

begleiteten Betrieb rund 65.000 Ergebnisse an. Für diese Datenflut werden Methoden benötigt, die die Vielzahl der einzelnen Ergebnisse in einen Zusammenhang stellen und zu einer einfachen Qualitätsaussage verdichten. Hinzu kommt, dass die verwendeten mikrobiologischen Methoden mit einem Messfehler behaftet sind, was bei der Auswertung berücksichtigt werden muss.

Verteilung der Messergebnisse

Besonders die mikrobiologischen Messungen folgen nicht einer strengen statistischen Verteilung. Der Charakter kommt einer Poisson oder negativen Exponential-Verteilung nahe [GMP-Berater Kapitel 12.G.3.1], allerdings ist dieser von einer Vielzahl von Ergebnissen überlagert, die auf Ereignissen beruhen, die nicht zufällig erfolgen. Diese würden nach statistischen Methoden als Ausreißer gelten, enthalten aber gerade die wichtigen Aussagen über den Prozess. Solche Ereignisse sind z.B. Messfehler, Probenahmefehler, falsches Verhalten im Reinraum, technische Störungen usw. Dadurch entstehen atypischen Messwertverteilungen, die die Auswertung mit statistischen Methoden erschweren. Ein typisches Histogramm ist unter Punkt 6.1 dargestellt.

3 Umsetzung der Anforderungen mit Hilfe computergestützter Qualitätssicherung

Am Anfang der Arbeit stand die Entwicklung und der produktive Einsatz einer Datenbankanwendung, die in der Lage ist, alle Belange des Umgebungsmonitorings der Parenteralia Produktion am Standort Schering Charlottenburg umzusetzen. Diese Entwicklung ist schrittweise erfolgt, so dass Erkenntnisse und Erfahrung immer wieder in Änderungen und Verbesserungen der Datenbank eingeflossen sind.

Im folgenden ist der Endpunkt beschrieben, den die Datenbankanwendung nach 3 Jahren ständiger Optimierung erreicht hat.

3.1 Eingesetzte Technik

Die Datenbankanwendung ist in 2 Teile geteilt. Der eine Teil (Backend) beinhaltet alle Daten, die mit dem 2. Teil (Frontend) verbunden sind. Im Frontend sind alle Funktionen und Bedienungen der Datenbank angesiedelt. Diese Trennung von Daten und Funktionen bietet den Vorteil, dass Funktionen geändert werden können, ohne die Daten zu beeinflussen.

Als Basisplattform für das Backend wurde ein Oracel-Datenbankserver® eingesetzt, der alle Daten des Monitorings in Datentabellen aufnimmt. Der Vorteil eines Datenbankservers liegt in der höheren Stabilität und Performance. Außerdem ist er in der Lage auch größere Datenvolumen zu verwalten.

Als Basisplattform für das Frontend ist Microsoft Access® Version 97 verwendet worden. Access® gehört zum Office-Paket und ist ein sehr weit verbreitetes Datenbank-Tool, das es ermöglicht sehr einfach Datenbanken zu entwickeln.

Über Access® wird auch die Nutzerrechteverwaltung sichergestellt. Durch die Standard-Funktionen, können Nutzergruppen eingerichtet werden, die gestaffelte Zugriffsrechte auf bestimmte Daten und Funktionen der Datenbank ermöglichen.

3.2 Normierung als Schlüssel

Der wichtigste Faktor in der Entwicklung der Monitoring-Datenbank ist die Gestaltung des Datenmodells. Aufgabe ist es, eine umfassende Normierung aller Informationen in Tabellenform zu erreichen. Jede Information (z.B. das Ergebnis, was geprüft wurde, wo usw.) muss einem fest definierten Platz zugeordnet werden.

Diese Anordnung der Informationen (oder Attribute) muss zu Tabellen (oder Objekten) zusammengestellt werden. Ein Datensatz ist dann eine Zeile in der Datentabelle.

Zusätzlich stehen die einzelnen Tabellen in logischen Beziehungen zueinander.

Die entstehende Ordnung aller Informationen (Objekte und ihre Attribute, sowie die Beziehungen zwischen den Objekten) wird in der Informatik Datenmodell genannt.

