

Qualitätskennzahlen der FDA:
Belastung oder Chance?

Das neueste von der FDA entwickelte Programm für Qualitätskennzahlen hat in der Branche zu lebhaften Diskussionen geführt. Die Umsetzung scheint nicht leicht zu sein, aber durch verbesserte Datenanalyse und ein tiefergehendes Verständnis der Prozessvielfalt in den verschiedenen Produktionsstätten sollten sich die Markteinführungszeit verkürzen und die Kosten reduzieren lassen.

Seit 2009 darf die FDA anstatt oder zur Vorbereitung einer Inspektion Daten zur Produktionsqualität einholen. Ein im November 2016 veröffentlichter überarbeiteter Entwurf eines Leitfadens kündigte eine Phase der freiwilligen Berichterstattung an, die bis ins Jahr 2018 reichen und Erfahrungen bezüglich der praktischen Einführung zusammentragen soll. Nach Abschluss dieser Phase wird die regelmässige Einreichung der Qualitätskennzahlen verpflichtend.

Datenanforderungen

Im aktuellen Entwurf des Leitfadens wird die Einreichung einiger weniger Kennzahlen gefordert (siehe Fakten und Zahlen), anhand derer die Stabilität des Fertigungsprozesses, Ergebnisse im Qualitätskontrolllabor und allgemeine Kundenzufriedenheit analysiert werden können. Diese Kennzahlen können vierteljährlich als Produktbericht oder Produktionsstättenbericht eingereicht werden.



Aufwand und Herausforderungen

Ein von der International Society of Pharmaceutical Engineering (ISPE) durchgeführtes Pilotprogramm hat ergeben, dass zur Erfassung der vorgeschlagenen Daten innerhalb eines Berichtszeitraums zwi-

METTLER TOLEDO

schen 20 und 30 Stunden aufgewendet werden müssen. Je komplexer eine Lieferkette ist, umso zeitaufwendiger ist auch der Datenerfassungsprozess. Die Erfassung von Daten aus verschiedenen Systemen bereitet zusätzlich Schwierigkeiten, da hier oftmals verschiedene Definitionen verwendet werden.

„Digitalisieren" von Prozessen

Es gibt zwei zentrale Voraussetzungen für konsistente Datenerfassung mit minimalem Zeit- und Arbeitsaufwand:

- Die in der Produktion, Verpackung oder in Qualitätskontrolllaboren verwendeten Geräte sollten für die elektronische Datenerfassung geeignet sein, sodass die genannten Kennzahlen einfacher gewonnen werden können.
- Software und Verfahren sollten über die verschiedenen Produktionsstätten hinweg vereinheitlicht werden, sodass der Zeitaufwand für Mitarbeiterschulungen verringert wird.

Produktionsstätten mit geringem Risiko

Wenn es auch nicht ganz einfach ist und einigen Aufwand erfordert, so lassen sich doch mithilfe der richtigen Qualitätskennzahlen aktiv stabilere Prozesse umsetzen und die Transparenz dieser Verbesserungen für Mitarbeiter, Kunden und Zulassungsbehörden erhöhen. Im Idealfall wird durch die Teilnahme an dem Programm und durch kontinuierliches Nachweisen hoher Qualität die Häufigkeit der Inspektionen in Produktionsstätten mit geringem Risiko reduziert.

Fakten und Zahlen zu Qualitätskennzahlen

Ziele der FDA

- Entwicklung einer risikobasierten Inspektionsplanung mithilfe der eingereichten Daten
- Verbesserte Prognose von Medikamentenknappheit
- Anreize für die Einführung von Qualitätsmanagementsystemen

Erforderliche Qualitätskennzahlen

- Chargen-Annahmerate – Kennzahl für die Stabilität des Fertigungsprozesses
- Ablehnungsrate für nicht spezifikationskonforme Produkte – Kennzahl für den Betrieb eines Labors
- Beschwerderate bezüglich Produktqualität – Kennzahl für Patienten-/Kundenbewertung

