

## Verwendetes Datenmaterial

Dokument	Erklärung
Change und Fehler Management	<p>Für den Routinebetrieb muss ein Change-Management betrieben werden. Jeder Änderungswunsch wird bewertet und die neue, geänderte Funktion getestet. Der Change-Antrag und die neuerlichen Tests werden in die Validierungsdokumentation integriert.</p> <p>Aufgetretene Fehler in der Anwendung werden verfolgt und bewertet. Wenn notwendig, wird ein Fehler durch eine Programmänderung behoben.</p>

Zusätzlich sollte jedes Audit vorbereitet sein; vergleiche „How to survive an FDA-Computervalidation Audit“ [Forstedt]. Der Erfolg einer Inspektion hängt nicht zuletzt von der Fähigkeit ab, die Qualitätssicherungsmaßnahmen überzeugend präsentieren zu können.

Diese Form der Qualitätssicherung hat sich bewährt und ist bei div. Audits jeweils mit positivem Ausgang geprüft worden.

#### 4 Verwendetes Datenmaterial

Für die Auswertungen wurden Daten verwendet, die mit der unter Punkt 3 beschriebenen Datenbank von Ende 1998 bis Mitte 2003 erhoben wurden. Alle Daten entstammen der unter 4.2 beschriebenen pharmazeutischen Produktionsumgebung.

Um einen stabilen Rahmen für meine Untersuchung zu garantieren, wurden Ende 2003 alle Daten der produktiven Datenbank in eine separate Datenbank ausgelagert (Selektionskriterium war, dass das Datum der Probenziehung vor dem 01.05.03 gelegen hat). Der Zeitversatz sollte sicherstellen, dass alle Vorgänge (Keimidentifizierung, Überschreibungsbearbeitung, Dokumentation) zu diesen Daten abgeschlossen sind.

Insgesamt umfasst diese Datenbank 300.000 Einzelergebnisse und zusätzlich 22.000 Keimidentifizierungen, die an ca. 6.000 Messpunkten aus der Produktion erhoben wurden.

Über die Jahre verteilt ergibt sich folgendes Bild:

Jahr	Anzahl der Daten	Anzahl der Keimidentifizierung
1998	20312	1751
1999	54552	5050
2000	64915	4500
2001	69500	5441
2002	68599	4913
2003	22717	1094

## Verwendetes Datenmaterial

Da die Jahre 1998 und 2003 jeweils nur einen Teil eines Jahres umfassen, wurden in den meisten Auswertungen diese beiden Jahre nicht berücksichtigt. Da einige Prüfungen quartalweise oder nur 1x pro Jahr durchgeführt werden, würde es ein unvollständiges Bild ergeben, wenn keine vollen Perioden (hier ein Kalenderjahr) miteinander ausgewertet werden.

Verteilt auf die Monitoring Bereiche ist die Datengrundlage:

Monitoring Gruppe	Anzahl der Daten
1: Medien Monitoring (mikrobiologisch und physikalisch)	74466
2: Produktionsumgebung (mikrobiologisch)	134569
3: Produktionsumgebung (physikalisch)	24872
4: Personenmonitoring (mikrobiologisch)	50066
5: Technische Funktionsprüfung	9475

Deutlich zu erkennen ist, dass der Schwerpunkt der Datengrundlage mikrobiologische Prüfungen umfasst (ca. 2/3 aller Messwerte). Aus diesem Grund nimmt auch in dieser Arbeit die Auswertung der mikrobiologischen Daten einen Schwerpunkt ein.

#### 4.1 Datenmodell für die Auswertung

Um die Auswertungen zu vereinfachen wurde das unter Punkt 3.3 beschriebene Datenmodell angepasst. Dafür wurde das relationale Modell, wie es oben beschrieben wurde, quasi ausmultipliziert. Für die Auswertungen wurde dadurch das Datenmodell auf nur noch 3 Tabellen reduziert. Diese Tabellen enthalten allerdings viele redundante Informationen.

Die Überführung der Daten vom alten in das neue Modell erfolgte automatisch durch geprüfte SQL-Statements. Damit wurde sichergestellt, dass sich die Daten zwischen dem Produktiven- und dem Auswertungsdatenmodell in ihrer Struktur, aber nicht inhaltlich unterscheiden.

