

## 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 <sup>38</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medien (nach Medium getrennt)</li> <li>• Umgebungsmonitoring mikrobiologisch (nach Reinheitsklassen getrennt)</li> <li>• Umgebungsmonitoring physikalisch (nach Reinheitsklassen getrennt)</li> </ul>	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

<sup>38</sup> Siehe das Beispiel unter Punkt 7.1

Arzneimittel der Sterilitätstest vorgeschrieben ist, bedeutet das nicht, dass man die Prüfung auch durchführen muss.

Wegen der statistischen Unsicherheit der Sterilitätsprüfung ist hier, bei im Endbehältnis sterilisierten Produkten, die parametrische Freigabe vorzuziehen [GMP-Berater].

Aussage des Pharm. Eur. zur Parametrischen Freigabe:

*„Im Falle endsterilisierter Produkte sind biologisch fundierte und automatisch aufgezeichnete physikalische Kontrollen, die eine fehlerhafte Behandlung der gesamten Charge während der Sterilisation nachweisen, von größerer Sicherheit als die Prüfung auf Sterilität. Die Verhältnisse, unter denen die Freigabeparameter in geeigneter Weise herangezogen werden können, sind in Abschnitt 5.1.1 „Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen beschrieben“*

*„Falls ein vollständig validiertes Sterilisationsverfahren im Endbehältnis mit Hilfe von Dampf, trockener Hitze oder ionisierender Strahlung eingesetzt wird, kann eine parametrische Freigabe (das ist die Freigabe einer Charge von sterilisierten Materialien auf Grund von Prozessdaten und nicht auf der Grundlage einer Prüfung einer Stichprobe der Materialien) vorgenommen werden, die durch die zuständige Behörde zugelassen wurde“*

Grundlage für eine solche Freigabe ist eine Prozessvalidierung (besonders der Sterilisationsprozesse) sowie der Definition von kritischen Prozessparametern und deren Akzeptanzgrenzen, die anstelle des Sterilitätstests für die Freigabe der Charge herangezogen werden.

Dabei kann man sich am PDA Technical Report No 30 orientieren, der die parametrische Freigabe für im Endbehältnis mit Dampf sterilisierte Produkte beschreibt [PDA TR No.30].

Bei dem Verfahren der parametrischen Freigabe ist besonders wichtig, alle qualitätsrelevanten Faktoren zu erfassen und aufzuzeichnen.

Im Rahmen der Reinraumbedingung kommen 3 Bereiche in Frage, die als qualitätsrelevante Faktoren die parametrische Freigabe unterstützen können:

#### *1. Reinraumbedingung während kritischer Prozessschritte*

Einer dieser Faktoren ist die Reinraumbedingung während kritischer Prozessschritte. Kritische Prozessschritte sind solche, in denen das Produkt offen, das heißt mit Kontakt zur Umgebung gehandhabt werden muss. Nur bei einer entsprechenden Reinraumqualität kann die Verunreinigung des Produktes ausgeschlossen werden.

#### *2. Medienqualität zur Reinigung und WFI als Einsatzstoff*

Der zweite Faktor betrifft die Qualität der zur Herstellung verwendeten Medien. WFI z.B. dient direkt als Einsatzstoff für wässrigen Parenteralia. Alle produktberührenden Teile von Produktionsanlagen werden unter Einsatz von Reinstmedien gereinigt. Nur mit dem Einsatz von Reinstmedien guter Qualität ist der Reinigungserfolg oder der einwandfreie Einsatzstoff gesichert.

### 3. Analyse der Bioburden-Proben

Die Bioburden-Untersuchung dient zur Bestimmung der Ausgangskeimzahl vor dem Sterilisationsprozess. Nur wenn die Keimbelastung unterhalb einer definierten Ausgangsbelastung liegt, ist eine ausreichende Sicherheit des Sterilisationsverfahrens sichergestellt. Die Anwendung der Keimlandschaft (wie unter Punkt 5.4 „Anwendung in der Bewertung von Ergebnissen“ beschrieben) kann Fehlmessungen der Bioburden-Proben nachweisen sowie Trends der gefundenen Keime aufzeigen.

#### 8.1 „In Control“ – Bericht zur jeder Charge

Zur Unterstützung einer parametrischen Freigabe kann ein Qualitätsbericht zu jeder hergestellten Charge dienen. Dieser wird automatisiert aus den bestehenden Monitoring Daten mit Hilfe der Monitoring-Datenbank erzeugt.

Dafür ist es notwendig für jede Produktionslinie, deren Produkte parametrisch freigegeben werden sollen, kritische Monitoring-Messreihen zu definieren (Prüfpunkt-Nummern). Diese Liste der Prüfpunkt-Nummern und das Herstellungsdatum der Produktionscharge bilden die Such- oder Einschlusskriterien mit denen die Qualitätskennzahlen errechnet werden.

Folgende Qualitätskennzahlen werden ermittelt:

##### Teil 1: Reinraumbedingungen in kritischen Prozessbereichen

Selektionskriterium zur Auswertung	Ermittelte Kennzahlen	Vorgeschlagene Grenzwerte
Für jeden kritischen Prüfpunkt wird die Messreihe vom Herstellungsdatum bis 1 Monat vor dem Herstellungsdatum betrachtet <sup>39</sup> .	Anzahl der OoS aller Messreihen	< 2 <sup>40</sup> oder unter 1% bei mehr als 200 Messwerten
	Mittelwert $c_{pk}$ aller Messreihen	> 1,3
	Mittelwert vom %-Grenzwert aller Messreihen	Reinheitsklasse C <sup>41</sup> : < 80% (inkl. LF) Reinheitsklasse D: < 80%

<sup>39</sup> Der größere Betrachtungszeitraum soll sicherstellen, dass genügend Daten für die Auswertung zur Verfügung stehen.

<sup>40</sup> Eine zufällige Überschreitung kann nicht ausgeschlossen werden.

<sup>41</sup> Da die Reinheitsklassen A und B nicht für terminal Sterilisierte Produkte vorgesehen sind, werden diese nicht berücksichtigt.

*Teil 2: Reinstmedien*

<b>Selektionskriterium zur Auswertung</b>	<b>Ermittelte Kennzahlen</b>	<b>Vorgeschlagene Grenzwerte</b>
Alle Prüfungen des Monitoring-Bereichs Medien die in der Woche der Chargenproduktion erfolgt sind.	Anzahl der OoS aller Messreihen	< 2 <sup>42</sup> oder unter 1% bei mehr als 200 Messwerten
	Mittelwert $c_{pk}$ aller Messreihen	> 1,3

Wird ein Grenzwert überschritten, muss eine Detailanalyse erfolgen (siehe Punkt 7).

Mit diesen einfachen Qualitätskennzahlen in Verbindung mit der Einzelbetrachtung jeder Grenzwertüberschreitung (siehe Punkt 7.6.1) sowie der Trendauswertung des gesamten Monitoring-Bereichs (siehe Punkt 7.6.2) kann die Qualität der Reinraum- und Reinstmedienbedingungen auch für eine parametrische Freigabe nachgewiesen werden.

## 9 Qualitätssicherung der Arbeit

Eine wichtige Grundlage dieser Arbeit ist die sorgfältige Auswertung von Daten. Um Fehlerquellen zu minimieren wurde in dieser Arbeit Maßnahmen zur Qualitätssicherung integriert.

### *Risikobewertung:*

<b>Risiko</b>	<b>Bewertung</b>	<b>Maßnahme zur Minimierung</b>
Systematischer Fehler bei der Portierung der Daten aus dem Produktiv- in das Auswertemodell	Hohes Risiko – es könnten alle Auswertungen und Ergebnisse betroffen sein.	Stichprobe aus den Papierrohdaten ziehen und mit den Daten der Auswertungsdatenbank vergleichen.

<sup>42</sup> Eine zufällige Überschreitung kann nicht ausgeschlossen werden.