



Umgang mit mikrobiologischen Überschreitungen beim Umgebungsmonitoring

Dohm Pharmaceutical Engineering

Autoren



Dr. Katja Rosenberg

katja.rosenberg@dphe.de



Prof. Dr. Kirstin Hebenbrock

kirstin.hebenbrock@dphe.de

Februar 2012; 2 Auflage

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung des Reports außerhalb der Grenzen der Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung und Bearbeitung in Datenverarbeitungsanlagen.

Ein Warenzeichen kann urheberrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Warenzeichen fehlt.

Einleitung

Das mikrobiologische Monitoring stellt sicher, dass pharmazeutische Zubereitungen unter kontrollierten Bedingungen hergestellt werden. Dabei werden Abweichungen vom validierten Grundzustand festgestellt. Treten dabei Abweichungen auf (Out-of-Specification Resultate, OOS oder Out-of-Trend Resultate, OOT), ist man in der Lage korrigierende Maßnahmen einzuleiten. Das mikrobiologische Monitoring umfasst dabei die Überwachung der Luft, des eingesetzten Prozesswassers, der Oberflächen und des Personals.

Monitoring-Programm Umgebung

Für die Überwachung der Reinräume sollte ein umfassendes Monitoring-Konzept erarbeitet werden. Das Monitoring-Programm muss in SOPs schriftlich festgelegt sein. Darin sollten folgende Angaben zu den Probenahmen enthalten sein: Messstellen, Frequenz, Zeitpunkt, Verantwortlichkeiten, Dokumentation, Equipment und Techniken. Weiterhin müssen die Warn- und Aktionsgrenzen festgelegt sein. In der SOP sollte auch der formale und zeitliche Ablauf, wenn es zu einer Überschreitung der Warn- bzw. Aktionsgrenzen kommt, festgelegt sein.

Warn- und Aktionsgrenzen

Um die Qualität beurteilen zu können, müssen die Anforderungen an die Reinräume beschrieben sein. Diese Anforderungen werden als Warn- bzw. Aktionsgrenzen festgelegt. Bei den Aktionsgrenzen kann auf die in den Regelwerken (z.B. USP, Annex 1 (Sterilfertigung) EU-GMP-Leitfaden, FDA, Guidance for Industry) beschriebenen Grenzen zurückgegriffen werden.

Generelle Anforderungen zum Hygienemonitoring sind zum Beispiel in Europäischen und US-Amerikanischen Regelwerken sowie Iso-Normen beschrieben:

- *Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent.....Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.¹*
- *The aseptic processing area shall be routinely monitored for the presence of microorganisms, i.e. environmental flora/isolates.²*
- *In Reinräumen und zugehörigen Reinraumbereichen ist ein formelles System zur Biokontaminationskontrolle (Betriebliches System) festzulegen, einzuführen und aufrechtzuerhalten. Das Betriebliche System bewertet und steuert Faktoren, die die mikrobiologische Qualität von Prozess und Produkt beeinflussen können.³*
- *Microbial monitoring programs for controlled environments should assess the effectiveness of cleaning and sanitization practices by and of personnel that could have an impact on the bioburden of the controlled environment.....routine microbial monitoring should provide sufficient information to ascertain that the controlled environment is operating within an adequate state of control.⁴*
- *In aseptic processing, one of the most important laboratory controls is the environmental monitoring program.²*
- *To assure a consistently acceptable production environment, a comprehensive microbial control program should be supported by....⁵*

Wenn die Aktionsgrenze selber festgelegt werden muss, kann man eine der folgenden Regeln anwenden:

- liegt z.B. außerhalb des statistisch wahrscheinlichen Bereichs
- oder (z.B. bei sehr kleinen Messgrößen/ seltenen Einzelfunden)
- überschreitet Basislevel um 50% oder 100% [8]