Nur so normierte Informationen können gezielt gefunden und ausgewertet werden. Ein gutes Datenmodell zeichnet sich dadurch aus, dass eine Information möglichst nur 1x in der Datenbank vorkommt (Redundanz vermeiden), dass es so einfach wie möglich, widerspruchsfrei und sachlich richtig ist.

Es muss in der Lage sein, alle Informationen aus der Praxis des Umgebungsmonitorings in dem Modell abbilden zu können.

3.3 Datenmodell des Umgebungsmonitorings

Das komplette, detaillierte Datenmodell ist in Anhang 2: Datenmodell der Produktionsdatenbank aufgeführt.

Das Datenmodell der Monitoring Datenbank teilt sich Stamm- und Bewegungsdaten. Zu den Stammdaten zählen alle Objekte, die Anforderungen an eine Monitoring-Prüfung beinhalten. Sie werden anfänglich 1x definiert und bleiben stabil bis sich eine Prüfung ändert.

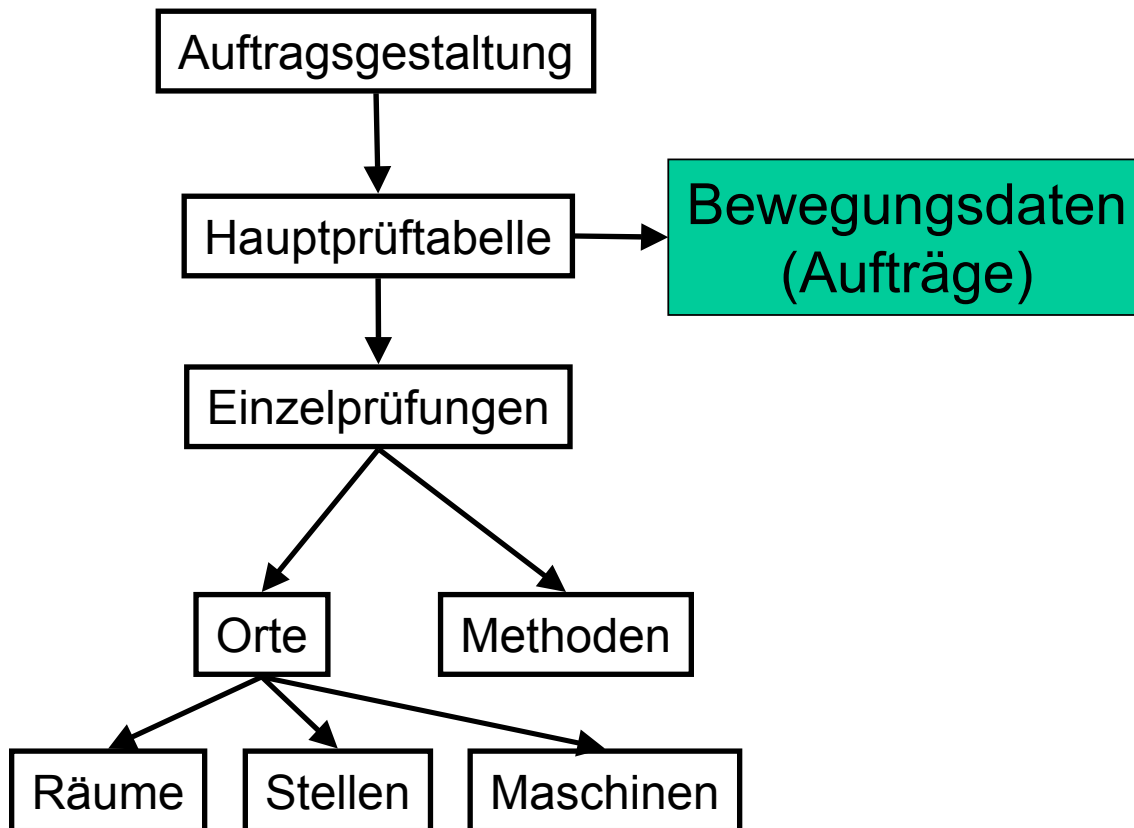


Abbildung 1 : Darstellung der Stammdaten der Monitoring Datenbank

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Objekte der Abbildung 1 kurz erklärt:

Name des Objekts	Beschreibung	Wichtige Attribute
Hauptprüftabelle	Sie stellt die Vorlage (oder Masterdaten) für einen Prüfauftrag dar und ist durch eine eindeutige Prüfnummer gekennzeichnet. Aus ihr werden Prüfaufträge generiert (Verbindung zu Bewegungsdaten). Eine Prüfung kann mehrere Einzelprüfungen beinhalten	<ul style="list-style-type: none"> • Prüfnummer • Frequenz der Durchführung

Name des Objekts	Beschreibung	Wichtige Attribute
Einzelprüfungen	Sie beschreibt einen Prüfungsteil. Eine Prüfnummer kann aus mehreren Einzelprüfungen bestehen. In der Tabelle werden Referenzen zu einem Ort (wo wird geprüft) und einer Methode (wie wird geprüft) geführt.	<ul style="list-style-type: none"> • Referenz zum Ort • Referenz zur Methode
Ort	Hier wird ein Prüfort beschrieben. Es ist alles zusammengefasst, wo eine Prüfung stattfinden soll.	<ul style="list-style-type: none"> • Referenz zum Raum • Referenz zur Stelle • Referenz zur Maschine • Reinheitsklasse • Genaue Prüfortbeschreibung
Methode	Hier wird eine Analysemethode beschrieben. Es ist alles zusammengefasst wie eine Analyse durchgeführt werden soll.	<ul style="list-style-type: none"> • Analysemethode • Spezifikationsgrenzen • Monitoring-Bereich • Einheit des Messergebnisses • Target der Methode • Zu verwendende SOP
Räume	Hier wird ein Raum beschrieben	<ul style="list-style-type: none"> • Raumnummer • Raumbezeichnung • Gebäude • Stockwerk • Zuständiger Betrieb
Stelle	Die Stelle beschreibt was geprüft wird. Typische Stellen sind: WFI, Luft, Wand, Person, usw.	<ul style="list-style-type: none"> • Stelle
Maschine	Hier wird eine Maschine oder Gerät beschrieben	<ul style="list-style-type: none"> • Maschinenbezeichnung • Inventar-Nr.
Auftragsgestaltung	Sie bildet eine Art Auftragsgruppe. Zur besseren Planung lassen sich mehrere Prüfungsnummern in eine Gruppe zusammenfassen	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweistexte auf dem Prüfauftrag • Empfänger des Prüfauftrags

Umsetzung der Anforderungen mit Hilfe computergestützter Qualitätssicherung

Die Abbildung 1 zeigt die wichtigsten Stammdaten und ihre Beziehungen zueinander. Die Richtung des Pfeils zeigt die Art der Verknüpfung an. Die Pfeilspitze zeigt immer zur Haupttabelle der Beziehung. So kommt z.B. in der Tabelle „Räume“ ein Raum nur 1x in vor. In der Tabelle „Orte“ wird n-fach auf einen Raum verwiesen. Die Beziehung oder Relation zwischen diesen beiden Tabellen ist also logisch 1 zu n (oder 1:n).

Der zweite Teil des Datenmodells (Abbildung 2) sind die Bewegungsdaten. Diese Datentabellen beinhalten alle Daten die mit der Durchführung und den Messergebnissen von Umgebungsmonitoringsprüfungen einhergehen. Diese Datentabellen wachsen ständig mit jedem neuem Prüfauftrag an.

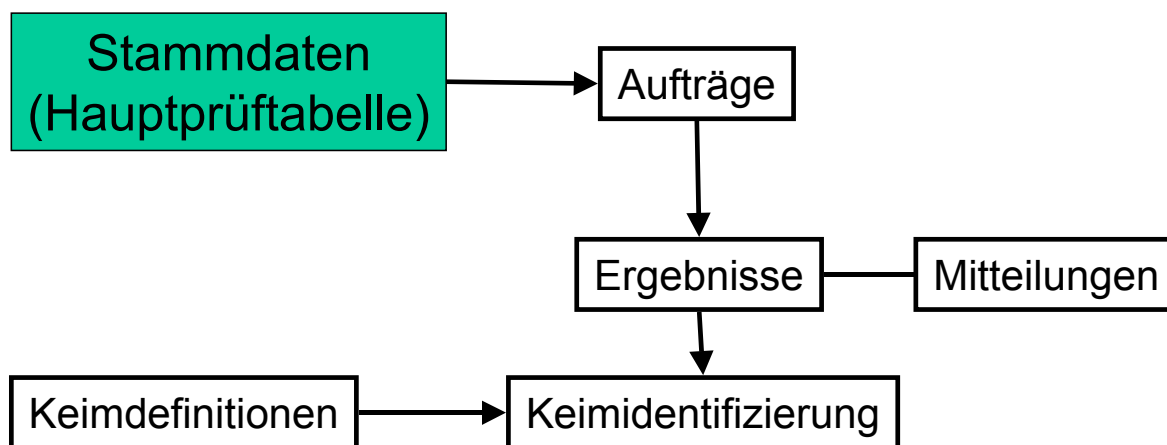


Abbildung 2 : Darstellung der Bewegungsdaten der Monitoring Datenbank

In der folgenden Tabelle sind die einzelnen Objekte der Abbildung 2 kurz erklärt

Name des Objekts	Beschreibung	Wichtige Attribute
Aufträge	Auftrag zur Durchführung einer Prüfung. Eine Prüfung kann aus mehreren Teilen bestehen. Zu jedem Prüfungsteil gibt es ein Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> Referenz zur Prüfnummer Soll-Datum der Durchführung
Ergebnisse	Hier sind alle Ist-Daten der Messung abgelegt. Jedes Ergebnis ist dabei einer Einzelprüfungsnummer zugeordnet.	<ul style="list-style-type: none"> Referenz zum Auftrag Referenz zur Methode Ist-Datum der Probenahme Alle Ist-Daten (Ergebnisse) zu einem Auftragsteil

Name des Objekts	Beschreibung	Wichtige Attribute
		(=Einzelprüfung)
Mitteilung	Eine Mitteilung wird automatisch bei einer Spezifikationsgrenzenüberschreitung eines Ergebnisses angelegt. Hier werden alle Informationen zur Bearbeitung und Auswertung der Grenzwertüberschreitung abgelegt.	<ul style="list-style-type: none"> • Referenzen zu einem Ergebnis • Grund • Maßnahmen • Kategorie
Keimdefinition	Die Keimdefinition gehört zu den Stammdaten, bildet aber einen eigenständigen Teil. In der Keimdefinition sind alle Eigenschaften der identifizierbaren Keime zusammengefasst	<ul style="list-style-type: none"> • Name des Mikroorganismus • Familie • Vorkommen
Keimidentifizierung	Kann zusätzlich zu einem Ergebnis erzeugt werden, wenn eine Keimidentifizierung erfolgt ist. Hier wird das Ergebnis der Keimidentifizierung abgelegt. Ein Ergebnis kann mehrere Identifizierungen umfassen. Jede identifizierte Spezies ergibt eine Zeile in der Tabelle Keimidentifizierung.	<ul style="list-style-type: none"> • Referenz zu einem Ergebnis • Referenz zu einer Keimdefinition • Anzahl und Name der identifizierten Keime

Zusätzlich sind in allen Datentabellen Attribute zur Status-Verwaltung und Audit-Daten enthalten. Dadurch kann nachvollzogen werden, wer, wann, welche Daten eingegeben hat. Anhand des Status Merkmals wird die Versionsverwaltung abgewickelt. Dadurch lassen sich aktive, inaktive und in Bearbeitung befindliche Daten unterscheiden. Um alle Daten nachvollziehbar zu machen, werden in der Datenbank niemals Datensätze physisch gelöscht sondern nur als inaktiv gekennzeichnet. Dieser Status bewirkt, dass diese Daten nicht mehr verwendet werden können.

Damit sind auch die Anforderungen der CFR 21 Part 11 für elektronische Daten erfüllt.

3.4 Prozess des computergestützten Monitorings

Mit dem oben beschriebenen Datenmodell wird der Prozessablauf des Monitorings unterstützt.

