

Dieser Zusammenhang kann, als zusätzliches Kontrollkriterium eingesetzt verwendet werden. Typischerweise darf in der Verdichtung > 1 Tag (z.B. Woche oder Monat) kein Zusammenhang zwischen Personalstunden und KBE-Belastung vorhanden sein. Belastende und reinigende Maßnahmen halten sich die Waage und führen zu einer gleichbleibenden KBE-Belastung.

Ein Anstieg der KBE Zahlen durch vermehrte Personalstunden im Reinraum deutet darauf hin, dass die Grenzbelastung der Reinraumkapazität überschritten ist. Abhilfe können vermehrte Reinigungs- oder verminderte Produktionsaktivitäten schaffen.

7 Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Der 3. Teil beschäftigt sich mit der Auswertung der Monitoring-Daten im laufenden pharmazeutischen Produktionsbetrieb. Während im Teil 1 und 2 lange Zeiträume untersucht wurden um mehr über Keimbelastung und Keimlandschaften zu erfahren, geht es im 3. Teil um kurzfristige Aussagen.

Im untersuchten Produktionsbetrieb fallen rund 60.000 Monitoring-Messungen pro Jahr an. Bei 250 Arbeitstagen pro Jahr sind das 240 Messergebnisse pro Jahr. Unter Punkt 5.5 wurde ausgeführt, dass davon 2,4 potentielle Fehlmessungen sind.

Für die laufende Produktion ist es wichtig, aus vielen unüberschaubaren Datenbergen zu einer klaren Bewertung der Reinheit der Produktionsumgebung zu kommen. Es geht immer um die Frage: „Sind die Raumraumbedingungen unter Kontrolle²⁸ oder nicht?“

Dabei kommen immer mehr wirtschaftliche Aspekte mit zum Tragen [Renger], [Dean, Bruttin].

Sowohl ein zu unrecht identifiziertes Problem als auch ein zu spät oder gar nicht erkanntes Problem kann zu erheblichen Folgekosten führen. Die Anwendung vorgestellten Auswertungsmethoden in Verbindung mit der eingesetzten Datenbank tragen zu einer effektiveren und damit kostensparender Compliance bei.

In diesem Kapitel werden Analysemethoden dargelegt, die die Frage nach den Reinraumbedingungen einfach beantworten können und dies seit mehreren Jahren in der Praxis bewiesen haben²⁹.

In Kapitel 2.3 wurde bereits auf die Besonderheiten der mikrobiologischen Monitoringergebnisse eingegangen. Übliche Datentrendauswertungen oder Ausreißertests haben sich in der Praxis aufgrund der besonderen

²⁸ Unter Kontrolle (oder in control) bedeutet, dass die Reinraumbedingungen den GMP-Vorgaben entsprechen und so die Voraussetzung bilden, eine hier produzierte Charge freigegeben zu können

²⁹ Die hier vorgestellten Analysemethoden werden z.T seit 2000 in dem hier beschriebenen Produktionsstandort eingesetzt.

Datenverteilungsmuster nicht bewährt.

[Köppel, Schneider, Wätzig] haben in Ihrem Artikel verschiedene Aspekte der statistischen Bewertung von OoS Ergebnissen diskutiert. Besonders bei mikrobiologischen Messungen sind rein statistische Bewertungen in der Praxis wenig aussagefähig, da z.B. die Messreihe, insbesondere OoS-Ergebnisse, keinem statistischen Verteilungsschema entsprechen.

Die folgenden Auswerteverfahren umgehen dieses Problem, in dem Qualitätskennzahlen zur Bewertung herangezogen werden, die zum einen weitgehend unabhängig von der Verteilung der Messwerte funktionieren und zum anderen die Qualität nicht aufgrund eines Messwertes sondern auf den Charakter einer ganzen Messreihe aufbauen.

7.1 %Out of Specification (%OoS) einer Messreihe

Eine einfache Qualitätskennzahl (KPI³⁰) für eine Messreihe³¹ im mikrobiologischen Monitoring ist der prozentuale Anteil der Spezifikationsüberschreitungen oder % Out of Specification (%OoS).

Dazu muss zuerst die Anzahl der Spezifikationsüberschreitungen einer Messreihe ermittelt werden und diese durch die Anzahl der gesamten Messreihe geteilt werden. Beides lässt sich in mit Hilfe des unter Punkt 3.3 vorgestellten Datenmodells leicht ermitteln.

OSG = obere Spezifikationsgrenze (OSG)

USG = untere Spezifikationsgrenze (USG)

Formel (Excel®-Darstellung) zur Ermittlung der Anzahl von Grenzwertüberschreitungen einer Messreihe	Anzahl OoS = Summe (Wenn ((Messwert > OSG) OR (Messwert < USG);1;0))
---	--

Beschreibung der Formel:

Mit Hilfe einer Matrix-Formel³² lassen sich mit einer Formel alle Spezifikations-Grenzüberschreitungen eines Wertebereichs ermitteln. Die Formel besteht aus 2 Teilen. Der innere Teil stellt die Überschreitungsbefingung dar (Messwert > OSG oder Messwert < USG). Ist diese Befingung wahr, nimmt er den Wert 1 an, ist er falsch den Wert 0. Der äußere Teil summiert alle Ergebnisse der Überschreitungsbefingung. Durch Anwendung dieser Formel lässt sich der %OoS jeder Messreihe leicht berechnen.

Da jeder %OoS die gleiche Basis oder Einheit hat (je 100 Messungen), kann von mehreren %OoS der Mittelwert gebildet werden und so auch ein %OoS für einen Monitoring-Bereich ermittelt werden, wenn sich z.B. 2 Messreihen in ihren

³⁰ Key Performance Index

³¹ Mit Messreihe ist eine regelmäßig an einem Probeort wiederholte Prüfung zu verstehen.

³² Eine Matrix-Formel bezieht sich nicht auf einzelne Zellen, sondern auf einen Ergebnisbereich und einen Wertebereich. Dadurch kann ein ganzer Wertebereich einer Formel berechnet werden.

 Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Spezifikationsgrenzen unterscheiden.

Um den Grenzwert für den KPI %OoS zu ermitteln, kann der %OoS eines Bereichs herangezogen werden, der als unter Kontrolle eingestuft ist. Zeigt eine Messreihe höhere %OoS, ist das ein Hinweis, dass hier mehr Überschreitungen auftreten, als im Durchschnitt.

Dieser KPI eignet sich nur zur langfristigen Bewertung der Qualität. Ein Betrachtungszeitraum von einem Quartal hat sich im Umgebungsmonitoring bewährt. Da sich die Normierung pro 100 Messungen bezieht, sind Messreihen, die deutlich weniger als 100 Wiederholungen umfassen, mit weniger Aussagekraft versehen. Wird eine Messung 1x pro Tag durchgeführt, kommen in 4 Monaten ungefähr 90 Messwerte zusammen (4x 22 Arbeitstage pro Monat = 88). Ebenso ist es möglich für diese Auswertung mehrere Messreihen zusammenzufassen, um so den OoS-Status eines Raums, eines Reinstmediums oder eines ganzen Monitoring-Bereich zu ermitteln.

Dabei können unterschiedlichste Datenreihen zusammengefasst werden. Dimension der Messwerte oder unterschiedliche Verteilungen müssen nicht berücksichtigt werden.

Auswertung der %OoS nach Monitoring Bereichen.

Die folgenden Tabellen zeigen den langfristigen Durchschnitt der %OoS-Werte aller vorliegenden Monitoring-Daten (1998 bis 2003).

Bereich 1: Medienmonitoring

Tabelle 36: %OoS Monitoring-Bereich 1 (Medienmonitoring)

Stelle	Anzahl der OoS	Anzahl der Werte	%OoS
GE-Wasser	13	7389	0,18%
Reinstdampf	1	3926	0,03%
WFI	12	53128	0,02%

Bereich 2: mikrobiologisches Umgebungsmonitoring

Tabelle 37 : %OoS Monitoring-Bereich 2: mikrobiologisches Monitoring

Reinheitsklasse	Anzahl der OoS	Anzahl der Werte	%OoS
A	39	15608	0,25%
B	724	92036	0,79%
C	200	15489	1,29%
D	106	10470	1,01%

Bereich 3: physikalisches Umgebungsmonitoring

Tabelle 38: %OoS Monitoring-Bereich 3: Umgebungsmonitoring physikalisch

Reinheitsklasse	Anzahl der OoS	Anzahl der Werte	%OoS
A	2	3582	0,06%
B	0	2307	0,00%
C	0	1066	0,00%
D	2	2424	0,08%

Im Vergleich der Monitoring-Bereiche kann ein deutlicher Unterschied erkannt werden. Während im Medienmonitoring der %OoS sehr gering ist (0,08% im Durchschnitt), liegt er im mikrobiologischen Umgebungsmonitoring rund 10 Mal höher (0,82 %). Der Unterschied ist darin begründet, dass das Medienmonitoring aufgrund der sehr hohen Reinheit als Doppelbestimmung erfolgt. Es werden also immer 2 WFI-Proben genommen und analysiert. Dadurch ist die Fehlerhäufigkeit in diesem Bereich sehr viel geringer. Die Umgebungsprüfungen des Bereichs 2 können nicht als Doppelbestimmung durchgeführt werden.

Der Monitoring-Bereich 3 (physikalisches Umgebungsmonitoring) hat den geringsten %OoS (0,04 im Durchschnitt). Zu diesem besonders guten Ergebnis tragen an erster Stelle die verwendeten Messmethoden bei. Luftpartikelzahlen, Luftströmung, Differenzdruck usw. lässt sich sehr viel präziser messen als Keimzahlen. Eine aufwendige Probenaufbereitung ist hier nicht notwendig.

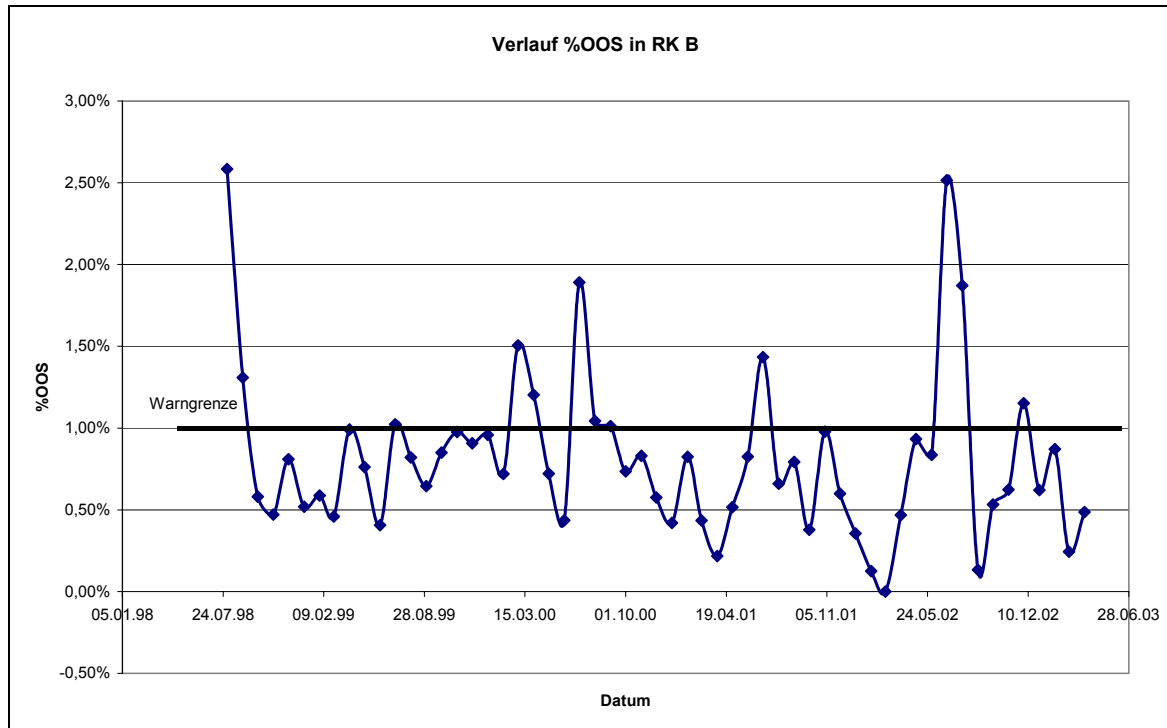
Diese langfristige Betrachtung der %OoS-Werte liefert die Grenzwerte, die als Qualitäts-Messlatte für die Bewertung der quartalsweisen Betrachtung der %OoS-Daten dienen.

Eine andere Herangehensweise ist, den %OoS für einen Bereich im zeitlichen Verlauf darzustellen.

Die folgende Grafik zeigt den Verlauf der %OoS-Werte aller mikrobiologischen Umgebungsmessungen in der Reinheitsklasse B.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Diagramm 20 : %OoS-Verlauf in RK B



Das Diagramm 20 zeigt den Verlauf der insgesamt 724 OoS-Ergebnisse in der Reinheitsklasse B. Der %OoS wurde jeweils als Monatsdurchschnitt errechnet. Die 1%-Marke hat sich als Warnwert für den Monatsdurchschnitt bewährt. In Monaten, in denen dieser Warnwert überschritten ist, kann eine differenzierte Datenanalyse durchgeführt werden (z.B. CUSUM oder c_{pk} -Betrachtung).

Eine Überschreitung des Warnwerts muss nicht zwangsläufig ein Problem darstellen. Es können z.B. Überschreitungen an unkritischen Stellen sein oder Fehlmessungen. Der erhöhte %OoS gibt aber einen wichtigen Hinweis, wo sich das Problem befindet.

Durch Auswertungen, die jeweils unterschiedliche Bereiche analysieren (z.B. Stockwerke, Räume, Luft, Fußböden usw.) kann genau lokalisiert werden, wo die Ursache für gehäufte Spezifikationsüberschreitungen zu finden ist. Je präziser die Analyse von Keimquellen, desto gezielter können Maßnahmen die Ursache beseitigen.

Der Zeitverlauf kann dann zur Nachverfolgung der Maßnahmen dienen.

Zusammenfassung

Der KPI %OoS ist für langfristige und stark verdichtete Auswertungen gut geeignet. Ein Zeitraum von einem Quartal in der Betrachtung hat sich in der Praxis als gut geeignet erwiesen.

Er läßt sich universell für alle Messreihen und Zusammenstellungen verwenden und ist dabei unabhängig von Verteilung oder Art der Messung. Einzige Voraussetzung ist, dass für eine aussagekräftige Auswertung eine Selektion

gewählt wird, die ca. 100 oder mehr Messwerte beinhaltet.

Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ kann durch einen Vergleich mit den %OOS-Werten einer Periode guter Qualität leicht erreicht werden.

7.2 Target / Cusum Betrachtung

Die Methode ist z.B. unter NISTJ Kapitel 6.3.2.3. umfassend beschrieben.

Die CUSUM³³-Kurve liefert eine Aussage über die Charakteristik des Verlaufs einer Messreihe. Er wird folgendermaßen gebildet oder berechnet:

x = Messwert

T = Target (Mittelwert einer Periode, die unter Kontrolle war; Zielwert bei dem der Messwert eine gute Qualität ausdrückt)

m = Position des Messwertes in der sortierten Messreihe, für den der CUSUM bestimmt werden soll.

s = Standardabweichung

Formel für CUSUM	$CUSUM = \sum_{i=1}^m (x_i - T)$ <p>Oder für die Darstellung der Skalierung in Standardabweichungseinheiten:</p> $CUSUM' = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^m (x_i - T)$
------------------	--

Zuerst muss zu einer Messreihe ein Ziel (Target) festgelegt werden. Im mikrobiologischen Monitoring hat sich ein langfristiger Mittelwert über eine Periode, die „in control“ eingestuft werden kann, bewährt. Im verwendeten Datenmodell wird der Target je Methode (siehe Punkt 3.3) festgelegt. Jetzt wird die Differenz jedes Messwerts (sortiert nach Tag der Probenahme) zum Target gebildet. Liegt der Messwert über dem Target, ergibt sich eine positive Abweichung und umgekehrt eine negative für Werte unter Target.

Der CUSUM-Target ist die laufende Summierung der Differenzen.

Für das Umgebungsmonitoring hat sich die CUSUM-Darstellung bewährt. CUSUM' bietet in der Aussage keine Vorteile. Der Unterschied beider CUSUM-Werte ist, dass CUSUM' in der Y-Achse so gestreckt bzw. gestaucht wird, dass ein Skalenteil eine Standardabweichung darstellt.

Hier ein Beispiel einer CUSUM-Darstellung von TOC³⁴-Messungen aus WFI.

³³ CUSUM steht für cumulierte Summe

³⁴ TOC steht für Total Organic Carbon und ist eine Messmethode zur Bestimmung der Qualität von Reinstwasser.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Natürlich kann die CUSUM Auswertung auch für alle anderen Messreihen angewendet werden.

Daten zur TOC-Messung WFI alle Daten aus 2002:

Anzahl der Messwerte: 2598 Stück
Aktionsgrenze: 500 ppb
Mittelwert: 100,66 ppb
Target: 81,76 ppb (Mittelwert einer Periode mit guter TOC-Qualität)
Standardabweichung: 75,07
Min: 1,75
Max: 1224

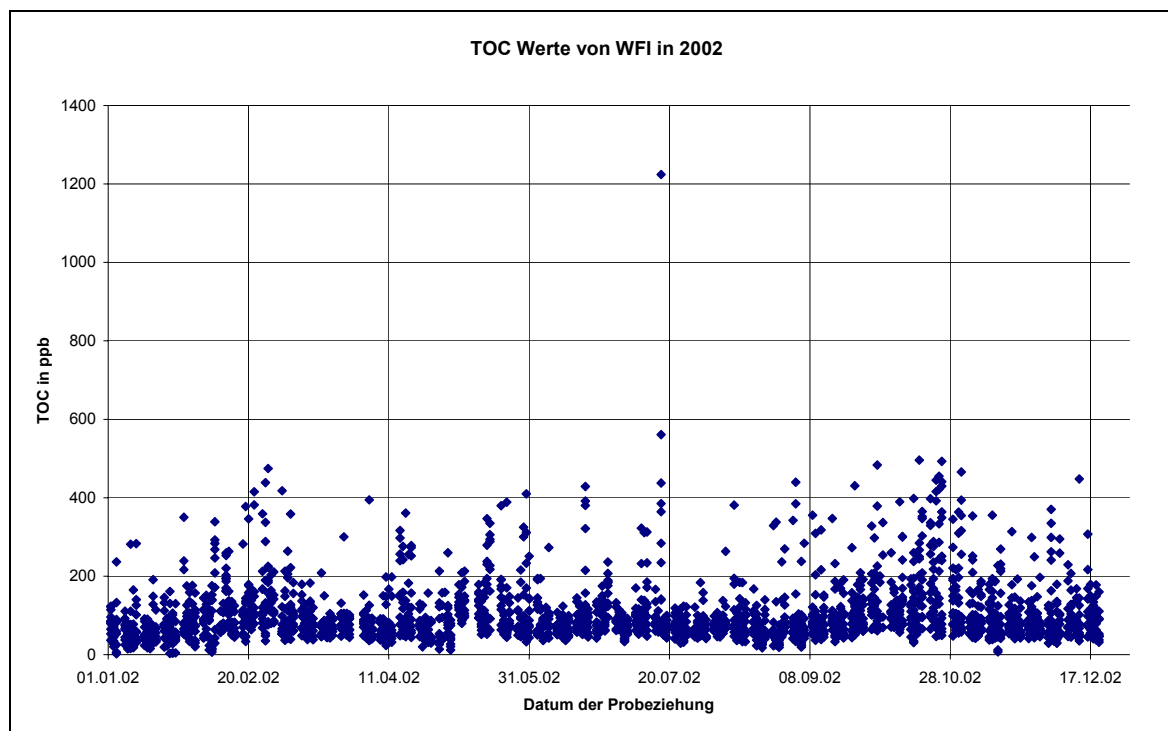
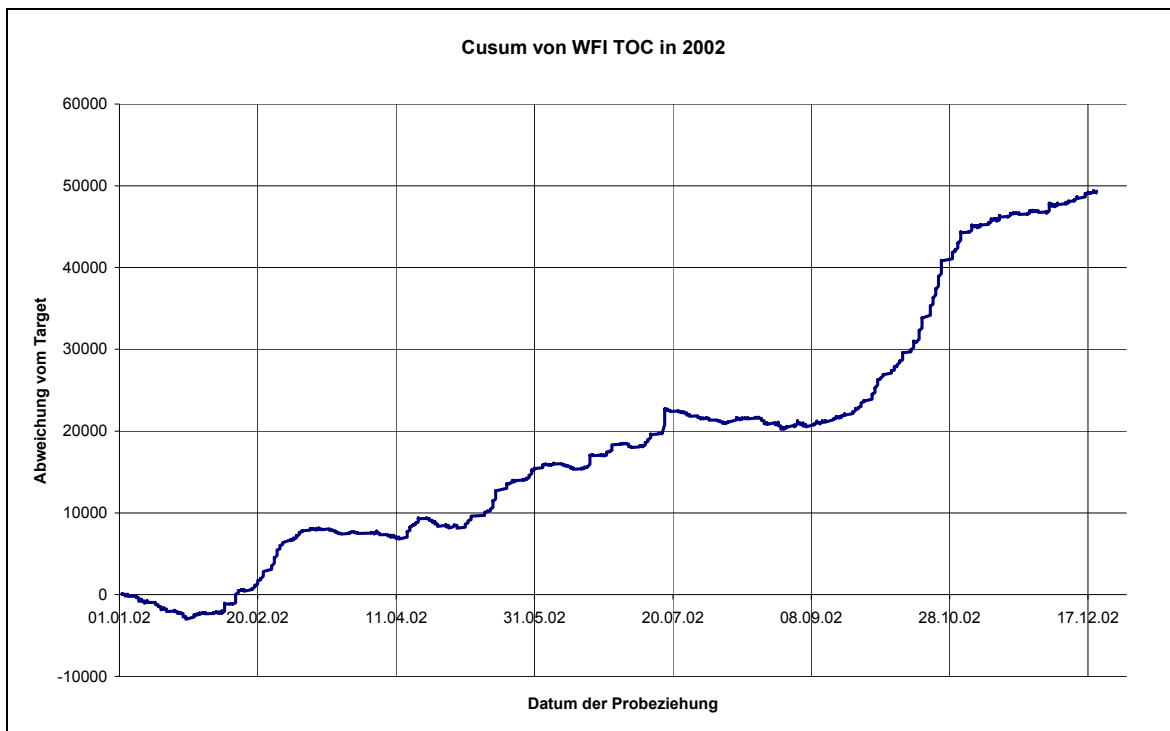


Diagramm 21: Alle WFI TOC Werte aus 2002

Die gesamte Messreihe ist in der Darstellung unübersichtlich. Eine Armeisenarmee läuft über ein Blatt Papier. Außer einer leichten Wellenbewegung und ein einzelner Ausreißer im Juli lässt sich nicht viel aussagen. In dieser Darstellung lassen sich die Veränderungen der TOC-Messungen im Jahr 2002 nicht erkennen.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Diagramm 22 : CUSUM der TOC Messreihe



Die CUSUM-Darstellung der Messreihe ist sehr viel klarer zu interpretieren. Die Darstellung zeigt wesentlich deutlicher die Veränderungen im Verlauf. Siehe auch [Keller, Grize]

Die absolute Lage der Kurve ist dabei nicht besonders wichtig. Einige bevorzugen die Skalierung in Standardabweichungen der Originalmessreihe. Dabei wird jeder CUSUM-Punkt durch die Standardabweichung geteilt. Dies wirkt sich jedoch nicht auf den Verlauf der Kurve aus. Da aber nur der Verlauf (und nicht die absolute Lage) die wichtigen Aussagen enthält, wurde auf die Darstellung der CUSUM Kurve in Standardabweichungen verzichtet.

Interessant ist quasi die 1. Ableitung, also die Steigung der Kurve bzw. die Änderung der Steigung. Die Änderung der Steigung zeigt eine Trendänderung der Messreihe an.

Aus diesem Kurvenverlauf können eine ganze Reihen von Informationen gewonnen werden:

Tabelle 39 : Interpretationsbeispiel der CUSUM Kurve (Diagramm 22)

Datum in 2002	Interpretation
Gesamter Zeitraum	So ist zu erkennen, dass der TOC in 2002 im Summe über dem Target liegt (Endpunkt der CUSUM-Kurve liegt über dem Anfangspunkt). Das ist auch am Mittelwert der Messreihe zu erkennen, der ebenfalls über dem Mittelwert liegt.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Datum in 2002	Interpretation
Anfang Jan März August	Zu diesen Zeiten fällt die Kurve leicht ab. Zu diesen Perioden liegt der TOC-Messwert leicht unter dem Target. Der Verlauf ist jeweils relativ glatt. Diese Bereiche zeigen an, dass hier sehr stabile Verhältnisse herrschen und WFI in Bezug auf ihren TOC-Gehalt eine besonders gute Qualität aufweist.
Februar	Hier zeigt sich die erste Trendwende. Der zuerst fallende Verlauf geht in einen fast linearen Anstieg über. Das heißt der TOC-Messwert liegt gleichmäßig über dem Zielwert. Anfang März tritt wieder eine Trendwende ein und der Verlauf geht wieder in den leicht fallenden Verlauf vom Januar über.
Mai bis Mitte Juli	Diese Zeit ist von einem gleichmäßigen nahezu linear ansteigendem Trend gekennzeichnet. Die bedeutet, dass in dieser Zeit der TOC-Wert gleichmäßig etwas über dem Zielwert liegt. Die Kurve ist jedoch relativ unruhig, was auf ungleichmäßige, schwankende Messwerte hinweist. Ein Grund dafür könnte eine schlechte Aufbereitung von Proben sein. Die Steigung ist flacher als im Februar. Daran ist zu erkennen, dass in dieser Zeit der TOC-Wert näher am Zielwert lag als im Februar.
Juli	Am 17.Juli kam es zu 3 Grenzwertüberschreitungen. Eine Analyse hat ergeben, dass ein Fehler in der Behandlung der Proben aufgetreten ist. Die Überschreitungen sind an dem „Sprung“ der CUSUM-Kurve an diesem Tag zu erkennen. Die danach durchgeführte Schulung war erfolgreich. Nach diesem Ereignis geht der Verlauf wieder in eine leicht fallende Tendenz über (TOC liegt unter dem Zielwert).
Sept und Okt	In dieser Zeit zeigt die CUSUM-Kurve fast exponentiales Wachstum. Dies ist ein deutliches Zeichen für ein Trend. Der Abstand zum Zielwert wird zunehmend größer (Grenzüberschreitungen treten aber nicht auf). In dieser Zeit wurden Wartungsarbeiten und ein kleiner Umbau am WFI-System vorgenommen. Ende Oktober sind die Arbeiten abgeschlossen und es erfolgt eine erneute Trendwende zu einem leichten linearen Anstieg.
Nov und Dez	Hier ist ein leichter, gleichmäßiger Anstieg zu erkennen. Der TOC liegt also geringfügig über dem Zielwert

Beispielhafte Verläufe von CUSUM Kurven und Ihre Interpretation

Im folgenden werden idealtypisch Verläufe von verschiedenen CUSUM-

Auswertung und ihre mögliche Interpretation dargestellt.

Linearer CUSUM-Verlauf:

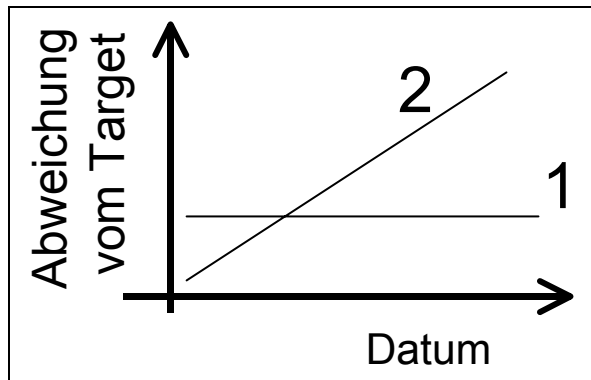


Abbildung 6 : Gleichmäßiger Cusum Verlauf

Beim linearen CUSUM-Verlauf liegen die Messwerte der Datenreihe genau auf dem Target (wie bei Nr. 1) oder immer um einen gleichen Betrag darüber (Nr.2) oder darunter (nicht dargestellt; würde einer ins negative fallenden Gerade entsprechen). Lineare Verläufe weisen auf kontrollierte Bereiche hin. Idealtypisch ist der horizontale Verlauf, wenn der Messwert genau dem Zielwert entspricht. Durch Änderung des Targets kann die Steigung der Kurve verändert werden. Je größer der Unterschied, desto steiler der CUSUM-Verlauf. Sind beide Werte gleich groß ist die Steigung Null (horizontaler Verlauf).

Stark schwankender CUSUM-Verlauf:

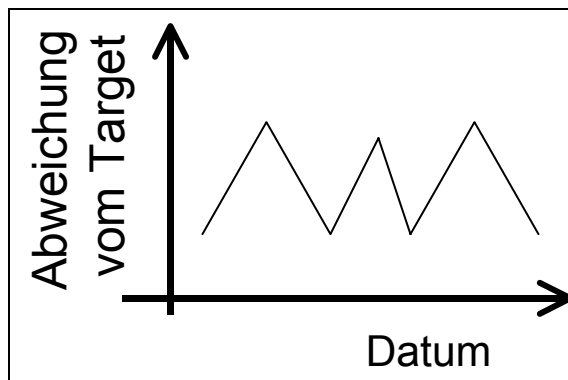


Abbildung 7 : Schwankender CUSUM Verlauf

Ein schwankender CUSUM Verlauf zeigt an, dass die Messwerte eine große Streuung aufweisen. Große Streuung heißt, dass die Präzision gering ist. Ist die Schwankung so stark, dass die Spannweite an Grenzwerte heranreicht, sollte eingegriffen werden. Mögliche Ursachen können sein:

- Fehler bei der Probenziehung
- Aufbereitung der Probe
- Reagenzien nicht ausreichend genormt
- Sekundärkontaminationen

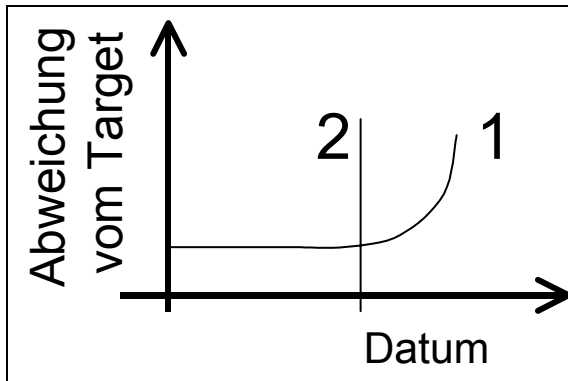
Zunehmende Steigung der CUSUM-Kurve:

Abbildung 8 : CUSUM-Verlauf zunehmende Steigung

Ab dem Zeitpunkt 2 nimmt die Steigung der CUSUM-Kurve zu. Dies deutet eindeutig auf einen Trend hin. Die Messwerte entfernen sich zunehmend von Ihrem Zielwert in eine Richtung. Dies ist ein eindeutiges Zeichen dafür, dass sich etwas verändert hat. Setzt sich der Trend fort ist eine Grenzwertüberschreitung sehr wahrscheinlich.

Bei der Ursachenanalyse kann besonders der Zeitpunkt weiterhelfen, ab dem die Veränderung eingetreten ist. Hier kann die CUSUM-Darstellung Hilfe bieten. In der CUSUM-Kurve lässt sich in der Regel gut ablesen, ab wann sich der Charakter einer Messreihe verändert hat.

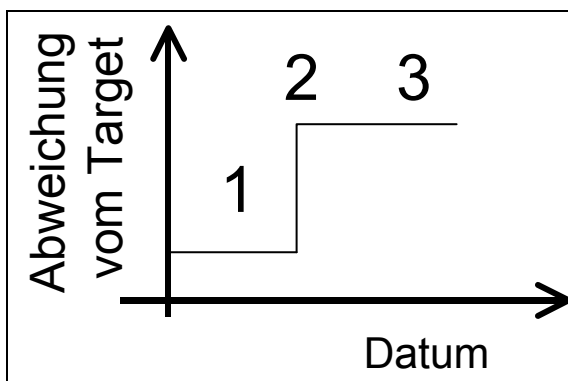
Grenzwertüberschreitung mit und ohne Einfluss auf die gesamte Messreihe

Abbildung 9 : CUSUM Verlauf bei einer Grenzwertüberschreitung als Einzelergebnis

Im CUSUM-Verlauf zeigt sich eine einzelne Grenzwertüberschreitung als eine Treppe. Der Bereich 1 verläuft linear dann folgt ein Sprung, der ein stark vom Zielwert abweichendes Ergebnis anzeigt. Es folgt ein linearer Bereich. Die Bewertung, ob sich die Messreihe durch die Grenzwertüberschreitung verändert hat, erfolgt anhand des CUSUM-Verlaufs (besonders die Steigung) vor und nach dem außergewöhnlichem Wert. In diesem Fall ist die Steigung im Bereich 1 und 3 gleich, folglich war der hohe Wert bei 2 ein Einzelergebnis, der den Verlauf der Messreihe nicht nachhaltig verändert hat.

In diesem Fall ist normalerweise keine tiefergehende Analyse notwendig. Die Gute Qualität im Bereich 1 ist auch im Bereich 3 wieder vorhanden.

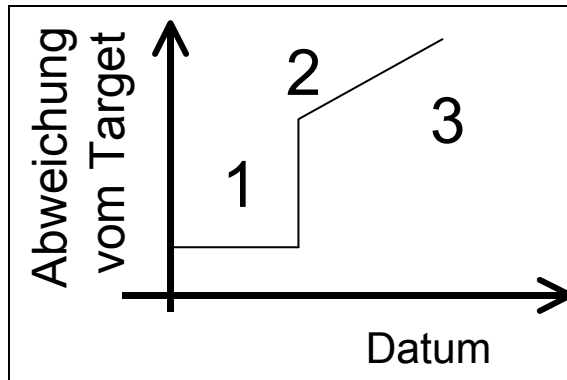


Abbildung 10 : Grenzwertüberschreitung mit Einfluss auf die Messreihe

In Abbildung 10 ist eine Situation dargestellt, bei der die Grenzwertüberschreitung sich weiter auf die Messreihe auswirkt. Der Bereich 3 hat eine andere Steigung als 1. Bei diesem CUSUM Verlauf sollten die Maßnahmen, die nach der Grenzwertüberschreitung getroffen wurden überprüft werden. Hier könnte sich eine nachhaltige Verschlechterung der Qualität eingestellt haben.

Zusammenfassung

Die CUSUM Target Auswertung ist als Experten-Tool für die Auswertung von auffälligen Messreihen geeignet. Es lassen sich viele unübersichtliche Datenpunkte zu einer klaren Tendaussage zusammenfassen. Selbst kleine Veränderungen des Kurvenverlauf einer Messreihe werden sehr empfindlich erkannt.

Wird als Target ein Wert einer Periode gewählt, in der eine gute Qualität in Bezug auf den Messwert geherrscht hat, dient dieses Target gewissermaßen als Messlatte. Jeder andere Kurvenverlauf kann dann anhand dieser Messlatte verglichen werden. Jede Abweichung zu besserer oder schlechterer Qualität wird dann deutlich im CUSUM-Verlauf angezeigt.

Besonders bei der Bewertung von Grenzwertüberschreitungen hat sich diese Methode bewährt. Mit ihr kann man nachvollziehen, ob ein auffälliger Wert ein einzelnes Ereignis war, oder ob es zu einer qualitativen Änderung gekommen ist (z.B. zur Ausbildung eines Trends).

7.3 Prozessfähigkeitsanalyse (c_{pk})

Zahlreiche Autoren verwenden den c_{pk} zur Kontrolle und Steuerung von Prozessen [Shunta], [Ingram].

Der c_{pk} ist umfassend unter [NIST] Kapitel 3.4.6 beschrieben.

Der Prozessfähigkeitsindex (c_{pk}) beschreibt den Abstand des Mittelwerts von einer Grenze. Der Abstand wird in Standardabweichungen gemessen.

 Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Er wird folgendermaßen berechnet:

OSG = Obere Spezifikationsgrenze (z.B. Aktionsgrenze max)

USG = untere Spezifikationsgrenze (z.B. Aktionsgrenze min)

s = Standardabweichung

MW = Mittelwert

C_p	$c_p = \frac{OSG - USG}{3s}$
C_{po}	$c_{po} = \frac{OSG - \bar{x}}{3s}$
C_{pu}	$c_{pu} = \frac{\bar{x} - USG}{3s}$
C_{pk}	Der kleinere Wert von c_{pu} oder c_{po}

Zur weiteren Erläuterung siehe Abbildung 11.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

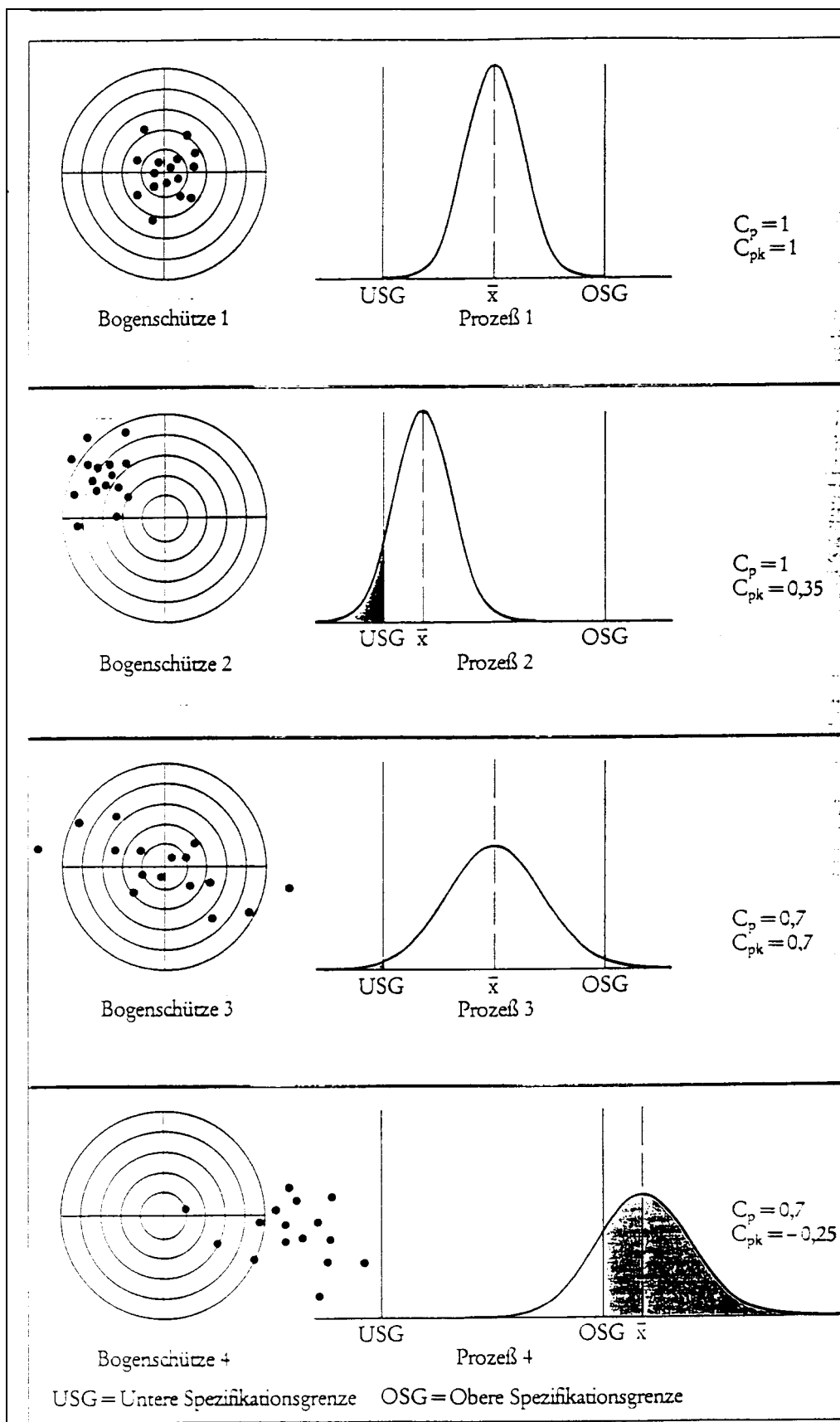


Abbildung 11: Erklärung des c_{pk} nach [Hochst, 1993]

Erklärung von Abbildung 11:

Bogenschütze 1 macht alles richtig. Er trifft alle Pfeile eng verteilt in die Mitte. Sowohl der c_p als auch der c_{pk} ist 1. Es ist zu erwarten, dass auch alle weiteren Pfeile auf der Zielscheibe landen.

Bogenschütze 2 hat zwar eine ähnlich enge Verteilung der Pfeile ($c_p = 1$) allerdings hat er konstant neben das Ziel getroffen. Das gewünschte Ziel (Mittelwert) liegt außerhalb der Treffer. Die Verteilungskurve ist nach links verschoben ($c_{pk} = 0,35$). Der dunkle Teil zeigt den Teil der Pfeile, der statistisch gesehen außerhalb der Grenzen landen wird.

Bogenschütze 3 hat zwar das Ziel gut im Visier, aber seine Treffer streuen zu stark. Auch hier sind 2 Pfeile außerhalb der Zielscheibe. c_p und c_{pk} sind kleiner als 1.

Der **4. Bogenschütze** hat einen schlechten Tag. Sowohl die Streuung als auch die Lage des Mittelwertes sind nicht geeignet, das Ziel zu treffen. Der c_{pk} ist sogar negativ, was bedeutet, dass mehr Pfeile außerhalb der Zielscheibe als innerhalb landen.

Der c_{pk} ist deutlich aussagekräftiger als der c_p . Er allein reicht aus, um eine Messreihe zu bewerten.

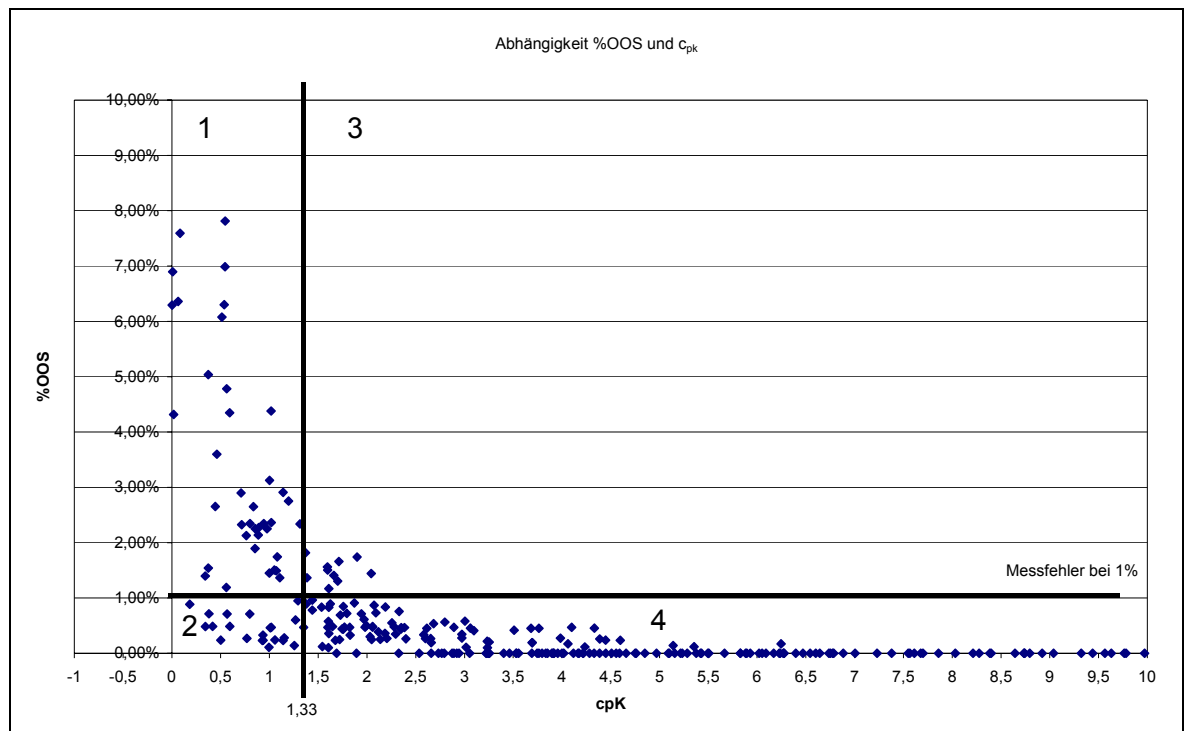
Die Minimalanforderung ist, dass der c_{pk} 1 ist. Das bedeutet, dass der Mittelwert $\pm 3 s$ noch innerhalb der Spezifikation liegt. Ein c_{pk} von 1,33 bedeutet, dass zwischen dem 99,73% Bereich der Normalverteilung und der Spezifikationsgrenze noch ein Abstand von einer Standardabweichung besteht.

Für die Auswertung von Umgebungsmonitoring-Daten hat sich der Grenzwert von 1,33 bewährt. Zwar ist mathematisch gesehen eine statistisch abgesicherte Aussage nur mit normalverteilten Werten möglich aber in der Praxis hat sich gezeigt, dass der c_{pk} -Wert auch für nicht normal-verteilte mikrobiologische Messreihen geeignet ist.

Überall wo der c_{pk} -Wert kleiner als 1,33 ist treten vermehrt Grenzwertüberschreitungen auf.

Das folgende Diagramm zeigt den Zusammenhang zwischen dem c_{pk} und dem prozentualen Anteil der Grenzwertüberschreitungen (%OoS). Dafür wurden alle Messreihen des mikrobiologischen Umgebungsmonitorings, die mindestens 100 Messungen enthalten, analysiert. Jeder Datenpunkt entspricht einer Messreihe (insgesamt 314). In diesen 314 Messreihen sind 115.800 Einzelmessungen enthalten. Für jede Messreihe wurde der c_{pk} und die Anzahl der prozentualen Grenzwertüberschreitungen errechnet. Das Diagramm 23 zeigt die Korrelation zwischen den beiden Parametern.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Diagramm 23 : Abhängigkeit zwischen %OoS und c_{pk} 

Zusätzlich sind in dem Diagramm der Grenz- c_{pk} von 1,33 sowie der angenommene Messfehler von 1% eingetragen. Das heißt, dass die Annahme ist, dass im langfristigen Durchschnitt jede Messreihe potentiell 1% OoS-Ergebnisse liefert.

Durch diese beiden Grenzen wird das Diagramm in 4 Segmente aufgeteilt.

Segment	Bedeutung
1	<p>Vermutlich außer Kontrolle</p> <p>Alle Messreihen mit mehr als 1% OoS und einem c_{pk} unter 1,3. Hier treten vermehrt Grenzwertüberschreitungen auf. Es sollten Maßnahmen getroffen werden.</p>
2	<p>Nahe an der Aktionsgrenze ohne Überschreitungen</p> <p>In diesem Segment befinden sich die Messreihen, die zwar bislang keine Überschreitungen hatten, sich aber in Ihrer Streuung zu nah an der Spezifikationsgrenze befinden. Diese Messreihen sollten besonders beobachtet werden</p>
3	<p>Trotz ausreichendem Abstand zur Spezifikationsgrenze mehr als 1% OoS</p> <p>Diese Messreihen sind geprägt durch extreme Ausreißer in einer ansonsten wenig streuenden Messreihe mit ausreichendem Abstand zur Spezifikationsgrenze. Auch diese Messreihen sollten beobachtet werden, mit besonderen Augenmerk auf die Probenziehung und – aufbereitung. Der Verdacht besteht, dass vermehrt Fehler in den Messungen vorliegen könnten.</p>
4	<p>Vermutlich unter Kontrolle</p> <p>Die Messreihen haben ausreichenden Abstand zur Spezifikationsgrenze und sind nicht durch vermehrte OoS auffällig geworden.</p>

Zusammenfassung:

Der c_{pk} kann in Verbindung mit dem %OoS einer Messreihe zur Klassifizierung von mikrobiologischen Monitoringdaten zwischen „in control“ und „out of control“ verwendet werden. Dies funktioniert auch für nicht normal-verteilte Messwerte. Der c_{pk} lässt sich einfach ermitteln und kann in einer Zahl ausdrücken, ob in dieser Messreihe Grenzwertüberschreitungen zu erwarten sind. Dadurch lässt sich eine c_{pk} -Analyse verwendet werden, um die Spreu vom Weizen zu trennen. Überall wo ein c_{pk} kleiner als 1,33 herrscht, lohnt es sich genauer hinzuschauen. Hier könnte sich ein Qualitätsproblem entwickeln.

Der c_{pk} -Verlauf (z.B. durchschnittlicher wöchentlicher c_{pk} eines Bereichs) kann Veränderungen des Qualitätsniveaus darstellen.

7.4 Messwerttransformation in % vom Grenzwert

In jedem Statistik-Handbuch steht, dass man nur Daten mit gleichem Charakter

miteinander vergleichen kann (z.B. gleiche Einheiten). Äpfel und Birnen in einem Diagramm darzustellen führt zu keiner verwertbaren Aussage.

Für die Bewertung einer komplexen Produktionsumgebung müssen aber unterschiedliche Messdaten für eine Qualitätsaussage zusammengefasst werden.

Dies kann durch die Transformation der Messdaten erfolgen, in der jeder Messwert als % vom oberen Grenzwert ausgedrückt wird.

Allen Daten, die unter einer Qualitätsspezifikation erhoben werden, ist gemeinsam, dass sie eine Spezifikationsgrenze haben. Jenseits dieser Grenze ist der Messwert nicht mehr konform. Alle Einzelmesswerte haben also eine Gemeinsamkeit, nämlich ihren Abstand zu Ihrer Aktionsgrenze. Dieser Abstand kann prozentual ausgedrückt werden:

100% = obere Spezifikationsgrenze (OSG)

0% = untere Spezifikationsgrenze (USG)

Formel für die Transformation:	$\%OSG = \frac{(Wert - USG) \cdot 100}{(OSG - USG)}$
--------------------------------	--

Nach dieser Formel kann jeder Einzelmesswert dimensionslos als prozentuale Lage im Spezifikationskorridor dargestellt werden.

>100% = obere Grenze überschritten

100% = obere Spezifikationsgrenze

0% = untere Spezifikationsgrenze

<0% = untere Grenze überschritten

Bildlich gesprochen wirkt sich die Formel zweifach aus. Einmal wird die gesamte Kurve mit ihren Grenzen nach unten verschoben, bis die untere Spezifikationsgrenze auf der X-Achse liegt (Messwert *minus* USG und OSG *minus* USG). Als zweites wird jeder Wert mit einem konstanten Faktor multipliziert (100 / OSG). Dadurch wird die Messreihe so gedehnt oder gestaucht, dass die Spezifikationsgrenze bei 100% (oder 1) liegt. Die Messreihe wird also in Skalenteilen der Spezifikationsgrenze dargestellt. Wert 1 bedeutet 1x die Spezifikationsgrenze, 2 entspricht 2x Spezifikationsgrenze usw. Dabei wird der Verlaufs-Charakter der Messreihe nicht verändert (absolute Verschiebung + konstanter Faktor).

Folgendes Beispiel zeigt die Veränderung einer Messreihe durch die Transformation:

Statistischer Wert	USG = 0 (oder nicht vorhanden)	OSG = 1	USG nicht 0
Mittelwert	Wird verändert	Wird verändert	Wird verändert
Standardabweichung	Wird verändert	Bleibt gleich	Wird verändert

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Statistischer Wert	USG = 0 (oder nicht vorhanden)	OSG = 1	USG nicht 0
Variationskoeffizient	Bleibt gleich	Wird verändert	Wird verändert
Anzahl der OoS	Bleibt gleich	Bleibt gleich	Bleibt gleich
Verlauf der Kurve	Bleibt gleich	Bleibt gleich	Bleibt gleich
c_{pk} -Werte	Bleibt gleich	Bleibt gleich	Bleibt gleich
c_p -Werte	Bleibt gleich	Bleibt gleich	Bleibt gleich

Die Veränderungen sind folgendermaßen zu erklären. Wenn jeder Wert einer Messreihe mit einem konstanten Faktor versehen wird, wird die Messreihe gestaucht (Faktor größer 1) oder gedehnt (Faktor zwischen 1 und 0). Bei negativen Faktoren wird die Kurve zusätzlich an der X-Achse gespiegelt. Dadurch ändert sich absolut der Mittelwert und damit auch die quadratische Abweichung vom Mittelwert was zu einer anderen Standardabweichung führt. Ihre relative Lage zueinander ändert sich durch Dehnen und Stauchen nicht. Deshalb ist der Variationskoeffizient bei einer unteren Grenze von Null (=keine Verschiebung) nach der Transformation gleich. Mittelwert und Standardabweichung ändern sich zwar, aber ihr Verhältnis zueinander bleibt gleich. Kommt zusätzlich eine absolute Verschiebung hinzu (Untere Grenze ungleich 0) ändert sich auch das Verhältnis (relative Lage zueinander) zwischen Standardabweichung und Mittelwert (=Variationskoeffizient).

Würde sich nur eine absolute Verschiebung ergeben (=Spezifikationsgrenze ist 1), würde sich der Mittelwert um diesen Wert verändern. Der absolute Abstand zum Mittelwert jedes Messpunktes würde gleich bleiben und damit auch die Standardabweichung nach der Transformation der Messreihe unverändert bleiben.

Der c_{pk} misst den Abstand zwischen Wert und Spezifikationsgrenze. Und drückt diesen in Teilen der Standardabweichung aus. Dieser Abstand wird aber durch die Transformation nicht verändert, da die Spezifikationsgrenze nach der Transformation 100% bzw. 0% ist. Die relative Lage der Punkte zueinander ist auch unverändert (gleicher Kurvenverlauf), so dass sich der gleiche c_{pk} für die Messreihe ergibt, wie vor der Transformation.

Zweiseitige Betrachtung bei der Zusammenfassung von Messwerten

Wenn Messwerte, die nur eine Grenze haben (z.B. mikrobiologische Messungen), mit Messwerten, die eine obere und untere Grenze haben, zusammengefasst werden, muss die einseitige bzw. zweiseitige Begrenzung der Spezifikation in der Transformation berücksichtigt werden:

Art der Spezifikationsgrenze	Transformation
Nur obere Grenze (OSG)	Normale Transformation = (%OSG)

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Art der Spezifikationsgrenze	Transformation
Nur untere Grenze (USG)	$100\% - \%OSG$
Obere und unterer Grenze (OSG + USG)	$ \%OSG - 50\% * 2$

Die unterschiedlichen Transformationen aus dem %OSG zum %SG³⁵ führen zu einer einheitlichen Skala, die immer den absoluten Abstand zur näheren Grenze angibt.

Hier ein Beispiel, warum die Transformation notwendig ist:

Aus 3 Messwerten soll der Durchschnitt gebildet werden.

Messwert in %OSG	OSG vorhanden	USG vorhanden	Zweiseitiger %SG	Bemerkung
90%	JA	Nein	90%	Ein Wert knapp am zulässigen Wert
10%	NEIN	JA	90%	Ein Wert knapp am zulässigen Wert
50%	JA	JA	0 %	Optimaler Wert genau in der Spezifikationsmitte

Der Mittelwert der %OSG würde 50% betragen. In der zweiseitigen Betrachtung ergibt sich der richtige Mittelwert von 60%.

Besondere Anwendung für Leitfähigkeitsmessungen

Bei Leitfähigkeitsmessungen gemäß USP [USP 28, <645> „Water Conductivity>] gilt je nach Temperatur der Probe und Stufe der Analyse ein unterschiedlicher Grenzwert. Trotzdem ist die Transformationsbedingung (definierte Grenze) für jeden einzelnen Messwert erfüllt. Leitfähigkeitsmessungen nach USP lassen nur nach Transformation in einem Diagramm darstellen. Ohne die Transformation würde die Messreihe fehlinterpretiert werden.

Zusammenfassung

Durch die beschriebene Transformation kann jede Messreihe, die mindestens eine Grenze hat auf eine Standarddarstellung normiert werden. Der Verlauf und die Abstände zu den Spezifikationsgrenzen bleiben durch diese Transformation unverändert (siehe auch Diagramm 19).

Die Anzahl der Überschreitungen (alle Ableitungen daraus) und die c_{pk} Werte bleiben bei dieser Transformation unverändert und können für weitere Verdichtungen oder Vergleiche weiterverwendet werden.

³⁵ %SG = Prozentualer Abstand von der Spezifikationsgrenze

 Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Mittelwert und Standardabweichung können durch die Transformation verändert werden und können nicht zwischen 2 Messreihen verglichen werden (von den beschriebenen Spezialfällen abgesehen).

7.5 Kontinuierlicher Verbesserungsprozess (KVP)

Um die Qualität der Reinraumumgebung langfristig zu sichern, sollte der Ansatz eines kontinuierlichen Verbesserungsprozesses integriert werden. Ziel ist es, aus Fehlern zu lernen und zu verfolgen, ob Maßnahmen etwas bewegt haben.

Dieser Ansatz ist bereits im Datenmodell des Tools integriert worden.

Zu jeder Spezifikationsüberschreitung wird eine der folgenden Fehlerkategorien angegeben:

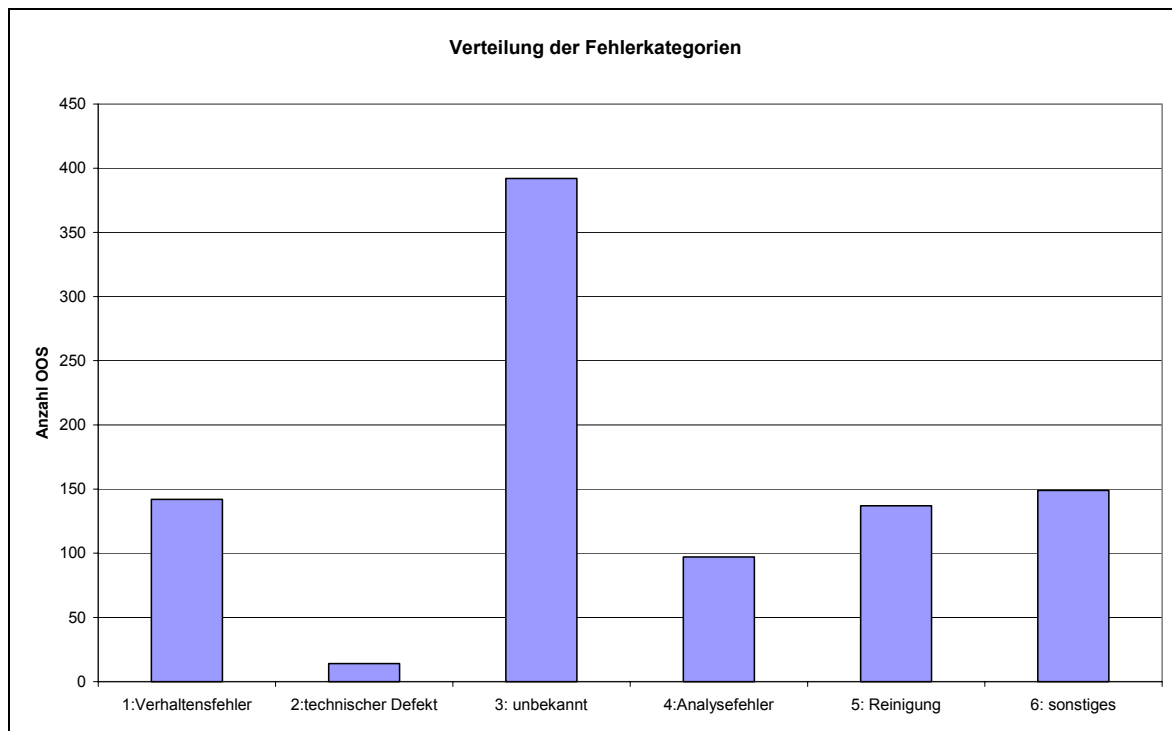
Nr	Name	Beschreibung
1	SOP nicht befolgt / Verhaltensfehler	Ein Mitarbeiter oder eine Gruppe hat durch falsches Verhalten im Reinraum vermutlich diese Überschreitung verursacht (z.B. Umkleideprozedere, Händedesinfektion, Wartezeiten nicht eingehalten usw.)
2	Technischer Defekt	Die Überschreitung wurde durch einen technischen Defekt verursacht (z.B. Temperaturunterschreitung im WFI-Ring, Ausfall Lüftung, usw.)
3	Unbekannt	Es konnte keine wahrscheinliche Fehlerursache ermittelt werden.
4	Analysefehler / Probenahme / Verarbeitung / gestörte Messung	Die Überschreitung ist vermutlich durch einen Analysefehler oder falsche Probenaufbereitung zustande gekommen.
5	Reinigung / Desinfektion	Die Überschreitung wurde vermutlich durch falsche Reinigung / Desinfektion verursacht.
6	Sonstiges	Alle anderen, bekannten Fehlerkategorien

Damit können die Spezifikationsüberschreitungen für einen kontinuierlichen Verbesserungsprozess eingeleitet werden:

Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der Fehlerkategorien. Da die Erfassung der Fehlerkategorien erst später eingeführt wurde, sind nur 931 von insgesamt 1099 Überschreitungen erfasst.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Diagramm 24 : Verteilung der Fehlerkategorien von Überschreitungen



Maßnahmen, die sich von Fehlerschwerpunkten ableiten lassen:

Fehlerschwerpunkt	Maßnahmen	Gewünschte Veränderung durch die Maßnahme
1: Verhaltensfehler	<ul style="list-style-type: none"> Schulungsprogramm für Mitarbeiter im Reinraum ausbauen / verbessern. Auswertung über Reinraumqualität den Mitarbeitern regelmäßig vorstellen. Workshops / Übungen zum richtigen Verhalten 	<p>Zahl der Überschreitungen sinkt kurzfristig sehr stark.</p> <p>Wenn nach einer kurzen Zeit wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist, Maßnahmen wiederholen</p>

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Fehlerschwerpunkt	Maßnahmen	Gewünschte Veränderung durch die Maßnahme
2: Technischer Defekt	<ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige Kontrolle des technischen Zustands durchführen • Wartungsfrequenzen erhöhen • Technische Umbauten oder Ersatzinvestitionen tätigen 	Nach der Maßnahme sinkt die Zahl der Überschreitungen stark ab.
3: unbekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Überschreitungen verbessern • Weitere Experten heranziehen (auch vor Ort) 	Weniger Überschreitungen der Kategorie 3
4: Analysefehler	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungsprogramm für Probennehmer und Labormitarbeiter verbessern • Regelmäßige Rückmeldung über Analysefehler • Evt. Doppel-Proben einführen 	Weniger Überschreitungen der Kategorie 4
5: Reinigung / Desinfektion	<ul style="list-style-type: none"> • Schulungsprogramm für Reinigungspersonal verbessern • Reinigungs-Desinfektionsfrequenzen erhöhen • Wechsel der Reinigungs- / Desinfektionssubstanzen 	Weniger Überschreitungen der Kategorie 5
6: Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> • Kategorien anders zusammenstellen 	Weniger Überschreitungen der Kategorie 6

Die Auswertung und Maßnahmen aus der Fehlerkategorieanalyse kann dazu

beitragen, die Reinraumqualität ständig zu verbessern und Spezifikationsüberschreitungen mittelfristig zu minimieren.

7.6 Anwendung der Analysewerkzeuge im Routinemonitoring

Für eine praxis-taugliche Auswertung im laufenden Monitoring-Programm werden die o.g. Auswertungsmethoden miteinander kombiniert.

Grundsätzlich werden 2 verschiedene Auswertungsverfahren angewandt. Die erste Art erfolgt bei jeder Grenzwertüberschreitung und soll dazu dienen, die Überschreitungsursache zu beheben und zu bewerten, ob die Überschreitung eine schlechte Reinraumqualität anzeigt, die eine Produktions-Charge beeinträchtigt haben könnte (=kritische Überschreitung).

Die zweite Art der Auswertung dient dazu langfristige Trends zu untersuchen und die Reinraumqualität im Ganzen zu bewerten. Dazu wird quartalsmäßig ein Umgebungsmonitorings-Trendbericht verfasst.

Dabei ergeben sich Synergien in der Kombination beider Betrachtungen. In der Bewertung einer Überschreitung kann angenommen werden, dass ein evtl. vorhandener genereller Trend adäquat in der Quartalsbetrachtung berücksichtigt wird, während in der Quartalsbetrachtung davon ausgegangen werden kann, dass alle Überschreitungen in der Einzelbetrachtung korrekt bearbeitet worden sind.

Übersicht der Auswertungsmethoden

Auswertung	Zeitbezug	Zweck
%OOS	langfristig	Hohe Verdicht.
C _{pk}	langfristig	Indikator
%-Grenze	kurzfristig	Indikator / Darstellung
Fehlerartenanalyse	langfristig	KVP
Target / Cusum	variabel	Trend, Detailbetrachtung

So muss für jede Fragestellung ein geeigneter Mix der Anaysetools zusammengestellt werden. Dabei wird im s.g. drill down ausgehend von einer hohen Verdichtung (z.B. %OoS-Niveau eines Bereichs) der kritische Bereich immer weiter eingegrenzt, bis z.B. mit einer Target-Cusum Untersuchung im Detail ein Problem auf den Punkt gebracht wird. Durch die Fehlerartenanalyse wird langfristig sichergestellt, dass getroffene Maßnahmen langfristig erfolgreich sind und eine kontinuierliche Verbesserung erfolgt.

7.6.1 Auswertung bei Grenzwertüberschreitungen

Folgender Entscheidungsablauf hat sich bei der Analyse von Grenzwertüberschreitungen bewährt.

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Fragestellung	Informationsquelle	Maßnahmen
Kann eine Ursache gefunden werden?	<ul style="list-style-type: none"> • Keimidentifizierung • Ähnliche Fälle • Vor Ort Analyse 	<p>JA: Maßnahmen entsprechend einleiten (Schulung, Reinigung, usw.)</p> <p>NEIN: Weiter beobachten</p>
<p>Kann eine Qualitätsbeeinflussung der Produktions-Charge ausgeschlossen werden? (liegt z.B. ein Messfehler vor?)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Raum, genauer Ort + Datum + Uhrzeit der Probenahme (Monitoring Untersuchung) • Ablauf-Chargenprotokolle, Logbücher 	<p>JA: → unkritische Überschreitung Keine Zusätzlichen Maßnahmen</p> <p>NEIN: → kritische Überschreitung Evtl. Zusatzprüfung der betroffenen Chargen. Überschreitung muss bei der Chargenbeurteilung berücksichtigt werden.</p>

Teil 3: Unterscheidung von „in control“ und „out of control“ Situationen

Fragestellung	Informationsquelle	Maßnahmen
<p>Gibt es eine Häufung von Grenzwertüberschreitungen</p> <p>Im Raum? Bei dieser Prüfungsnummer?</p> <p>Liegt ein Trend vor? (Deutlich mehr Überschreitungen als im Durchschnitt für diesen Monitoring-Bereich)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Daten + Auswertungen aus dem Monitoring 	<p>JA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den Bereich der Häufung eingrenzen • Durchsicht der bisher getroffenen Maßnahmen • Sonder-Reinigung / Desinfektion durchführen <p>NEIN:</p> <p>Nächstes Ergebnis abwarten. Weiter beobachten.</p>
<p>Ist die Frequenz größer als 7 Tage?³⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stammdaten der Monitoring-Prüfung 	<p>JA:</p> <p>Wiederholungsmessung beauftragen.</p> <p>NEIN:</p> <p>Nächste Routinemessung abwarten</p>

Mit diesem einfachen Schema und den Funktionen der Monitoring-Datenbank, die die dafür notwendigen Datenauswertungen automatisiert liefert, kann sichergestellt werden, dass jede Spezifikationsüberschreitung ausreichend bearbeitet wird und alle notwendigen Maßnahmen eingeleitet werden.

Die OoS-Investigation sollte in der Reihenfolge

Test → Labor → Probe → Raum / Ort → Produkt → Prozess

erfolgen [Häusler et al.] .

³⁶ 7 Tage ist die normale Bebrütungsdauer. Man kann davon ausgehen, dass wenn ein mikrobiologisches Ergebnis vorliegt (Frequenz eine Woche), die Folgeuntersuchung bereits beauftragt worden ist.

7.6.2 Qualitätsreport Reinraummonitoring (quartalsweise)

Der Qualitätsreport bedient sich den oben beschriebenen Kennzahlen, die für jeweils ein zurückliegendes Quartal automatisiert berechnet werden:

Folgende Kennzahlen haben sich bewährt:

Kennzahl	Berechnung	Aussage
Anzahl Prüfungen	Anzahl aller durchgeführten Monitoringprüfungen im vergangenen Quartal	Hat sich der Aufwand für das Monitoring verändert?
%OoS für die jeweiligen Monitoring Bereiche ³⁷ : <ul style="list-style-type: none"> • Medien (nach Medium getrennt) • Umgebungsmonitoring mikrobiologisch (nach Reinheitsklassen getrennt) • Umgebungsmonitoring physikalisch (nach Reinheitsklassen getrennt) 	Je Bereich: Anzahl der OoS geteilt durch die Anzahl der durchgeführten Prüfungen (ausgedrückt in %)	Die Qualität ist nachgewiesen, wenn der Bereich im langfristigen Durchschnitt liegt. Liegt er deutlich darüber, muss durch Detailanalysen eingegrenzt werden, wo sich Überschreitungen häufen.
Anzahl der Keimidentifizierungen	Anzahl aller durchgeführten Keimidentifizierungen	Diese Zahl soll veranschaulichen, wie sicher das Keimspektrum erfasst worden ist. Nur mit einer ausreichenden Anzahl an Identifizierungen kann das Keimspektrum aussagekräftig analysiert werden

³⁷ Siehe das Beispiel unter Punkt 7.1

Teil 4: Anwendung für parametrische Freigabe

Kennzahl	Berechnung	Aussage
Die 10 häufigsten Keim je Monitoringbereich	Jeweils die ersten 10 Ränge der am häufigsten identifizierten Keime	Gibt es Veränderungen der Keimlandschaft? Treten bestimmte Keime gehäuft auf? Könnten sich Resistenzen gebildet haben?
Durchschnittlicher %-vom Grenzwert für die jeweiligen Monitoring Bereiche ³⁸ : <ul style="list-style-type: none"> • Medien (nach Medium getrennt) • Umgebungsmonitoring mikrobiologisch (nach Reinheitsklassen getrennt) • Umgebungsmonitoring physikalisch (nach Reinheitsklassen getrennt) 	Je Bereich: Durchschnitt der Messwerte eines Bereichs (ausgedruckt als % vom Grenzwert) des vergangenen Quartals.	Die Qualität ist nachgewiesen, wenn der Bereich im langfristigen Durchschnitt liegt. Liegt er deutlich darüber muss durch Detailanalysen eingegrenzt werden, wo die Überschreitungen häufen.

Mit Hilfe der vorgestellten Monitoring-Datenbank können diese Zahlen und evtl. notwendige Detailanalysen schnell erstellt werden. Der Qualitätsreport kann somit jederzeit und mit minimalen Aufwand eine qualifizierte Aussage über die Reinraumqualität der Produktionsumgebung machen.

8 Teil 4: Anwendung für parametrische Freigabe

Der Teil 4 beschäftigt sich mit der Anwendung der Monitoring-Auswertungen für die parametrische Freigabe der im Endbehältnis sterilisierten Chargen. Parametrische Freigabe bedeutet, dass auf den Sterilitätstest nach Arzneibuch [EP Sterilität 2.6.1] verzichtet wird.

[Agoloco, Akers 2002] kommen in Ihrem Artikel zum Schluss, dass Sterilität als absoluter Begriff niemals erreichbar ist. Vielmehr kann nur eine Wahrscheinlichkeit und Risikobetrachtung zum Ziel führen. Der Sterility Assurance Level (SLA) legt eine akzeptable Wahrscheinlichkeit von 0,1% für aseptische und 10^{-6} für terminal sterilisierte pharmazeutische Produkte fest. Dieser Akzeptanzwert ist aber statistisch nicht durch den Sterilttest abgesichert.

Obwohl in der Einleitung zum „Sterilttestkapitel“ 2.6.1 des Pharm. Eur. für sterile

³⁸ Siehe das Beispiel unter Punkt 7.1