Als Qualitätssicherung wurde stichpunktartig anhand von 10 zufällig gewählten Auftragsnummern aus der Auswertungsdatenbank die Übereinstimmung mit den Papierrohdaten geprüft (siehe auch Punkt 9.1). Da die Übersetzung automatisiert abläuft, werden entweder alle Daten richtig oder alle Daten fehlerhaft transformiert (da jeder Datensatz in gleicher Weise übertragen wird). Durch den Nachweis von 6 richtig übertragenen Daten kann man davon ausgehen, dass alle Daten richtig in das Auswertungsmodell überführt worden sind.

Die erste der 3 Tabellen (Name „Daten“) beinhaltet alle Datenfelder aus den Stamm- und Ergebnisdaten der Produktionsdatenbank. Zwar sind damit alle Stammdaten vielfach redundant vorhanden, was die Datenmenge erheblich

erhöht, aber auf der anderen Seite wird die Struktur der Daten erheblich vereinfacht.

Die zweite Tabelle enthält alle Daten aus der Keimidentifizierung. Sie ist wie im Produktionsmodell über die eindeutige Ergebnisnummer mit der Tabelle „Daten“ verknüpft.

Das detaillierte Datenmodell der Auswertungsdatenbank ist in Anhang 3: Datenmodell der Auswertungsdatenbank angefügt.

### **Begründung für den Wechsel des Datenmodells für die Auswertung:**

Je nach Verwendung der Datenbank hat sich in Tests ein anderes Performance-Optimum gezeigt.

Gibt es viele Schreibvorgänge und gleichzeitige Zugriffe von mehreren Benutzern, so wird die beste Performance mit einer kleinen, relationalen Datenbank erzielt. Das ist das optimale Modell für die Produktionsdatenbank wie unter Punkt 3.3 beschrieben. Nachteilig ist, dass die Struktur aufgrund der vielen Tabellen relativ kompliziert ist und damit Auswertungsabfragen entsprechend komplex sein müssen.

In der Auswertungsdatenbank gibt es keine Schreibvorgänge und nur einen einzigen User. Die Abfragen werden durch das einfache Datenmodell im Vergleich zur produktiven Datenbank erheblich einfacher. Dafür wird allerdings die zu durchsuchende Datenmenge entsprechend größer. Die Prozessierung der einfacheren Abfragen hat gezeigt, dass mit dem einfacheren Datenmodell ein Performancegewinn zu erzielen war. D.h. die einfachere Struktur hat die gestiegene Datenmenge in der Gesamtperformance überkompensiert.

Durch die Transformation in das neue Datenmodell konnte eine Performanceverbesserung erzielt werden.

## **4.2 Beschreibung des untersuchten Produktionsbetriebs**

Alle Monitoring-Daten sind reale Daten des Produktionsstandortes Charlottenburg der Schering AG Berlin. Der Betrieb ist Anfang der 70er Jahre speziell für die Parenteralia-Produktion errichtet worden. Das damals verfolgte Prinzip war, das Gebäude um den Prozess herum zu errichten.

Die Produktionsstätte ist spezialisiert auf die Lösungsherstellung, Abfüllung, Sterilisation und optische Kontrolle von Parenteralia. Die Sekundärverpackung wird an einem anderen dafür spezialisierten Produktionsstandort ausgeführt.

Die Produktion ist in 3 miteinander verbundenen Gebäuden angesiedelt. Der neueste Teil, das Gebäude C055A wurde 1993 eingeweiht. Hier werden Echokontrastmittel in aseptischer Arbeitsweise hergestellt.

Der folgende Querschnitt (Abbildung 4) zeigt den Produktionsablauf anhand des Prozessflusses am Querschnitt der Gebäude C055 und C054.