Zeitplan

- Überarbeiteter Entwurf des Leitfadens 2016 durch die FDA veröffentlicht
- Phase für freiwillige Berichterstattung bis 2018
- Verpflichtende Berichterstattung beginnt voraussichtlich 2018

Aufwand für die Datenerfassung

Anleitung und Koordinierung machen mehr als 40 % des Aufwands für die Berichterstattung aus. (Pilotprogramm zu Qualitätskennzahlen der ISPE)



Herausgeber/Produktion
Mettler-Toledo GmbH
Industrial Division
Heuwinkelstrasse
CH-8606 Nänikon
Schweiz

Technische Änderungen vorbehalten
© 09/2017 Mettler-Toledo GmbH



Neuer Katalog für industrielles Wägen

Finden Sie die Lösung, die Sie benötigen, mit unserem vollständigen Produktportfolio

▸ www.mt.com/ind-catalog-ph

Datenintegrität sicherstellen
3 wichtige Funktionen

In der Pharmaindustrie müssen alle Vorgänge aufgezeichnet werden – vom Labor über die Produktion bis hin zur Logistik. Die Dokumentation muss genau, rückverfolgbar und sicher sein. Durch vollständige oder teilweise Automatisierung der Datenerfassung für qualitätsentscheidende Prozesse mit elektronischen Lösungen kann die Einhaltung von Vorschriften unterstützt werden. Für die Konformität mit 21 CFR Part 11 oder EU Annex 11 müssen rechnergestützte Systeme jedoch über bestimmte Funktionen verfügen.

Vorschriften zur Good Manufacturing Practice (GMP) legen fest, dass erzeugte Daten analysiert werden müssen. Resultate und Protokolle müssen zur Prozessprüfung und zu Auditzwecken für eine bestimmte Zeit verfügbar sein. Für viele solcher Prozesse bieten wir vorschriftskonforme Softwarelösungen an, wie etwa LabX®, FreeWeigh.Net®, FormWeigh.Net®, ProdX und iSense sowie Software für Aggregation und Serialisierung. Ausserdem bieten wir Dokumentation und Unterstützung für die Validierung an, die Sie zur Einhaltung der Vorschriften benötigen.

▸ **www.mt.com/ind-ensure-data-integrity-ph**



Sicherheit für Zugriff und Speicherung
Vorschriftskonforme Software schränkt den Zugriff auf berechtigte Benutzer ein. Durch sie wird die Eindeutigkeit von Benutzernamen und Kennwörtern sichergestellt und unberechtigte Nutzung verhindert. Daten müssen einschliesslich einer Sicherungskopie an einem sicheren Ort gespeichert und archiviert werden.



Umfassender Audit Trail
Der Audit Trail zeichnet alle Änderungen an den Datensätzen auf und informiert über Änderungen, den jeweiligen Benutzer sowie Datum und Uhrzeit der Änderung. Dabei werden die Vorgaben nach 21 CFR Part 11 und EU Annex 11erfüllt. Er sorgt somit für zuverlässige Rückverfolgbarkeit aller Änderungen an den Daten.



Eindeutige elektronische Unterschriften
Gemäss gesetzlichen Standards müssen elektronische Datensätze elektronisch unterzeichnet werden. Der Name des Benutzers sowie Datum und Uhrzeit der Unterzeichnung werden im unterzeichneten Datensatz und Audit Trail gespeichert.



Optimieren Sie Ihre Arbeitsabläufe in der Qualitätskontrolle

Vorschriftskonform, Effizient, Skalierbar

Verbessern Sie die Kontrolle Ihrer Produktqualität von der statistischen Füllmengenüberwachung bis hin zur Dokumentierung der Daten zur Tablettenprüfung. Durch statistische Qualitäts- und Prozesskontrolle mit FreeWeigh.Net® werden rechtliche Vorgaben eingehalten und Möglichkeiten zur Rentabilitätssteigerung erkannt.

www.mt.com/freeweigh-ph



Vollständige Qualitäts- und Prozesskontrolle

Definieren, Überwachen und Auswerten der Produktionsqualität von Ihrem Arbeitsplatz aus.

