

Computergestütztes Umgebungsmonitoring in der pharmazeutischen Parenteralia- Produktion

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Robert Hitschfeld

aus Berlin

Mai 2005

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. R.H. Müller
2. Gutachter: Prof. Dr. Michael Dittgen

Disputation am: 05.07.2005

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Müller danken. Er hat mich mit Rat und Tat unterstützt, mir aber auch das Vertrauen und den Freiraum gegeben, diese Arbeit entstehen zu lassen.

An zweiter Stelle gilt mein Dank meinem Betreuer der Schering AG Herrn Fritz Spohn. Viele der Ideen sind aus intensiven Gesprächen mit ihm entstanden. Ihm ist auch zu verdanken, dass im Laufe der Arbeit viele Erkenntnisse direkt in die Produktion übernommen werden konnten. Auch wenn Herr Spohn mittlerweile in den verdienten Ruhestand getreten ist, hat er mich auch weiterhin motiviert und angetrieben mit der Arbeit voranzukommen.

Mein besonderer Dank gilt auch allen Labormitarbeitern und Probenehmern durch die mit der Durchführung der unzähligen Monitoring-Prüfungen beschäftigt waren. Durch ihre gleichbleibende hohe Qualität ihrer Arbeit haben sie die Grundlage für diese Arbeit gebildet. Das gilt besonders für die Mitarbeiter des Mikrobiologischen- und Chemischen-Prozesslabors am Standort Berlin Charlottenburg sowie dem Team der Qualitätsprüfung Biologie, die die Keimidentifizierungen durchgeführt haben.

Viele Kollegen bei Schering haben mich motiviert und bei meiner Arbeit unterstützt. Vielen Dank dafür!

Bedanken möchte ich mich auch bei allen, die diese Arbeit kommentiert haben und mir viele wichtige Anregungen und Ideen geliefert haben.

Meiner Familie danke ich für Ihre Geduld und Unterstützung, was mir besonders während des Zusammenschreibens sehr geholfen hat. Besonders möchte ich meine Frau Melanie erwähnen, von der die kürzeste und treffende Zusammenfassung der Arbeit stammt:

„ Es geht um Dreck und Tabellen!“

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	8
2	UMGEBUNGSMONITORING IN DER PARENTERALIA-PRODUKTION	9
2.1	ANFORDERUNGEN AN DAS UMGEBUNGSMONITORING IN REINRÄUMEN	11
2.1.1	LUFT	13
2.1.2	OBERFLÄCHEN / PERSONAL.....	15
2.1.3	REINSTMEDIEN.....	18
2.2	METHODEN ZUR ROHDATENERFASSUNG.....	20
2.3	PROBLEMBESCHREIBUNG: WARUM IST DAS UMGEBUNGSMONITORING IN DER PRAXIS SO SCHWIERIG?	23
3	UMSETZUNG DER ANFORDERUNGEN MIT HILFE COMPUTERGESTÜTZTER QUALITÄTSSICHERUNG	24
3.1	EINGESETZTE TECHNIK	24
3.2	NORMIERUNG ALS SCHLÜSSEL	25
3.3	DATENMODELL DES UMGEBUNGSMONITORINGS.....	25
3.4	PROZESS DES COMPUTERGESTÜTZTEN MONITORINGS.....	30
3.5	COMPUTERVALIDIERUNG AM BEISPIEL DER MONITORING-DATENBANK.....	32
4	VERWENDETES DATENMATERIAL	35
4.1	DATENMODELL FÜR DIE AUSWERTUNG.....	36
4.2	BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN PRODUKTIONSBEREITS.....	37
4.3	BESCHREIBUNG DES UMGEBUNGSMONITORINGS IM PRODUKTIONSBEREIT	40
5	TEIL 1: KEIMLANDSCHAFT IN PHARMAZEUTISCHER PRODUKTION..	42
5.1	ANGEWENDETES SYSTEM DER KEIMIDENTIFIZIERUNG.....	43
5.2	TYPISCHE KEIME AN VERSCHIEDENEN PRÜFORTEN (KEIMLANDSCHAFT)	44
5.2.1	PERSONEN	45
5.2.2	LUFT	52
5.2.3	OBERFLÄCHEN	57
5.2.4	WASSER (WFI, GE-WASSER)	62
5.3	EINFLUSS DER JAHRESZEITEN AUF DAS KEIMSPEKTRUM.....	69
5.3.1	VERGLEICH DER TYPISCHEN KEIME AN VERSCHIEDENEN PRÜFORTEN	74
5.4	ANWENDUNG IN DER BEWERTUNG VON ERGEBNISSEN	75
5.4.1	INTERPRETATION VON GRENZWERTÜBERSCHREITUNGEN	76
5.4.2	ANWENDUNG BEI DER STERILITÄTSPRÜFUNG	80
5.5	KOSTEN / NUTZEN RELATION DER KEIMLANDSCHAFT	83
6	TEIL 2: UNTERSUCHUNG DER EINFLÜSSE AUF DIE KEIMBELASTUNG	84
6.1	EINLEITUNG	84
6.2	EINFLUSS VON MASCHINEN- UND PERSONALEINSATZ AUF KBE-BELASTUNG	86
6.3	EINFLUSS VON LUFTPARTIKELZAHL AUF KBE-BELASTUNG	92
6.4	EINFLUSS VON JAHRESZEITEN AUF KBE-BELASTUNG	99
6.5	EINFLUSS VON TAGESZEITEN AUF DIE KBE-BELASTUNG.....	106
6.6	EINFLUSS DER QUALITÄT DER REINRAUMAUSSTATTUNG	112