## Verwendetes Datenmaterial

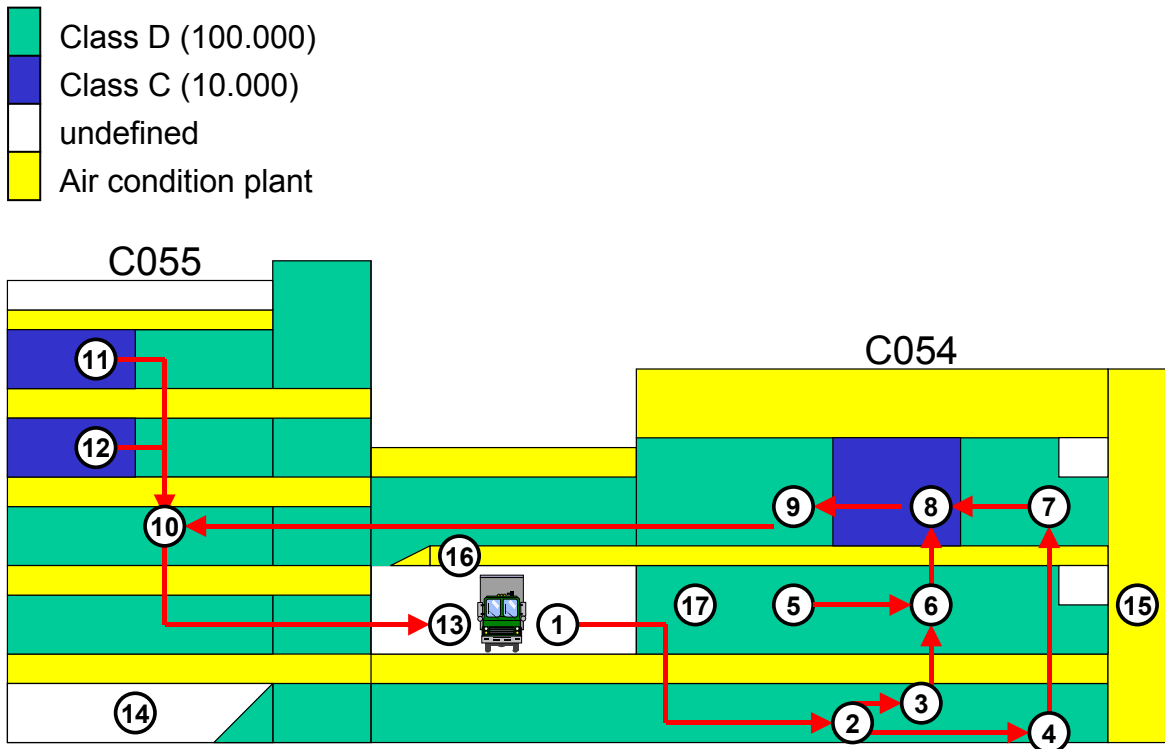


Abbildung 4 : Querschnitt durch das Produktionsgebäude

Tabelle 12: Erklärung der Produktionsabläufe

Nr.	Erklärung
1	Warenanlieferung
2	Roh- und Wirkstofflager
3	Zentrale Wiegezentrale
4	Siebdruck für Glas-Emballagen für Primärverpackung (z.B. Ampullen Bedruckung)
5	Reinstmedienzentrale (Herstellung von WFI, GE-Wasser, Reinstdampf usw.). Zentrale Versorgung aller Verbraucher über mehrere unabhängige Ringleitungssysteme.
6	Ansatzherstellung, Lösungsherstellung und Filtration
7	Reinigung und Vorbereitung der Primärverpackungen (Flaschen, Ampullen, Kartuschen, Fertigspritzen, usw.)
8	Abfüll-Linien 1-8 (Füllen und Verschließen der Primärverpackungen; teilweise mit aseptischer Herstellung)
9	Sterilisation im Endbehältnis

## Verwendetes Datenmaterial

Nr.	Erklärung
10	Optische Kontrolle
11	Abfüll-Linie 11
12	Abfüll-Linie 9 und 10 (Füllen und Verschließen der Primärverpackungen; teilweise aseptischer mit Herstellung)
13	Warenausgang, Ablieferung an Sekundärverpackung
14	Zentrale Personalschleuse mit Wasch- und Umkleideräume
15	Zentrales Lüftungssystem (Reinraumausführung)
16	Büros und Pausenräume
17	Mikrobiologisches und Chemisches Labor (Bearbeitung von In-Prozess-Kontrollen und Monitoring-Prüfungen)

Die gesamte Produktion erfolgt unter Reinraumbedingungen. Alle Mitarbeiter der Produktion schleusen sich zu Arbeitsbeginn in die Reinheitsklasse D ein. Nur von dieser aus sind alle anderen Produktionsbereiche zugänglich. Für den Zutritt in höhere Reinheitsklassen (C und B) ist ein erneutes Umkleideprozedere notwendig.

Ebenso werden alle verwendeten Materialien zu Beginn abgereinigt, in die generelle Reinheitsklasse D eingeschleust und verbleiben in dieser. Erst die fertigen Zwischenprodukte (primärverpackt) werden wieder zum Transport an den Verpackungsstandort ausgeschleust.