Die folgende Abbildung zeigt ein Flussdiagramm des computergestützten Monitorings

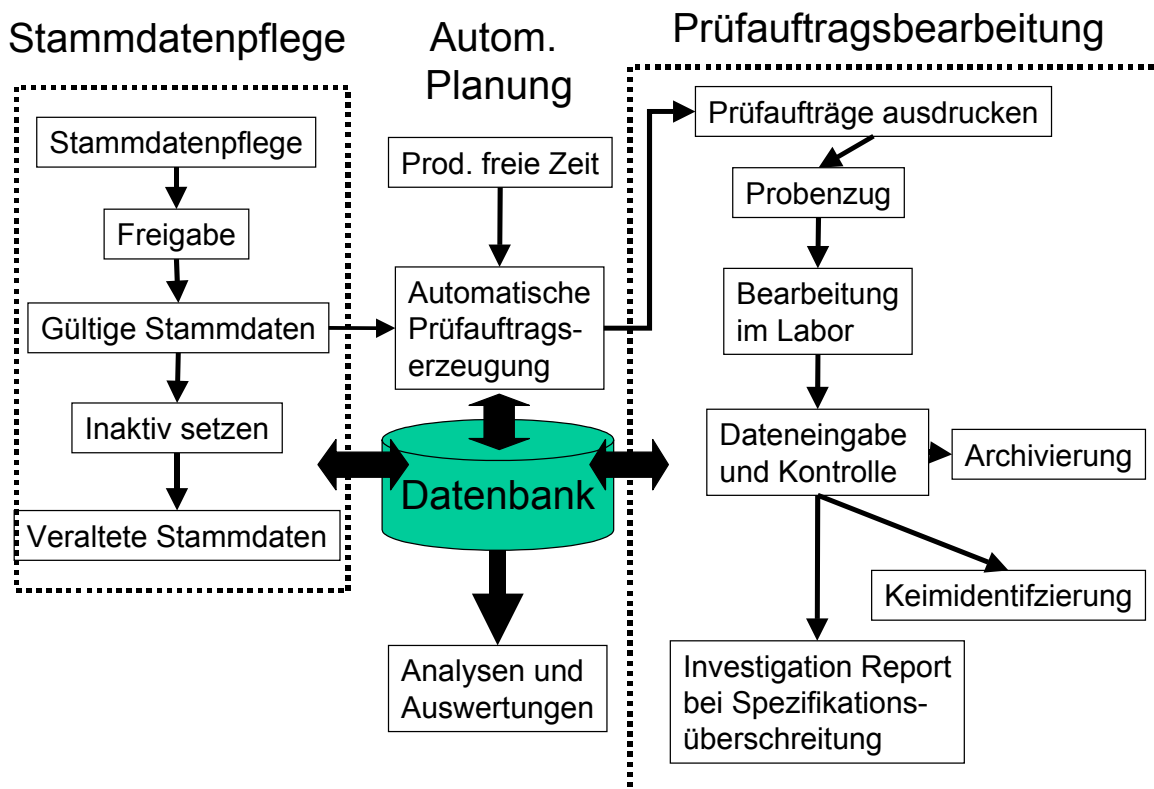


Abbildung 3 : Prozessablauf des computergestützten Umgebungsmonitorings

Im Zentrum des Ablaufs steht die zentrale Datenbank, in der alle Informationen mit Hilfe des oben beschriebenen Datenmodells verwaltet werden. Alle Informationen aus der Stammdatenpflege, der automatischen Prüfauftragsgenerierung und der Prüfauftragsbearbeitung fließen in die Datenbank ein und stehen für Analysen und Auswertungen zur Verfügung.

Die folgende Tabelle gibt Erklärungen zu den einzelnen Prozessschritten:

Prozessschritt	Erklärung
Stammdatenpflege	Hier werden alle Daten zu Prüferten, Prüfmethode sowie die Planung wann was geprüft wird, eingegeben. Über die Datenbank wird die Bearbeitung durch Menüführungen unterstützt. Über Auswertungslisten können alle Prüfungen zu einem bestimmten Thema (z.B. TOC Messungen im WFI-System) zusammengestellt werden.
Stammdaten Freigabe	Wenn alle Stammdaten geprüft sind, werden sie im System freigegeben. Nur Stammdaten mit diesem Status werden bei der automatischen Prüfauftragsbearbeitung berücksichtigt.
Stammdaten inaktiv setzen	Wenn sich das Monitoring-Programm ändern soll, wird ein Satz Stammdaten zu einem bestimmten Termin inaktiv gesetzt. Dadurch werden keine neuen Prüfaufträge mehr automatisch generiert.
Automatische Prüfauftrags-generierung	In den freigegebenen Stammdaten ist ein Startdatum und eine Wiederholungsfrequenz angegeben. Aus diesen Daten werden für rund 6 Monate im Voraus Prüfaufträge erzeugt. Dabei werden produktionsfreie Zeiten sowie Wochenenden berücksichtigt.
Prüfaufträge ausdrucken	Die Planung erfolgt wochenweise. Alle Prüfaufträge deren Soll-Datum in der Woche liegt die zum Ausdruck ansteht, werden gedruckt. Daraus ergibt sich ein Probenzugplan, der die Anweisungen enthält, was wann und wo geprüft werden soll.
Probenzug	Gemäß des Probenzugplans werden alle anstehenden Proben gezogen bzw. Analysen beauftragt. Jede Probe wird dabei mit einer eindeutigen Auftragsnummer versehen, die mit Hilfe der Datenbank nachvollziehbar ist. Aufgrund der Stammdaten ist ebenfalls festgelegt, welches Labor für die weitere Bearbeitung der Probe zuständig ist.
Bearbeitung im Labor	Die Proben werden anhand der eindeutigen Nummer identifiziert. Nach der Bearbeitung im Labor wird das Ergebnis in die Datenbank eingegeben.
Dateneingabe und Kontrolle	Durch die eindeutige Nummer jeder Probe wird das Ergebnis in die Datenbank eingegeben. Durch den Vergleich mit den Stammdaten wird online festgestellt, ob das Ergebnis eine Spezifikationsgrenze verlässt. Ist das der Fall, wird automatisch eine Mitteilung zur Untersuchung angelegt.

Umsetzung der Anforderungen mit Hilfe computergestützter Qualitätssicherung

Prozessschritt	Erklärung
Archivierung der Rohdaten / Vollständigkeitskontrolle	Nachdem die Arbeit im Labor abgeschlossen und das Ergebnis in die Datenbank eingegeben worden ist, werden die Rohdaten in Papierform archiviert. Dabei wird auch nach überfälligen Aufträgen gesucht. Jeder Auftrag, der zwar ausgedruckt worden ist, aber nach 14 Tagen nicht in die Datenbank eingegeben wurde ist wird als überfällig eingestuft. Sollte die Prüfung verloren gegangen sein, wird eine Wiederholungsprüfung beauftragt. Damit soll sichergestellt werden, dass das geplante Monitoring-Programm auch tatsächlich durchgeführt wird.
Optional: Keimidentifizierung	Ist eine Keimidentifizierung erforderlich, wird die Probe in ein darauf spezialisiertes Labor gesendet. Die identifizierten Keime werden als Anhang zum Ergebnis in der Datenbank erfasst.
Optional: Investigation Report	Bei einer Spezifikationsüberschreitung wird automatisch eine Mitteilung angelegt die als Investigation Report dient. Im Zuge der Bearbeitung wird die Ursache der Überschreitung, getroffene Maßnahmen sowie die Fehlerkategorie in die Datenbank eingegeben.

3.5 Computervalidierung am Beispiel der Monitoring-Datenbank

Da mit Hilfe der Datenbank GMP-relevante Daten verwaltet und Entscheidungen über die Qualität der Reinraumbedingungen unterstützt werden, muss für die Anwendung eine Qualitätssicherung in Form einer Computervalidierung durchgeführt werden.

In der Computervalidierung wird dokumentiert und nachgewiesen, dass die Funktionen der Datenbank richtig und verlässlich sind, sowie die Nutzeranforderungen erfüllen.

Die Computervalidierung ist nach den Regeln der GAMP⁴ [GAMP 4] erfolgt und berücksichtigt das Life-Cycle-Management der Anwendung nach [Herr, Wyrick]. Dabei sollen alle Aspekte der Anwendung von Entwicklung über Test, Routinebetrieb sowie Änderungen oder Ausfall des Systems betrachtet werden.