6.7	BEWERTUNG DER EINZELNEN EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE KEIMBELASTUNG	115
7	TEIL 3: UNTERSCHIEDUNG VON „IN CONTROL“ UND „OUT OF CONTROL“ SITUATIONEN.....	116
7.1	%OUT OF SPECIFICATION (%OOS) EINER MESSREIHE.....	117
7.2	TARGET / CUSUM BETRACHTUNG.....	121
7.3	PROZESSFÄHIGKEITSANALYSE (C_{PK})	127
7.4	MESSWERTTRANSFORMATION IN % VOM GRENZWERT.....	132
7.5	KONTINUIERLICHER VERBESSERUNGSPROZESS (KVP).....	136
7.6	ANWENDUNG DER ANALYSEWERKZEUGE IM ROUTINEMONITORING	139
7.6.1	AUSWERTUNG BEI GRENZWERTÜBERSCHREITUNGEN.....	139
7.6.2	QUALITÄTSREPORT REINRAUMMONITORING (QUARTALSWEISE).....	142
8	TEIL 4: ANWENDUNG FÜR PARAMETRISCHE FREIGABE	143
8.1	„IN CONTROL“ – BERICHT ZUR JEDER CHARGE	145
9	QUALITÄTSSICHERUNG DER ARBEIT	146
9.1	STICHPUNKTHAFTE ÜBERPRÜFUNG DER AUSWERTUNGSDATEN	148
10	ZUSAMMENFASSUNG.....	150
11	LITERATURVERZEICHNIS	154
12	ANHANG	159
13	LEBENS LAUF	160

Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Erklärung
API®	Registriertes Testmodell zur Identifizierung von Mikroorganismen
CFR 21	Code of Federal Regulation: Das Gesetzbuch der USA. Der Band 21 regelt die Bereiche „Food and Drugs“. Im Part 11 sind die Anforderungen an elektronische Daten und Unterschriften festgelegt.
CFU	Colonie Forming Unit. Koloniebildende Einheit. Mengeneinheit um vermehrungsfähige Keime zu zählen.
CSA	Agarmedium mit Casein- und Sojapepton. Standard-Nährmedium zur Anzucht von Mikroorganismen.
CUSUM	Cumulierte SUMme: Statistische Regelkarte, bei der Abweichungen fortlaufend summiert werden
DQ	Design Qualification: 1. Stufe im Prozess der Validierung oder Qualifizierung. Ziel ist es nachzuweisen, dass das Konzept oder Design geeignet ist, die gewünschte Qualität zu erreichen.
EP	European Pharmacopeia: das Europäische Arzneibuch
GE-Wasser	Gereinigtes Wasser. Arzneibuchqualität für highly purified water. Wird durch Umkehrosmose hergestellt.
GMP	Good Manufacturing Practices – Gute Herstellungspraxis. Ein Standard an Vorschriften und Regeln (gestützt auf div. Behörden) für die Herstellung von Arzneimitteln.
HEPA-Filter	High-efficiency particulate air filter: Hochleistungsfilter, die Raumluft filtern.
IQ	Installation Qualification: 2. Stufe im Prozess der Validierung oder Qualifizierung
K+ / K-	Klassifizierung der Form von Mikroorganismen: K = Kokke + bzw. – steht für die Gram-Färbung
KBE	Koloniebildende Einheit (oder CFU Colony forming unit) Einheit in der Keimzahlen gemessen werden
LKS	Luftkeimsammlung. Messmethode bei der die Anzahl der Keime in der Luft bestimmt werden
MBF	Membranfiltration: Eine Filtrationsmethode, bei der enthaltenen Keime vom Filter zurückgehalten werden.
NIST	National Institute of Standards and Technology (NIST) USA
OOS	Out Of Specification: Eine Abweichung eines Messwerts von seiner

Abk.	Erklärung
	Spezifikation. Z.B. eine Grenzwertverletzung oder fehlerhafte Durchführung der Prüfung.
OQ / PQ	Operational / Performance Qualification: 3. Stufe im Prozess der Validierung oder Qualifizierung. Ziel ist es nachzuweisen, dass alle Funktionen oder Prozessschritte die erforderliche Leistung und Qualität liefern. Der Nachweis wird i.d.R. durch Tests erbracht.
OSG	Obere Spezifikationsgrenze: Grenze für eine Messung, bei deren Überschreitung Maßnahmen erfolgen müssen.
PDA	Parenteral Drug Association: Internationale non-profit Organisation für die Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung von parenteralen Arzneimitteln
PrEN	Vorläufige Europäische Norm.
Pt/cft	Particles per cubic feet
RK RK B	Reinheitsklasse. Ein Buchstabe dahinter beschreibt die Einstufung (A bis D). z.B. RK B → Reinheitsklasse B
S+ / S-	Klassifizierung der Form von Mikroorganismen: S = Stäbchen + bzw. – steht für die Gram-Färbung
SAB	Sabouraud-4-%-Glucose-Agar. Nährmedium zur spezialisierten Anzucht von Pilzen.
SOP	Standard Operation Procedure: Eine schriftliche, freigegebene Arbeitsanweisung für qualitätsrelevante Abläufe.
SQL	Standard Query Language: eine verbreitete Technik (Makrosprache) mit der Datenbanken ausgewertet, verändert oder erstellt werden können.
TOC	Total Organic Carbon: ein Analytischer Messwert zur Charakterisierung von Reinstwasser. Er gibt den Anteil an organischen Kohlenstoffverbindungen an.
USG	Untere Spezifikationsgrenze: Grenze für eine Messung, bei deren Überschreitung Maßnahmen erfolgen müssen.
USP	United States Pharmacope: Arzneibuch der vereinigten Staaten
VITEK	Messgerät, das für die Raumfahrt entwickelt wurde und Keimidentifizierungen automatisiert durchführen kann.
WFI	Wasser für Injektionszwecke. Arzneibuchqualität von Reinstwasser zur Herstellung parenteraler Arzneimittel. Wird durch Destillation hergestellt.

1 Einleitung und Problemstellung

Das Umgebungsmonitoring ist ein wichtiger Faktor in der Herstellung parenteraler Arzneiformen. Das Monitoring wird sogar als „a key element of a quality assurance programme“ bezeichnet [Seyfarth (2002-1)].

In der Praxis der parenteralen Produktion, besonders der aseptischen, besteht die Anforderung zum einen ein komplexes Analyseprogramm durchzuführen und zum anderen aus einer Flut von Daten die richtigen Schlüsse zu ziehen.