- Definieren Sie Qualitätstests und verteilen Sie Testpläne an alle Stationen.
- Greifen Sie jederzeit auf Messresultate oder Statistiken zu.
- Erstellen Sie benutzerdefinierte Berichte und geben Sie Qualitätsdaten mit Leichtigkeit frei.



Schnelle Reaktion auf Abweichungen

Reagieren Sie umgehend auf Abweichungen und halten Sie Ausfallzeiten gering.

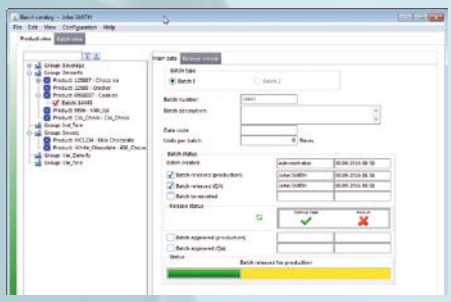
- Erhalten Sie Benachrichtigungen umgehend an der Produktionslinie, an Masterstationen oder per E-Mail/SMS.
- Profitieren Sie von der Trending-Funktion, um Toleranzabweichungen zu erkennen und Prozessunterbrechungen auf ein Minimum zu reduzieren.



Einfache Integration und Erweiterung

Erweitern Sie Ihre Einrichtungen zur Qualitätskontrolle jederzeit mit geringem Aufwand.

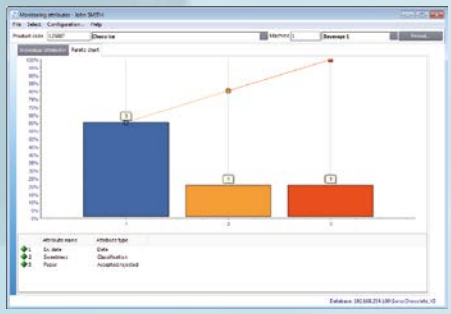
- Integrieren Sie mit Leichtigkeit Geräte, SPS oder Softwarelösungen von Drittanbietern.
- Bauen Sie Ihre QK-Prozesse von einer kompakten Einzelstation bis hin zu einem vollständig vernetzten System aus.
- Fügen Sie nach Bedarf zusätzliche Arbeitsplätze und Funktionen hinzu.



Einhaltung aller behördlichen Vorschriften

Halten Sie die relevanten Vorschriften ein und profitieren Sie vom umfassenden Validierungssupport.

- Nutzen Sie die Funktionen zur vollständigen Einhaltung von FDA 21 CFR Part 11 und EU Annex 11, einschliesslich Benutzerzugriffsverwaltung, elektronischer Unterschriften und Audit Trail.
- Nutzen Sie umfassende Dokumentation und Dienste für die effiziente Softwarevalidierung.



Die ganze Bandbreite der Qualitätsdaten

Kontrollieren Sie ein breites Spektrum an Qualitätsparametern für die Prüfung von Tabletten und Verpackungen.

- Qualitätsprüfung von Tabletten: einschliesslich Härte, Dicke, Gewicht, Mürbheit, Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts, Zerfall, Farbe, Geruch und mehr
- Qualitätsprüfung von Verpackungen: einschliesslich Nettoinhalt, Ablaufdatum, Druckqualität von Etiketten, Vorhandensein der Packungsbeilage, Chargen-ID und mehr.

Spielen Sie bei der Qualität nicht auf Risiko
Führen Sie risikobasierte Prüfverfahren ein

Mit der Zeit verändert sich bei jedem Messinstrument die Leistung. Um zu gewährleisten, dass die Geräte die Anforderungen für Prozesstoleranzen weiterhin erfüllen, ist eine Überwachungsstrategie nötig und nach der GMP auch erforderlich. Führen Sie einen risikobasierten Ansatz zur Leistungsüberprüfung ein, um Vorschriften einzuhalten und die Ressourcenzuweisung zu optimieren.