Bei den Warngrenzen sollte man dagegen auf historische Daten oder auf Ergebnisse während der Qualifizierungsphase zurückgreifen. Die Warngrenze entspricht dabei der Überschreitung des Bereichs, in dem die Messdaten laut Datenstatistik am häufigsten lagen. Eine Berechnung kann dann zum Beispiel anhand des Vorschlags in der DIN/EN 1632 (Entwurf, nicht realisiert) erfolgen. Wenn die Warngrenze nicht statistisch ermittelt werden kann, wird auch oft 1/2 Aktionsgrenze als Warngrenze vorläufig festgelegt. Eine Überschreitung der Warngrenze zieht nicht zwangsläufig eine vollständige Untersuchung nach sich. Hierbei wird lediglich eine potentielle Drift von den Normalbedingungen festgestellt. Aktionsgrenzenüberschreitungen müssen dagegen immer auf deren Ursache untersucht und dokumentiert werden.

Umgang mit Abweichungen

Treten Abweichungen auf, so befindet sich die Produktionsumgebung nicht mehr unter Kontrolle. Die Überschreitung der erforderlichen Umgebungsbedingungen muss zeitnah untersucht werden und innerhalb von 30 Tagen abgeschlossen sein. Dabei soll die Ursache gefunden werden, um entsprechende korrigierende Maßnahmen (Corrective Action) einleiten zu können. Weiterhin sollten vorbeugende Maßnahmen (Preventive Action) veranlasst werden, damit diese Abweichungen nicht noch einmal auftreten. Man spricht auch von einem CAPA-Plan.

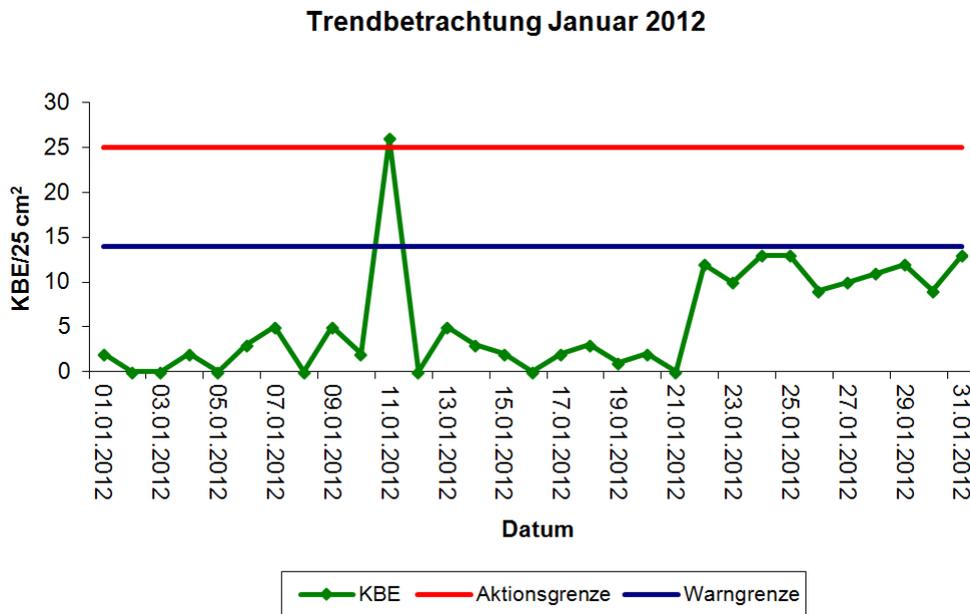
Datenreview

Die vorhandenen Daten aus dem Monitoringprogramm sollten regelmäßig zusammengefasst und bewertet werden. Die zeitlichen Abstände können individuell festgelegt sein und hängen von der Anzahl der Probenahmen und der Kritikalität (Rolle im Prozess und Monitoring-Ergebnisse über Warngrenze) der untersuchten Reinräume ab. Der Datenreview kann auch zu einer Neubewertung der Warngrenze herangezogen werden.