Die folgende Tabelle zeigt die jährliche Produktion in Millionen Einheiten aus dem Jahr 1999

Tabelle 13: Produzierte Einheiten in 1999

Produkt	Hergestellte Menge
Ampullen (1-30ml)	10,0
Vials (5-30 ml)	5,3
Infusions-Flaschen (50-500ml)	12,0
Fertigspritzen (10-20 ml)	1,5
Kartuschen (100ml)	1,6
Ampullen mit öligen Lösungen	19,8
Ampullen mit Lyophilisat	0,5
<b>Gesamt</b>	<b>50,7</b>

Ca. 400 Mitarbeiter waren am Produktionsstandort beschäftigt.

## Verwendetes Datenmaterial

Dieser Produktionsbetrieb wurde seit 2003 Stück an Stück zurück zum Hauptsitz in Berlin Wedding verlagert (Abschluss in 2004) und existiert heute nicht mehr in dieser Form [Schering-Blätter Nov 04].

### 4.3 Beschreibung des Umgebungsmonitorings im Produktionsbetrieb

Um die Reinraumbedingungen des Produktionsbetriebes sicherzustellen, ist mit Hilfe der Datenbank ein umfassende Monitoring-Programm aufgestellt worden.

Dafür wurden alle Anforderungen (wie unter Punkt 2.1 beschrieben) für ein Umgebungsmonitoring in die Stammdaten der Datenbank aufgenommen. Aus diesen Stammdaten wird dann von der Datenbank automatisch ein Probenziehplan für jede Woche erstellt.

Die Folgenden Tabellen zeigen eine Auswertung aller Stammdaten. Aus Ihnen ist die Anzahl und die Häufigkeit der Monitoringprüfungen dargestellt:

#### Monitoring Bereich 1: Reinstmedien

Reinstmedium	Anzahl der Analysepunkte insg. <sup>5</sup>	Anzahl der Prüfpunkte pro Woche <sup>6</sup>	Analysemethoden <sup>7</sup>
WFI	291	280,1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MBF (10/100ml)</li> <li>• Endotoxin (0,25 EU/ml)</li> <li>• TOC (500ppb)</li> <li>• Leitfähigkeit [USP &lt;645&gt;]</li> <li>• Chemische Vollanalyse (nach EP)</li> <li>• Partikel =&gt;10 µm (25)</li> <li>• Partikel =&gt; 25 µm (3)</li> </ul>
GE-Wasser	163	28,6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MBF (10/100ml) oder MBF 100/ml)<sup>8</sup></li> <li>• Ansonsten wie WFI</li> </ul>
Desinfektionsmittel	36	5,6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MBF Desinfektion (RK B: 0 / RK C+D: 10)</li> </ul>
Reindampf	33	17,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wie WFI</li> </ul>

<sup>5</sup> Ein Analysepunkt ist eine Analysemethode (z.B. Leitfähigkeitsmessung) an einem Probenahmeort (z.B. WFI-Zapfstelle 12)

<sup>6</sup> Die Anzahl wurde aus der Durchführungsfrequenz errechnet. Für jeden Analysepunkt wurde die durchschnittliche Anzahl pro Woche folgendermaßen errechnet: Bei einer Frequenz kleiner als eine Woche (<7) war die Formel: 5 / Frequenz (da es nur 5 Arbeitstage pro Woche gibt) Bei einer Frequenz von 1 (täglich) wird 5x pro Woche gemessen. Ist einer Frequenz größer als eine Woche war die Formel: 7 / Frequenz (Hier bezieht sich die Frequenz auf die Kalenderwoche. Bei einer Frequenz von 7 wird z.B. 1x pro Woche gemessen. Die Gesamtzahl ergibt sich aus der Summe aller Werte je Analysepunkt.

<sup>7</sup> Siehe Punkt 2.2 zur Erläuterung. In Klammern () ist die Aktionsgrenze angegeben

<sup>8</sup> Für heißgelagertes GE-Wasser gilt die WFI Grenze (10 CFU pro 100 ml); für kalte GE-Wasser der Trinkwassergrenzwert (100 CFU pro ml)

## Verwendetes Datenmaterial

**Monitoring Bereich 2: mikrobiologische Umgebungsbedingungen**

Stelle	Anzahl der Analysepunkte insg.	Anzahl der Prüfpunkte pro Woche	Analysemethoden
Fußboden	85	216,5	• Abklatsch je Reinheitsklasse
Oberflächen	116	92,5	• Abklatsch je Reinheitsklasse
Luft	362	370,1	• Luftkeimsammlung je Reinheitsklasse
Wand	42	46,3	• Abklatsch je Reinheitsklasse

