

10 Zusammenfassung

Das Umgebungsmonitoring ist für die pharmazeutische Parenteralia-Produktion ein wichtiger aber schwieriger Faktor. Zum einen sind die verwendeten mikrobiologischen Analysemethoden nicht besonders präzise, zum anderen ist es sehr aufwendig die Vielzahl der anfallenden Daten zu beherrschen. Für eine Chargenfreigabe müssen definierte Reinraumbedingungen durch das Monitoring nachgewiesen werden. Fehler bei der Interpretation können fatale Folgen haben. Entweder kann ein Qualitätsdefizit nicht oder zu spät entdeckt werden oder ein hoher wirtschaftlicher Schaden durch eine zu Unrecht gesperrte Charge entsteht. Die umfassende Beherrschung des Umgebungsmonitorings ist also ein freigabe- und businesskritischer Faktor in der Produktion von parenteralen Arzneimitteln.

Für diese Anforderung wurde im Rahmen der Arbeit ein umfassendes Konzept zur Verwaltung, Auswertung und Optimierung eines komplexen Umgebungsmonitorings entwickelt.

Das Konzept umfasst 4 Stufen, die am Beispiel pharmazeutische Produktion der Schering AG (Berlin Charlottenburg) in die Praxis umgesetzt worden sind:

- Entwicklung einer Datenbank zur Prozessunterstützung und Auswertung
- Entwicklung einer Keimlandschaft anhand der eine Bewertung von gemessenen KBE-Belastungen erfolgen kann
- Analyse von verschiedenen Einflussfaktoren auf die Keimbelastung von Reinräumen
- Entwicklung von Auswertalgorithmen, mit denen die Reinraumqualität dargestellt und Qualitätsdefizite aufgespürt werden können.

Mit der neu entwickelten Datenbankanwendung konnte zum einen der Prozess und zum anderen die Bewertung der Ergebnisse durch integrierte Datenauswertung optimiert werden. Die Datenbank ist das Fundament auf dem die anderen Stufen umgesetzt werden konnten.

Pro Jahr werden rund 67.000 Monitoring-Prüfungen verwaltet und ausgewertet. Mit Hilfe der Datenbank konnte der Prüfungsumfang optimiert werden. Parallele oder doppelte Prüfungen wurden reduziert und durch ständige automatische Rückverfolgung der Prüfaufträge sichergestellt, dass alle notwendigen Prüfungen auch durchgeführt werden.

Aus rund 22.000 Keimidentifizierungen wurde ein detailliertes Profil erstellt, welche Keime wo gefunden wurden. Dieses Profil wird im laufenden Betrieb dynamisch durch laufende Identifizierungen aktualisiert. Anhand dieser Keimlandschaft können z.B. Bewertungen Einzelmessungen unterstützt werden (z.B. Wahrscheinlichkeit einer Sekundärkontamination oder Ursachen für eine Keimbelastung).

Über 300.000 Einzelergebnisse bilden die Grundlage für die Untersuchung verschiedener Faktoren auf die Reinraumqualität.

So konnte gezeigt werden, dass der Prüfungszeitpunkt in einem unter Kontrolle befindlichen Reinraum, eine untergeordnete Rolle spielt. Es gibt also keinen worst case Zeitpunkt für die Probenahme.

Der Einfluss von Tageszeiten, Jahreszeiten oder die gleichzeitige Partikelbelastung in einem Reinraum beeinflusst die Keimbelastung nur sehr gering. Es ist nicht möglich von einer Partikelbelastung auf eine Keimbelastung zu schließen oder umgekehrt.

Hingegen ist der Einfluss von Personalstunden im Reinraum sowie die Qualität der Ausstattung der Reinräume groß.

Aus diesen Erkenntnissen wurden Auswertungsmethoden entwickelt, die die Bewertung der Reinraumqualität vereinfachen.

Mit Hilfe von Qualitätskennzahlen kann die Reinraumqualität in verschiedenen Verdichtungen dargestellt werden.

Mit der Kennzahl %OoS kann eine hohe Verdichtung von Messwerten erreicht werden. Durch die Transformation eines Messwerts in eine %-Grenzwert-Darstellung lassen die unterschiedliche Messwerte in einem Diagramm zusammenfassen. Die Prozessfähigkeitsanalyse (c_{pk}) kann die Monitoringbereiche identifizieren, bei denen ein Qualitätsdefizit vermutet wird. Mittels einer CUSUM / Target Betrachtung können im Detail Trends analysiert werden. Langfristig wird durch eine Auswertung von Fehlerklassen ein kontinuierlicher Verbesserungsprozess eingeleitet, der zu einer stetigen Verbesserung der getroffenen Maßnahmen führt.