Bei der Untersuchung des Ereignisses können folgende Punkte mit einfließen:

- *Gab es Produktionen am Tag der Überschreitung?*
- *Wie hoch ist das Risiko für das Produkt?*
- *Traten Auffälligkeiten bei den Probenahmen auf?*
- *Welche Keime wurden differenziert?*
- *Wie sieht die Historie aus und ist ein Trend zu beobachten?*
- *Gab es bauliche Veränderungen in letzter Zeit?*
etc.

Erkennen von Trends



Im Rahmen des Hygienemonitorings sollten Trendanalysen durchgeführt werden. Diese Forderung ist mittlerweile auch in die Anforderungen der WHO eingegangen [9]. Dabei können sich abzeichnende Abweichungen vom validierten Zustand, z.B. beim gehäuftem Auftreten von Warngrenzen, frühzeitig erkannt und korrigierende Maßnahmen eingeleitet werden (OOT-Out of Trend- Ereignisse). Auch hier findet man von amtlicher Seite in der einschlägigen Literatur Hinweise:

„When data are compiled and analyzed, any trends should be evaluated by trained personnel. While it is important to review environmental results on the basis of recommended and specified frequency, it is also critical to review results over extended periods to determine whether trends are present. Trends can be visualized through the construction of statistical control charts that include alert and action levels. The microbial control of controlled environments can be assessed, in part, on the basis of these trend data.“ [4]

Beispiel für einen negativen Trend bei der Luftkeimzahlbestimmung. Zum Ende des Monats steigen die ermittelten Keimzahlen an, ohne dass eine Warn- oder Aktionsgrenze überschritten ist. Der Trend wäre so im Routinebetrieb nicht erkennbar. Der gleitende Mittelwert (hier über 5 Werte) erleichtert die Erkennung.

„Levels of detection of microbial contamination should be established for the purpose of setting alert and action limits and for monitoring the trends in environmental cleanliness in the facility.“ [9]

„The quality control unit should provide routine oversight of near-term (e.g., daily, weekly, monthly, quarterly) and long-term trends in environmental and personnel monitoring data.“ [5]

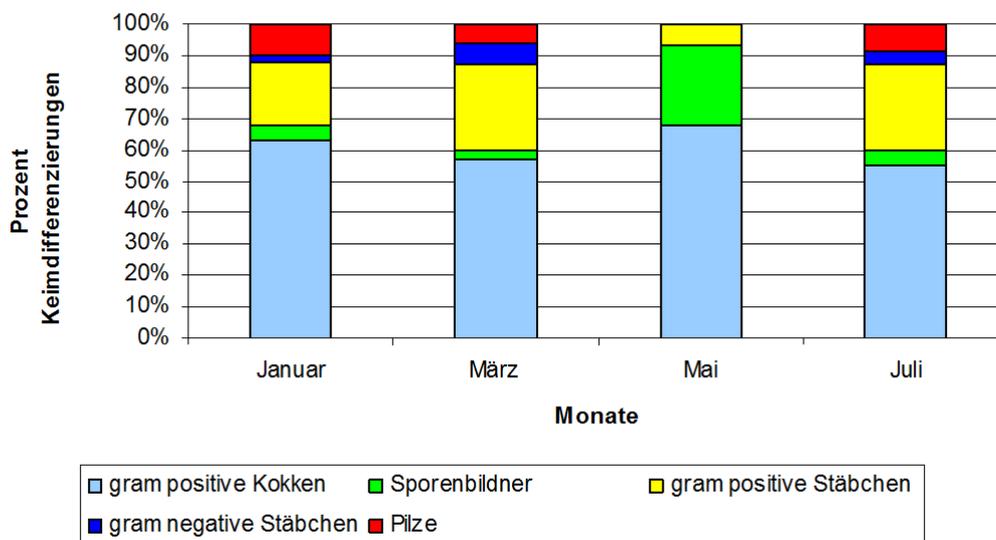
„Daten, die aufgrund einer einzigen Probe ermittelt wurden, sind oft nicht signifikant. Darüber hinaus können mikrobiologische Überwachungstechniken ernsthafte Mängel haben, die eine breite Streuung verursachen. Eine grafische Darstellung der gesammelten Daten über eine bestimmte Zeitspanne kann deshalb zur Unterscheidung der Streuungen in der Probenahme von tatsächlichen Trends nützlich sein oder anzeigen, dass eine signifikante Änderung eingetreten ist, obwohl die Schätzwerte innerhalb der festgelegten Grenzwerte liegen.“ [7]