Der Grundgedanke GMP bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Qualität eines Arzneimittels nicht allein durch die Prüfung des fertigen Produktes erfolgen kann, sondern durch einen kontrollierten Prozess garantiert werden muss [Kastango, Douglass]. Dabei bedeutet Qualitätssicherung immer auch Sicherung der Prozessqualität [Prinz 1].

Diese Prozessqualität kann im Bereich des Umgebungsmonitorings durch den Einsatz von statistischen Methoden [Prinz 2] unterstützt werden.

Ein besonderer Augenmerk ist dabei die Sterilität. Das gilt besonders da sie, die nicht 100%ig geprüft werden kann, da der Sterilttest nach z.B. [EP Sterilität 2.6.1] eine zerstörerische Prüfung ist.

Der Sterilttest als Stichprobe ist nur dann für die gesamte Produktions-Charge aussagekräftig, wenn die für die Produktion geforderten Reinraumbedingungen geherrscht haben, also eine geeignete Produktionsumgebung durch ein entsprechendes Monitoring nachgewiesen worden ist.

Dieser Nachweis ist besonders bei mikrobiologischen Testverfahren schwierig, da diese eine große Fehleranfälligkeit haben. So kann es z.B. bei den verschiedenen Bearbeitungsstufen, die sich meist über mehrere Tage erstrecken, zu Sekundärkontaminationen kommen.

Das Umgebungsmonitoring ist also ein freigabekritischer Faktor bei der Produktion von parenteralen Arzneimitteln.

Ziel ist es, Methoden und Prozesse zu entwickeln, mit denen aus Rohdaten des Umgebungsmonitorings einer parenteralen Arzneimittelproduktion Qualitätsaussagen über die Produktionsbedingungen abgeleitet werden können.

Dafür soll ein Datenbanksystem entwickelt werden, mit dem das komplexe Umgebungsmonitoring eines Produktionsstandorts (ca. 50.000 Messungen pro Jahr) verwaltet und die Prozessabläufe optimiert werden können.

Der optimierte Prozess soll zum einen die Compliance verbessern, also sicherstellen, dass alle geforderten Prüfungen auch durchgeführt werden, und zum anderen durch eine optimierte Planung unnötige oder doppelte Messungen vermeiden.

Mit Hilfe der erfassten Daten sollen die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Reinraumqualität untersucht werden.

Mit diesen Erkenntnissen sollen einfache, praxistaugliche Auswertalgorithmen

zur Bewertung der Reinraumqualität entwickelt werden. Mit denen soll anhand von Qualitätskennzahlen nachgewiesen werden, dass eine geeignete Reinraumqualität für die Freigabe produzierter Chargen, geherrscht haben. Dieser Qualitätsnachweis soll auch zur Unterstützung der parametrischen Freigabe genutzt werden können.

2 Umgebungsmonitoring in der Parenteralia-Produktion

GMP-Regeln stellen hohe Anforderungen an die Produktionsumgebung von Sterilpräparaten. Die Übersicht zeigt die Anforderungen gemäß EG-GMP-Richtlinie [EU-GMP Guideline Annex 1].

Tabelle 1: Geforderte Produktionsbedingungen für Sterilpräparate nach EG-GMP-Richtlinie [EU-GMP Guideline Annex 1]

Bereich	Anforderungen
Kritischer Bereich A	<p><i>Sterilpräparate - im verschlossenen Endbehältnis sterilisiert</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Abfüllung von Erzeugnissen, wenn der Arbeitsvorgang ein ungewöhnliches Risiko darstellt <p><i>Sterilpräparate – aseptische Zubereitungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aseptische Zubereitung • Aseptische Abfüllung • Transfer von partiell verschlossenen Behältnissen, die beim Gefriertrocknen verwendet werden • Zubereitung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen • Abfüllung von Salben, Cremes, Suspensionen und Emulsionen • Arbeitsgänge mit hohem Risiko: Abfüllbereich, Stopfentopf, offene Ampullen und Fläschchen
Kritischer Bereich B	<p><i>Sterilpräparate – aseptische Zubereitungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hintergrundumgebung für eine Zone der Reinheitsklasse A • Transfer von partiell verschlossenen Behältnissen, die beim Gefriertrocknen verwendet werden, nur in versiegelten Transferkörben