Die selben Kennzahlen können in einer drill down Anwendung zur Detailanalyse von Grenzwertüberschreitungen verwendet werden. Dadurch kann die Fehlerursache eingegrenzt und sichergestellt werden, dass geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Das Risiko von Fehlentscheidungen kann deutlich gesenkt werden.

Mit dieser umfassenden Kontrolle des Umgebungsmonitorings ist auch eine Unterstützung der parametrischen Freigabe von terminal sterilisierten Chargen möglich. Dafür wird für jede produzierte Charge ein Bericht zum Umgebungsmonitoring erzeugt, der anhand der o.g. Kennzahlen die geeigneten Reinraumbedingungen belegen kann.

Durch diese Arbeit konnte eine wesentliche Verbesserung sowohl der Qualität als auch der Effektivität des Reinraummonitorings erreicht werden.

Schlagwörter: Reinraummonitoring, Trendanalyse, Pharmazeutische Produktion

Abstract

Environmental monitoring is an important but difficult factor for pharmaceutical parenteral production. Neither the analytical methods which are not very precisely nor the huge amount of data are easy to master. Defined clean room conditions must be ensured by monitoring in order to release production batch. Mistakes in Interpretation could have severe consequence. Either is a lack of quality not or too late found or causes a economical damage due to false rejected batches. The extensive control of the environmental monitoring is therefore a release and business critical factor for the production of parenteral drugs.

For this task was a wide concept developed to administer, evaluate and optimise a complex pharmaceutical environmental monitoring.

It covers 4 Steps which were implemented into the pharmaceutical production of the Schering AG (Berlin Charlottenburg):

- Development of a data base to facilitate the process and evaluation
- Development of a micro-organism chart to asses measured CFU-burden
- Evaluation of different influence factors an the CFU-burden
- Development of evaluation algorithms to demonstrate quality status and to track down weak quality.

With the new developed data base application could on the on hand the process and on the other the assessment of tests been improved with integrated data evaluation. The data base is the fundament on which the other Steps were implemented

About 67,000 testing orders are administered and evaluated per year. The data base helps to optimise the amount of testing. Parallel or double testing have been reduced and a permanent tracking of the orders ensures the completeness of all necessary testing.

A detailed micro-organism chart was build from 22,000 identifications showing which germ is found were. The chart is dynamic with the ongoing identification program. It supports the assessment of testing results (e.g. possibility of secondary contamination or traces of a CFU-load).

Over 300,000 monitoring test results from the production site built the base for the analysis of the different factors of clean room quality.

So could be demonstrated that sampling time in an clean room which is under control plays a minor role. There is no worst case sampling time.

Also daytime, seasons and number of air born particles have only an low impact to CFU load of clean rooms. It is not possible to infer the count of air born particles from air CFU or the other way around.

But number of working hours in the clean room and the design of the clean room matters.

Evaluation methods were derived from all data to make the assessment of clean

room quality easier.

The clean room quality could be measured with quality key performance indicators (KPI) in different aggregation levels.

The KPI %OoS is suitable for a high aggregation of test results. Values of a different character can be combined in one graph by a %-limit transformation. The process capability analysis (c_{pk}) can identify monitoring areas with potential poor quality. The CUSUM / Target method can analyse trend in detail. A long term continues improvement process is supported by a failure class evaluation which lead to a permanent rising effect of corrective actions.

The same KPIs can be used to investigate out of specification results with a data drill down. This can limit the area of an occurred error and ensure appropriate corrective actions. The is Risk of wrong decisions is lowered.

The developed methods for data assessment could also be used to support the parametric release of terminal sterilised pharmaceutical products.

This extensive control of the environmental monitoring can also be used to facilitate the parametric release of terminal sterilised batches. For that purpose is a batch related quality report of the monitoring generated which can demonstrate the suitable clean room conditions via quality KPIs.

With this work a substantial improvement of quality and effectiveness in the environmental clean room monitoring could be achieved.

Keywords: Environmental Monitoring, Data Trending, Pharmaceutical Production