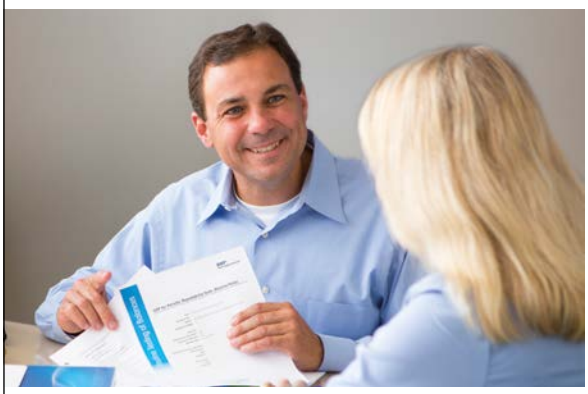
Zeitpläne und Abläufe optimieren



Der GWP® Verification-Service von METTLER TOLEDO stellt für jedes Wägeinstrument spezielle Empfehlungen zu Prüfhäufigkeit und -verfahren bereit. Erhalten Sie genaue Messresultate mit geringem Prüfaufwand und halten Sie durch auditsichere Dokumentation die Vorschriften ein.

▸ **www.mt.com/gwp-verification-ph**

Vorschriftskonforme Arbeitsanweisungen einführen



Wie können die Ergebnisse einer Einstufung des Wägerisikos in Arbeitsanweisungen aufgenommen und dadurch eine konsistente Prozessqualität gewährleistet werden? METTLER TOLEDO bietet einen Beratungsservice an, der Ihnen bei der Einführung global einheitlicher und auditsicherer Arbeitsanweisungen hilft.

▸ **www.mt.com/gwp-sop-service-ph**



Laden Sie unsere neue Checkliste herunter

▸ **www.mt.com/ind-performance-verification-checklist-ph**

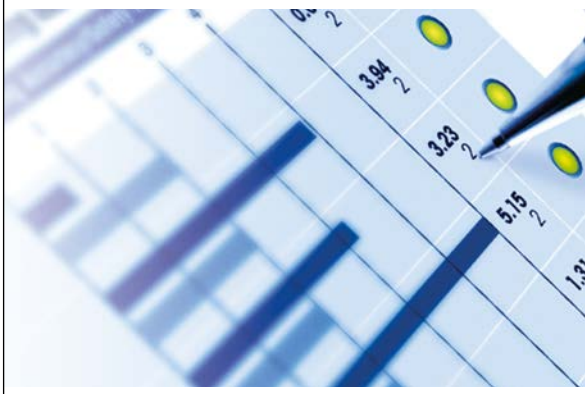
Sorgfältige Umsetzung sicherstellen



Abweichungen von festgelegten Arbeitsanweisungen treten häufig während einer Routineprüfung auf. Aus diesem Grund verfügen ausgewählte Wägeterminals von METTLER TOLEDO über eine integrierte Funktion, die Ihre Prüfverfahren umsetzt. Test Manager GWP weist Sie auf geplante Routineprüfungen hin und führt Sie durch den Prozess.

▸ **www.mt.com/ind570-ph**

Kalibrierung standardisieren



Abweichungen bei Kalibrierstandards und -verfahren können sich negativ auf die Einheitlichkeit von Messresultaten auswirken. Unabhängig von der Herstellermarke kalibrieren wir Ihre Waagen nach denselben Standards und Arbeitsanweisungen. So kann über die gesamte Lebensdauer Ihrer Instrumente Konsistenz gewährleistet werden.

▸ **www.mt.com/calibration-ph**

Fehlerfrei
mit LabX-Software

Die LabX® Software integriert METTLER TOLEDO Laborinstrumente und sorgt für eine konstante Datenintegrität, da komplette Datensätze automatisch gespeichert und die Daten zwischen den Instrumenten übertragen werden.



Gemäss der US-amerikanischen Food and Drug Administration sollten die Daten die Kriterien des ALCOA-Prinzips (Attributable-Legible-Contemporaneous-Original-Accurate) erfüllen. In diesem Zusammenhang wurde die Bedeutung von Verwaltungsarbeit im Labor hervorgehoben. In diesem Artikel wird die Nützlichkeit der LabX-Software zur Gewährleistung der Datenintegrität anhand eines Titrationsablaufs aufgezeigt.

Alles in einem dank LabX

Arbeitsabläufe mit mehr als einem Instrument führen möglicherweise zu Übertragungsfehlern, wenn Werte zwischen den Instrumenten manuell übertragen werden. LabX trägt in Kombination mit SmartSample™ zur Verbesserung dieses Arbeitsablaufs bei, da die Probendaten automatisch von einer Waage auf den Titrator sowie in LabX übertragen werden können. Zunächst werden die Probendaten im RFID-Tag (RFID: Radio Frequency Identification) gespeichert, das direkt am Becher angebracht wird, um potentielle Verwechselungen zu verhindern. Sobald die Titration startet, werden alle gesammelten Resultate sowie Roh- und Metadaten automatisch in die LabX-Datenbank übertragen.

LabX vernetzt verschiedene Laborinstrumente von METTLER TOLEDO in einem System. Die gesamten Probendaten müssen nur einmal aufgezeichnet werden. Im Anschluss werden sie automatisch und eindeutig übertragen. Da keine manuelle Datenaufzeichnung und -eingabe mehr erforderlich sind, werden bei jeder Probe wertvolle Zeit gespart und Übertragungsfehler ganz einfach vermieden.

www.mt.com/labx-ph





Hygienegerechte Tankwaagen

Vermeidung von Kreuzkontamination

Das Risiko einer unbrauchbaren Charge oder gar eines Produktrückrufs aufgrund von Kreuzkontamination ist in der Pharmaindustrie allgegenwärtig. Daher wenden viele Unternehmen strenge Reinigungsverfahren an. Hygienegerecht konstruierte Geräte lassen sich schnell und leicht reinigen und verringern das Risiko einer Kreuzkontamination.

Wenn es um die genaue Überwachung von Tankinhalten geht, sind Wägemodule die Messgeräte der Wahl. Ihre Genauigkeit ist höher als die anderer Messtechnologien, wie etwa Durchflussmesser, und sie geraten nicht mit den verarbeiteten Materialien in Kontakt.

Genau und hygienegerecht

Durch die Vermeidung von Materialkontakt eignen sich Tanks mit Wägemodulen hervorragend für Anwendungen, in denen sowohl Genauigkeit als auch Hygiene gefordert sind. Tanks befinden sich jedoch auch häufig in hygienisch sensiblen Umgebungen und müssen somit den in der Pharmaindustrie gängigen Reinigungsverfahren unterzogen werden.

In der Good Manufacturing Practice GMP) wird viel Wert auf die Vermeidung von Kreuzkontamination gelegt und gefordert, dass die verwendeten Geräte leicht zu reinigen sind. Das neue Wägemodul SWB805 MultiMount™ wurde speziell für hygienisch sensible Umgebungen konstruiert. Es wurde durch NSF International gemäss Standards zur Konstruktion hygienegerechter Geräte zertifiziert.

Auf einfache Reinigung ausgelegt

Entscheidende Eigenschaften wie hochglanzpolierter Edelstahl, Oberflächen mit eigenständigem Ablauf sowie eine komplett abgedichtete Wägezelle sorgen dafür, dass diese Wägemodule schnell und gründlich gereinigt werden können.

Das Wägemodul SWB805 MultiMount™ ist die richtige Wahl für Tankwägelösungen mit geringem Risiko in Reinraumanwendungen.

Das neue Wägemodul SWB805 MultiMount™

- Durch NSF International zertifiziert
- Eigenständiger Ablauf für schnelle Trocknung
- Hochglanzpolierung für geringe Bakterienansammlung
- Wägezelle aus Edelstahl,
- Schutzart IP68/IP69K
- Zulassungen nach OIML, NTEP, ATEX, FM
- Kapazitäten: 110, 220, 550, 1100, 2200 und 4400 kg

www.mt.com/SWB805-Multimount-ph

Mehr Chargen und höhere Erträge
für eine italienische Fermentationsanlage

Immer mehr pharmazeutische Unternehmen lassen sich von den Vorteilen der digitalen Sensortechnologie überzeugen und steigen von analogen Systemen auf die intelligente Sensormanagementtechnologie (ISM®) um. Eines dieser Unternehmen ist Patheon Capua. Auch sie profitiert nun von einer gesteigerten Produktivität und weniger Chargenproblemen.

Ein globales Forschungsunternehmen

Patheon ist ein multinationaler pharmazeutischer Hersteller aus Nordamerika. Das Unternehmen hat einen Jahresumsatz von etwa zwei Milliarden Euro und beschäftigt weltweit 6.000 Mitarbeiter. Patheons italienischer Standort Capua liegt unweit von Neapel und ist ein Vertragshersteller von pharmazeutischen Wirkstoffen (APIs) sowie Enzymen für Arznei- und Nahrungsmittel. Die Einrichtung verfügt über mehr als 20 Reaktoren und ist eine der größten Fermentationsanlagen Italiens.

Im Laufe der letzten Jahre wurden die in den Reaktoren installierten herkömmlichen Analogsensoren zur pH- und Sauerstoffmessung durch intelligente digitale Sensormanagementtechnologie (ISM) von METTLER TOLEDO ersetzt. Leiter dieses Projektes war Sergio Andreutti, Ingenieur für Betriebssicherheit, bei Patheon in Capua. Pharmaceutical and Biotechnology News hat ihm einige Fragen bezüglich des Umstiegs auf ISM-Systeme gestellt.



Sergio Andreutti, Ingenieur für Betriebssicherheit bei Patheon in Capua.

Herr Andreutti, gab es Probleme mit den Analogsensoren, die Sie früher verwendet haben?

Nun, zunächst einmal mussten wir für jeden Sensor ein eigenes Logbuch führen, um die Kalibrierdaten und Ähnliches aufzuzeichnen. Das war ziemlich aufwendig, und außerdem war uns das Risiko, dass Informationen falsch eingegeben oder falsch abgelesen wurden, zu groß. Wir mussten die pH-Sensoren also zweimal kalibrieren: einmal auf Werksebene, wenn die Wartungsvorgänge abgeschlossen waren, und dann noch einmal nach dem Anschließen am Einsatzort. Dadurch nahm die Kalibrierung viel Zeit in Anspruch. Außerdem wussten wir nie genau, wann ein pH-Sensor nicht mehr genau messen würde oder wann die Membran eines Sauerstoffsensors gewechselt werden musste.

Wann wurde Patheon erstmals auf das intelligente Sensormanagement aufmerksam?

ISM wurde für uns interessant, als wir herausfanden, dass wir damit die Sensorhistorie aufzeichnen und zurückverfolgen können, wie beispielsweise die Kalibrierungshistorie oder die Anzahl der CIP- und SIP-Zyklen, die ein Sensor durchgemacht hat.

Im Jahr 2011 beschlossen wir, unser Überwachungssystem für die Fermentierungsabläufe zu modernisieren. Wir wollten von den Analogsensoren auf eine wirklich innovative Technologie umsteigen, und so entschieden wir uns für das intelligente Sensormanagement.

Welches sind Ihrer Meinung nach die wichtigsten Vorteile, die die ISM-Technologie für die Abläufe in Ihrem Werk erbracht hat?

Da gibt es hauptsächlich zwei: zum einen die Rückverfolgbarkeit. Dank der ISM-Software iSense können wir heute







alle Daten zum Sensoreinsatz und zu den Wartungsarbeiten, die wir an einem Sensor vorgenommen haben, problemlos abrufen und zudem alle Leistungsaspekte eines Sensors über dessen gesamte Lebensdauer hinweg zurückverfolgen. Dies ist äußerst wichtig, wenn es beispielsweise um die Sensorleistung oder die Analyse eines Prozessfehlers geht oder wenn wir die Effizienz der Wartungsarbeiten an einem der Sensoren beurteilen wollen.

Mit Hilfe einer ISM-Diagnose können wir zudem vorausschauend planen, wenn es um die Wartung oder den Austausch von Sensoren geht.

Der zweite wichtige Vorteil ist, dass wir dank dieser Technologie unseren Wartungsaufwand reduzieren können, da wir die Sensoren nicht mehr zweimal kalibrieren müssen. Heute ist nur noch eine Kalibrierung auf Werksebene nötig, und schon kann der Sensor an den Transmitter am Einsatzort angeschlossen werden. Somit konnten wir die Durchlaufzeiten zwischen den Fermentationsvorgängen deutlich senken. Auf diese Weise lassen sich die Fermenter effizienter nutzen, was eine Steigerung der Chargenzahlen und mehr Projekte im Jahresverlauf möglich macht.

Welche Kosteneinsparungen konnten Sie mit Hilfe der ISM-Technologie realisieren?

Natürlich sparen wir schon allein deshalb viel Geld, weil wir heute weniger Zeit mit der Kalibrierung der Sensoren verbringen, doch die größten Kostensenkungen haben wir erreicht, weil das Werk heute zuverlässiger arbeitet und es weniger Fehlchargen bzw. weniger Chargen mit geringem Ertrag gibt – aufgrund von Sensorausfällen war dies früher häufiger der Fall.

Planen Sie, die ISM-Technologie auch in anderen Bereichen einzusetzen?

Bei unseren Fermentierungsabläufen verlassen wir uns heute vollständig auf das intelligente Sensormanagement. Es gibt auch noch nachgelagerte Prozesse, bei denen wir das ISM umsetzen wollen. Wir prüfen nur noch, wie dies am effizientesten möglich ist.

▸ **www.mt.com/ISM-pharma-ph**

Finden Sie heraus, was Sie mit ISM sparen können:

▸ **www.mt.com/ISM-pharma-calc-ph**

Investition in zukünftiges Wachstum

Erhöhung der Produktivität in der Verpackungslinie



Forschungsergebnisse der Branche legen nahe, dass die Nachfrage nach pharmazeutischen Produkten nach den in jüngster Zeit beobachteten Mustern weiter wachsen wird. Die Überprüfung und Verbesserung von Abläufen in der Verpackungslinie zur verbesserten Nutzung von Kapazitäten und zur Erhöhung der Produktionsmenge war nie notwendiger.

Unser Leitfaden zur Leistungssteigerung für die Pharmaindustrie legt den Schwerpunkt auf Kontrollwägetechnologien und erklärt die wichtigen Funktionen und Aufrüstungsmöglichkeiten, durch die Verpackungsprozesse verbessert werden können.

Der Leitfaden enthält einen Überblick über die Hardware- und Softwareoptionen, die zur Optimierung der Leistung in der Verpackungslinie, zur Vollständigkeitsprüfung und zur Erhöhung der Gesamtanlageneffektivität (GAE) beitragen können.









Leitfaden für Kontrollwägen herunterladen:

www.mt.com/cw-pharmaoptimization-ph

METTLER TOLEDO Group
Industrial Division
Ansprechpartner vor Ort: www.mt.com/contacts

www.mt.com/ind-ph

Mehr Informationen

Technische Änderungen vorbehalten
©09/2017 METTLER TOLEDO. Alle Rechte vorbehalten
Dokumentnummer 30327627
MarCom Industrial

RECYCLED
Paper made from recycled material
FSC® C021653