „Hidden“-Schichten beschrieben. Die Anzahl der Ziffern beschreibt die Anzahl der Schichten und die Zahl gibt Auskunft über die Knotenpunkte pro Schicht. Im Beispiel der Kragenhöhe gibt es zwei Zwischenschichten, welche beide jeweils vier Knoten umfassen. Die Deklaration ist die gleiche wie in der Programmierumgebung. Darstellung in einer Klammer, getrennt durch Kommata).

Die Aktivierungsfunktion gibt vor, welche mathematische Grundfunktion verwendet wird. Die Auswahl erfolgte nach besten Scoring- und Fehlerwerten sowie der realistischen Abbildung der Graphen.