Beispiel für Veränderungen in der Hauskeimflora im Sterilbereich
Im Monat Mai ist deutlich eine Zunahme der Sporenbildner zu beobachten. Ursachen können zum Beispiel in der Umstellung der Desinfektionsmittel liegen.

Um das Erkennen von Trends zu erleichtern, ist es oft zweckmäßig, die Daten als gleitende Mittelwerte z.B. aus 5-10 aufeinander folgenden Einzelwerten darzustellen.

Außerdem sollte das Trending auch in Bezug auf die isolierten Keimarten erfolgen. So können, z.B. beim gehäuften Auftreten von Sporenbildnern oder Schimmelpilzen, rechtzeitig korrigierende Maßnahmen eingeleitet werden.

Hauskeimflora Sterilbereich



Literaturverzeichnis

- [1] EU Guidelines to Good Manufacturing Practice, Volume 4, Annex 1: *Manufacture of Sterile Medicinal Products*, European Commission, November 2008, Brüssel
- [2] ISO 13408-1:2008-06: *Aseptic processing of health care products - Part 1: General requirements*, 36 Seiten
- [3] ISO 14698-1:2004-04: *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche - Biokontaminationskontrolle - Teil 1: Allgemeine Grundlagen*, 38 Seiten
- [4] USP 29 <1116>: *Microbiological evaluation of clean rooms and other controlled environments*
- [5] FDA: *Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice*, 2004
- [6] Parental Drug Association (PDA): Technical Report No. 13
- [7] *Wallhäusers Praxis der Sterilisation*, Thieme Verlag, 2008
- [8] WHO Technical Report Series, No. 961, Annex 6: *WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products*, World Health Organization, 2011

Notizen

Notizen

Notizen

Impressum

Dr. Katja Rosenberg
Dohm Pharmaceutical Engineering
Machandelweg 7
14052 Berlin
email: katja.rosenberg@dphe.de

Prof. Dr. Kirstin Hebenbrock
Dohm Pharmaceutical Engineering
Machandelweg 7
14052 Berlin
email: kirstin.hebenbrock@dphe.de

Unser Leistungsspektrum



CONSULTING
ENGINEERING
KONZEPTE
BAULEITUNG
ABNAHMEN
QUALIFIZIERUNGEN
ANLAGEN
HVAC
REINSTMEDIEN
AKKREDITIERTER PRÜFDIENST
REINRAUMQUALIFZIERUNG
SATTDAMPFPRÜFUNGEN NACH DIN 285
DRUCKGASANALYTIK
KALIBRIERUNG
VALIDIERUNGEN
PROZESS
REINIGUNG
OPTIMIERUNG
TROUBLE SHOOTING
RISIKOANALYSEN
STATISTISCHE VERSUCHSPPLANUNG
PROZESSANALYSEN
SCHULUNGEN

DOHM Pharmaceutical Engineering

Machandelweg 7
D-14052 Berlin
Germany

Knollstraße 50
D-67061 Ludwigshafen
Germany

Parkstraße 46
D-61476 Kronberg
Germany

Tel.: +49-30-300 964-0
Fax: +49-30-300 964-29
E-Mail: info@dphe.de

+49-621-589 1554
+49-621-566 4263

+49-6173-325 12-61
+49-6173-325 12-41
www.dphe.de