⁴ GAMP steht für Good Automated Manufacturing Procedures und steht für ein Qualitätssicherungsverfahren für computergestützte Systeme

Die Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der erstellten Dokumente und Validierungsphasen:

Tabelle 11: Ablauf der Computervalidierung

Dokument	Erklärung
Validierungsplan	<p>Der Validierungsplan sollte das erste Dokument in einer Validierung sein. Er beschreibt das Vorgehen, einen Zeitplan sowie die Verantwortlichkeiten. Die Freigabe des Plans sollte vor der Durchführung von Validierungstests liegen. Besonders wichtig dabei ist ein Vorgehen für Änderungen während der Validierungsphase zu etablieren. Üblicherweise geht mit der Validierung ein Erkenntnisgewinn einher, der zu neuen Anforderungen oder Funktionen führt.</p> <p>Inhalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung der Vorgehensweise (z.B. alle zu erstellenden Dokumente) • Festlegung der Verantwortlichkeiten (zuständige Qualitätsfunktion, Besitzer des Systems) • Benennung des Validierungsteams • Vorgehen für Änderungen während der Validierung • Freigabe des Validierungsplans (Unterschrift durch Qualitätsfunktion und Systemeigner)
Nutzeranforderungen	<p>Die Nutzeranforderungen sind ein zentrales Dokument bei der Entwicklung einer Anwendung. Hier soll schriftlich festgehalten werden, wie der Geschäftsprozess mit der Anwendung laufen soll und welche Funktionen diese bieten muss.</p> <p>Inhalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplanter Geschäftsprozess • Tabellarische Auflistung der geforderten Funktionen
Systemspezifikation	<p>Die Systemspezifikation beschreibt das System mit Ihren technischen Aspekten. Bei Verwendung von Access empfiehlt sich der Einsatz der Dokumentierer-Funktion, die eine detaillierte technische Beschreibung jedes Objekts der Datenbankanwendung liefert.</p> <p>Inhalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Technische Beschreibung des zu entwickelnden Systems

Umsetzung der Anforderungen mit Hilfe computergestützter Qualitätssicherung

Dokument	Erklärung
Fit-Gap-Analyse	<p>Die Fit-Gap-Analyse stellt die Nutzeranforderungen und Systemspezifikation gegenüber. Hier soll geprüft werden, ob alle Nutzeranforderungen umgesetzt worden sind.</p> <p>Inhalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabellarische Gegenüberstellung von Nutzeranforderungen und Systemfunktionen • Maßnahmen für Nutzeranforderungen, die nicht umgesetzt werden (können).
Risikobetrachtung	<p>In der Risikobetrachtung sollen die Risiken, die aus dem Geschäftsprozess heraus entstehen bewertet werden. In einer Tabelle werden die Risiken, die Bewertung und evtl. Maßnahmen zur Vermeidung aufgelistet.</p> <p>Standard-Risiken sind z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausfall des Systems • Datensicherheit • Qualität / Richtigkeit von Auswertungen oder Berechnungen • Verwaltung der Nutzerberechtigungen • Fehlbedienungen / Fehleingaben
Installations-Test (IQ)	Beim Installationstest der Datenbank wird die Einrichtung sowie deren Einrichtung der Nutzerberechtigungen überprüft.
Modultest (OQ)	Im Modultest wird jedes Access® Objekt (Eingabeformular, Bericht, Programmmodul, usw.) auf seine Funktion geprüft und ein Code-Reading (white box test) der Programmzeilen vorgenommen.
Performance Test (PQ)	Im Performance Test wird der Geschäftsprozess, wie er in den Nutzeranforderungen gefordert wird, durchlaufen. In den Testfällen müssen auch worst-case Bedingungen (Falscheingaben, Grenzüberschreitungen, Fehlbedienungen, usw.) berücksichtigt werden.
Kontrolle der notwendigen SOPs	Für den Betrieb sind Arbeitsanweisungen bzw. Handbücher notwendig. Mit dieser Kontrolle soll sichergestellt werden, dass alle für den Betrieb notwendigen Regelungen erstellt sind.
Validierungsbericht	<p>Der Validierungsbericht bildet den Abschluss. Hier werden alle Ergebnisse von Tests, ausstehende Maßnahmen oder Abweichungen während der Validierung aufgeführt und bewertet.</p> <p>Mit der Freigabe des Validierungsberichts ist das System für die Routinenutzung freigeben.</p> <p>Alle 3 Jahre sollte der Validierungsstatus geprüft werden. Anhand der getätigten Änderungen und Fehler wird entschieden ob weitere Maßnahmen (z.B. Wiederholung der PQ) notwendig sind.</p>

Verwendetes Datenmaterial

Dokument	Erklärung
Change und Fehler Management	<p>Für den Routinebetrieb muss ein Change-Mangement 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