**Monitoring Bereich 3: physikalisches Umgebungsmonitoring**

Stelle	Anzahl der Analysepunkte insg.	Anzahl der Prüfpunkte pro Woche	Analysemethoden
Luft	390	241,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partikel =&gt;5µm (je Reinheitsklasse)</li> <li>• Partikel 0,5 bis&lt; 5µm (je Reinheitsklasse)</li> </ul>

**Monitoring Bereich 4: mikrobiologisches Personalmonitoring (Reinheitsklasse B)**

Stelle	Anzahl der Analysepunkte insg.	Anzahl der Prüfpunkte pro Woche	Analysemethoden
Person	841	174,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A (Personal) Finger (5)</li> <li>• A (Personal) Körper (20)</li> <li>• A (Personal) Schuhe (20)</li> </ul>

Insgesamt 1473 Prüfungen pro Woche. Einfach hochgerechnet würden sich ca. 76.000 Monitoring Prüfungen pro Jahr ergeben (1473 pro Woche X 52). Tatsächlich werden nur 67.000 Prüfungen pro Jahr erfasst. Der Unterschied liegt zum einen an einer jährlichen Betriebsruhe von durchschnittlich 2 Wochen zum Jahreswechsel und zum anderen an geplanten Prüfungen, die nur durchgeführt werden, wenn der entsprechende Reinraum benutzt wird. In produktionsfreier Zeit wird auch das Monitoring hier ausgesetzt.

Durch den Einsatz der Datenbank konnte das Umgebungsmonitoring in verschiedener Weise optimiert werden:

- **Compliance**  
Durch die Konsequente Verfolgung aller Aufträge kann sichergestellt werden, dass der geforderte Programm auch durchgeführt würde.
- **Qualität**  
Durch div. Planungshilfen und Auswertungen werden „weiße Flecken“ vermieden. Das heißt, dass jeder kritische Bereich auf geprüft wird und nichts übersehen wurde

- **Effektivität**

Ebenfalls durch div, Planungshilfen konnten parallele oder doppelte Prüfungen identifiziert werden und so unnötige Prüfungen weitgehend vermieden werden. Durch die einfache zentrale Organisation lässt sich zusätzlich das Monitoring dynamisch an den Produktionsprozess anpassen, wodurch z.B. Flächen die zeitweise nicht genutzt auch nicht geprüft werden.

In zahlreichen internen und externen Audits ist der GMP-Status der Produktion regelmäßig überprüft worden.

Auszug aus der Audit-Historie bis 1998 (nicht vollständig):

Inspizierende Behörde	Inspektionstermine
Internes Audit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca. 1x pro Jahr</li> </ul>
Landesamt für Gesundheit und technische Sicherheit (LaGeTSi = lokale Überwachungsbehörde)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11/92</li> <li>• 07/93</li> <li>• 04/95</li> <li>• 02/98</li> <li>• 11/98</li> </ul>
FDA (=Amerikanische Überwachungsbehörde)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10/94</li> <li>• 04/96</li> <li>• 12/96</li> <li>• 02/02</li> </ul>

Zusammenfassend kann man sagen, dass das gelebte Umgebungsmonitoring den hohen FDA-Standards (siehe auch Punkt 2.1) im untersuchten Zeitraum entsprochen hat.

Damit ist die Qualität der Datengrundlage für die folgenden Auswertungen sichergestellt.

## 5 Teil 1: Keimlandschaft in pharmazeutischer Produktion

Im Rahmen des unter Punkt 4.3 Monitoringprogramms wurde auch eine umfangreiche Keimidentifizierung durchgeführt.

Zur Bewertung von Monitoringergebnissen ist nicht nur wichtig wie viele Keime gefunden werden, sondern auch welche. Aus den Keimidentifizierungen können Rückschlüsse gezogen werden, welche Ursachen eine Keimbelastung haben könnte.

Die Auswertung der Keimidentifizierungen bildet somit eine Grundlage zur Analyse der Einflussfaktoren für die KBE-Belastung.

Nach folgenden Regeln wurde bei jeder KBE entschieden, ob die gefundenen Keime zusätzlich einer Keimidentifizierung unterzogen werden müssen: