

sofw journal

Home & Personal Care Ingredients & Formulations

powered by **SOFW**



Mikrobiologisches Qualitätsmanagement zur Lenkung von Qualitätskosten

J. Nussbaum

Mikrobiologisches Qualitätsmanagement zur Lenkung von Qualitätskosten

J. Nussbaum

abstract

Die Definition und Umsetzung von Maßnahmen zur Sicherung der mikrobiologischen Produktstabilität, die Erfolgskontrollen für die festgesetzten Maßnahmen, die Aufdeckung interner und externer Fehler sowie deren Korrekturen verursachen Kosten, die sogenannten Qualitätskosten. Die Minimierung dieser Kosten bei der Herstellung von Kosmetika liegt im Interesse der Kosmetikunternehmen.

Ziel dieses Dokuments ist es, ein Konzept für ein mögliches Kosten-Einsparungspotential für mikrobiologische Aufwendungen in der Entwicklung und Herstellung von Kosmetika aufzuzeigen, ohne jedoch hierdurch die Produktsicherheit des Kosmetikums zu beeinträchtigen.

Jeder Einsparungsbetrachtung geht zunächst eine Analyse der potentiellen Fehlermöglichkeiten voraus, die zu einer Beeinträchtigung des Endproduktes führen könnten. In jedem Prozess - sei es in der Produktplanung, der Produktentwicklung oder der Herstellung von Kosmetika - lässt sich eine Vielzahl solcher potentiellen Fehlermöglichkeiten identifizieren, die nach der Wahrscheinlichkeit, dass sie zu einer deutlichen Qualitätseinbuße des Endproduktes führen werden, bewertet sowie entsprechende Schutzmaßnahmen definiert und umgesetzt werden.

In einem weiteren Schritt folgt die Betrachtung eines möglichen Einsparungspotentials von Prüfkosten und die Realisierung kostenoptimierter Maßnahmen. Es versteht sich von selbst, dass solche Optimierungsmaßnahmen frühestens dann festgelegt werden dürfen, wenn über einen längeren Zeitraum belegt werden kann, dass der gesamte Qualitätsplanungs-, Entwicklungs- und Herstellungsprozess zu gleichbleibend guten Ergebnissen bezüglich mikrobiologischer Reinheit und Stabilität des Endproduktes führt. Optimierungsmaßnahmen sollten mit Augenmaß festgelegt und unter Betrachtung des gesamten Prozesses auf Eignung bewertet werden.

1. Einleitung

Ziel dieses Dokuments ist es, ein Konzept für mögliche Kosteneinsparungspotentiale für mikrobiologische Aufwendungen in der Entwicklung und Herstellung von Kosmetika aufzuzeigen, ohne jedoch hierdurch die Produktsicherheit des Kosmetikums zu beeinträchtigen. Betrachtet werden:

- Grundsätzliche Überlegungen zu Qualitätskosten bezogen auf die mikrobiologische Qualitätssicherung und Zuordnung von Qualitätsmaßnahmen zu den Arten der Kosten (Fehlerverhütungs-, Prüf- und Fehler(folge)-Kosten).
- Ermittlung und Vermeidung potentieller Fehler in der Produktentwicklung und Produktrealisierung (Rohstoffe, Rezeptur, Herstellvorschrift, Herstellprozess, Qualität der Produktionsanlagen (Hygienic Design) und Prüfmittel, GMP-Anforderungen incl. R&D-Maßnahmen, Hygienemonitoring, Personalschulungen und Dokumentation) zur Reduzierung von Fehlerfolgekosten.
- Einsparungspotentiale auf Basis definierter, gesicherter Prozessabläufe und Anwendung von Methoden nach Stand der Technik

Jeder Einsparungsbetrachtung geht zunächst eine Analyse der potentiellen Fehlermöglichkeiten voraus, die zu einer Beein-

trächtigung des Endproduktes führen könnten. In jedem Prozess - sei es in der Produktplanung, der Produktentwicklung oder der Herstellung von Kosmetika - lässt sich eine Vielzahl potenzieller Fehlermöglichkeiten identifizieren (z.B. Qualität der Rohstoffe, des Wassers, Rezepturabsicherung, Herstellvorschrift, Befolgung der GMP-Regeln, Effektivität der R&D-Maßnahmen, hygienegerechte Anlagenkonstruktion usw.). Diese müssen nach der Wahrscheinlichkeit, dass ein identifizierter Fehler zu einer deutlichen Qualitätseinbuße des Endproduktes führen wird, bewertet sowie entsprechende Schutzmaßnahmen definiert und umgesetzt werden.

Einsparungspotentiale können auf Basis definierter, gesicherter Prozessabläufe und Anwendung von Methoden nach dem Stand der Technik ermittelt werden. Änderungen in bestehenden Prozessen, die zur Reduktion der Qualitätskosten führen sollen, müssen mit Augenmaß durchgeführt werden. Im Falle unerwartet auftretender Fehler muss der zuvor gesicherte Prozessablauf sofort wiederhergestellt werden. So ist zum Beispiel die Verlagerung der Rohstoffeingangskontrolle auf den Lieferanten nach zuvor abgestimmten Methoden eine mögliche Optimierung des Prozesses. Die Rohstofffreigabe erfolgt anhand der mitgelieferten Zertifikate. Sollte eine Produktkon-

tamination auf einen verkeimten Rohstoffeingang zurückzuführen sein, ist das Vertrauensverhältnis zwischen Hersteller und Lieferant gestört und es müssen intern wieder Rohstoffeingangsprüfungen durchgeführt werden

Im Folgenden wird die Systematik zur Ermittlung von Fehler- und Einsparungspotentialen dargestellt. Beispiele aus der Praxis zeigen mögliche Einsparungspotentiale auf.

2. Qualitätskosten – Allgemeine Betrachtungen

Für die Qualitätskosten gibt es verschiedene Modelle, die eine jeweils etwas differenzierte Betrachtungsweise und grundsätzliche Aussagen darstellen.

a) Tätigkeitsorientiertes Modell (nach J.M.Juran)

Dieses am häufigsten verwendete Modell geht davon aus, dass ein Gleichgewicht von Nachteilen durch Qualitätskosten und Vorteilen bei der Einkommenssteigerung erreicht werden kann. Hierzu soll die Trilogie von „Qualitätsplanung, Qualitätssicherung und Qualitätsverbesserung“ verwendet werden. Im Laufe des Prozesses gilt es, die drei u.g. Kostenarten zu kontrollieren (s. auch 3.1), da die Gesamtheit der Qualitätskosten stark von deren Höhe und zeitlichem Anfall abhängig sind

- Fehlerverhütungskosten
- Prüfkosten
- Fehler(folge)kosten

b) Wirkungsorientiertes Modell

In diesem jüngeren Modell werden die Qualitätskosten ihrer Aufgabe zugeordnet:

- Konformitätskosten
- Nichtkonformitätskosten.

Während als Konformitätskosten die Kosten zusammengefasst werden, die zur sicheren Erreichung der festgelegten Qualität erforderlich sind (also Fehlerverhütungskosten und Prüfkosten nach a), ergeben sich Nichtkonformitätskosten aus der Nichterfüllung der Qualitätsanforderungen als zusätzliche Verbesserungsmaßnahmen (Fehlerkosten und zusätzlich notwendig werdende Prüfkosten nach a).

c) Fehlerkosten Zehnerregel

Ein Blick auf die Fehlerkosten Zehnerregel zeigt, dass je weiter ein Fehler sich unentdeckt in die späten Phasen eines Prozesses bewegt oder gar erst beim Kunden zutage tritt, umso höher werden die Kosten zur Behebung dieses Fehlers.

Die Fehlerkosten für einen nicht entdeckten Fehler erhöhen sich von Stufe zu Stufe der Wertschöpfung um den Faktor 10. Je früher ein Fehler entdeckt wird, desto kostengünstiger ist dies für die Organisation (**Abbildung 1**).

*„Je leistungsfähiger die Verfahren und Methoden im Rahmen der Fehlerverhütung und damit der Qualitätsverbesserung, desto höher und **kostengünstiger** liegt das geforderte Qualitätsniveau eines Unternehmens.“ (*)*

2.1 Definition von Fehlerkosten nach DIN 55350 und deren Anwendung auf die mikrobiologische Qualitätssicherung

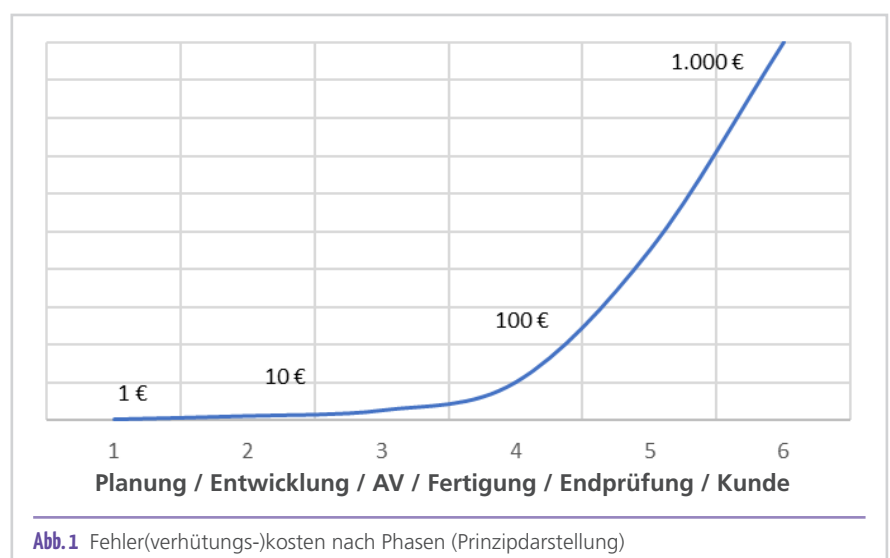
Fehlerkosten nach DIN 55350 angewandt auf die mikrobiologische Qualitätssicherung von Kosmetika lassen sich wie folgt unterteilen:

2.1.1 Fehlerverhütungskosten

Kosten, die verursacht sind durch die Analyse und Beseitigung von Fehlerursachen.

Für die systematische Analyse von Verfahrensabläufen in der mikrobiologischen Qualitätssicherung kann die Anwendung von Fehlervermeidungsanalysen (z.B. FMEA, HACCP oder eine Gefahrenanalyse und Risikobewertung nach IFS-HPC Standard) hilfreich sein. Die Analyse erfolgt auf Basis der Zusammenstellung der einzelnen Prozess- oder Verfahrensschritte, der Fehleridentifizierung, der Bewertung der Fehlerbedeutung für das Endprodukt und der Maßnahmendefinition zur Beseitigung des potentiellen Fehlers. Mit Hilfe einer solchen Analyse lassen sich bestehende Qualitätssicherungsmaßnahmen überarbeiten und korrigieren.

(*) Omachonu, V.K., Suthummanon, S. und N.G. Einspruch (2004): The relationship between quality and quality cost for a manufacturing company; in: International Journal of Quality and Reliability Management, Vol. 21 No. 3, S. 277 – 290



Ebenso lohnt es sich, eine Fehlervermeidungsanalyse für mikrobiologisch sehr sensible und / oder hochpreisige Produkte durchzuführen. Das Ergebnis mündet in einem Maßnahmenkatalog für den gesamten Prozess, korrekte Verfahrensabläufe und Prüfpläne können erstellt werden.

Bei den Maßnahmen zur Beseitigung oder Minimierung von Fehlerursachen fallen ggf. auch Investitionskosten für hygienegerecht konstruierte Produktionsanlagen, sichere Prüfmittel usw. an.

Fehlerverhütungskosten werden in der mikrobiologischen Qualitätssicherung generiert. Beispielsweise sollen folgende Maßnahmen zur Vermeidung / Beseitigung von Fehlerursachen festgelegt werden:

- Qualitäts- und Prüfplanung für:
 - Produktentwicklung und Scale up Phase
 - Rohstoffe, Packmittel: Wareneingang, Lagerung, risikobasierte Dynamisierung der Eingangskontrolle, Freigabesystem
 - Hygienemaßnahmen
 - Personalhygiene / Personalverhalten, Schulungen
 - Betriebshygiene in der Produktion: Hygieneplan / definierte Reinigungsvorschriften (z.B. R&D bei der Entwicklung neuer Rezepturen, konstruktive Mängel im Anlagendesign berücksichtigen)
 - Produktherstellung und Zwischenprodukte: Inprozessprüfungen, Produkt-/ Endproduktprüfung, Freigabeprozesse, Verfahren bei positiven Ergebnissen
- Technische Optimierung:
 - Produktionsanlagen (Hygienic Design): mikrobiologische Betrachtungen bei Planung / Erweiterung
 - Wassersystem: Systemauslegung / Prüffestlegung
 - Präventiver Wartungsplan
 - computerunterstützte Wägesysteme zur Vermeidung von Wiegefehlern und Verwechslungen
- Etablierung eines Dokumentationssystems
- Schulungen / Mitarbeitermotivation
- Lieferantenbeurteilungen
- Interne Audits

2.1.2 Prüfkosten

Kosten, die durch planmäßige Prüfungen verursacht sind, keinen konkreten Fehler zum Anlass haben, jedoch Fehlerfolgekosten vermeiden sollen.

In der mikrobiologischen Qualitätssicherung von Kosmetika entstehen Prüfkosten bei:

- mikrobiologischen Prüfungen und Bewertungen im Rahmen der Produktentwicklung und der Scale up Phase,
- Wareneingangs-/Lagerungsprüfungen von Rohstoffen und Packmitteln,

- Prozesswassermonitoring
- Prozessanalysen, Inprozessprüfungen, Endproduktkontrollen im Herstellprozess,
- Hygienemonitoring,
- Marktanalysen, Reklamationsbearbeitung.

2.1.3 Fehlerkosten / Fehlerfolgekosten

Fehlerkosten sind Kosten, die durch einen Fehler verursacht sind.

- Intern auftretende Fehler werden erkannt und beseitigt, bevor das Produkt ausgeliefert wird.
- Extern auftretende Fehler werden durch Reklamationen oder Marktanalyse erkannt.

Extrem hohe Fehlerfolgekosten können hier die Folge sein. Diese werden generiert durch:

- Bearbeitungskosten für kontaminierte Chargen
- Ursachenforschung und korrektive Maßnahmen zur Vermeidung einer Wiederholung des Fehlers
- Produktionsausfälle
- Nachbehandlung / Vernichtungskosten kontaminierter Ware
- Konventionalstrafen bei Nichteinhaltung von Lieferterminen
- Rückruf / Imageverlust
- Mehraufwand bei umfangreichen R&D Maßnahmen

3. Systematische Vermeidung von Fehlerkosten

Zur systematischen Vermeidung von Fehler(folge)kosten empfiehlt es sich, eine sehr detaillierte Analyse und Planung für den gesamten Entwicklungs- und Herstellprozess zu erarbeiten (siehe auch 2.1.1).

Hierbei werden potentielle Fehlerquellen identifiziert und ggf. über Risikoprioritätszahlen bewertet, die sich wie folgt zusammensetzen:

Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Fehlers X / Bedeutung des Fehlers für das Endprodukt Y / Wahrscheinlichkeit, dass der Fehler bemerkt wird.

Häufig werden hier FMEA, HACCP oder Gefahrenanalyse und Risikobewertung nach IFS-HPC Standard verwendet.

Die Systematische Fehleranalyse führt zu einer ganzheitlichen Betrachtung des Systems. Einzelne herausgegriffene Maßnahmen beinhalten immer die Gefahr, dass Lücken in der Absicherung anderer Prozessschritte entstehen, die leicht übersehen werden können.

Bei der systematischen Fehleranalyse wird der Herstellprozess vor Ort beobachtet. Untersucht werden unter anderem Vorga-

ben der Entwicklung und die Dokumente der Herstellung, Rezepturen und Unterlagen zur mikrobiologischen Absicherung.

Folgende Elemente sind hierbei wesentlich:

- Bewertung der Rohmaterialien auf mikrobiologische Anfälligkeit, Spezifikationen und sonstige Lieferantenvereinbarungen
- Spezifikationen für Produktionswasser / Konformität mit Spezifikationen / Prüfpläne, Musterziehungspläne, Methoden
- Verfahrensanweisung (VA) zum Prozess von der Wareneingangskontrolle bis zur Freigabe, für die Dokumentation, die Musterziehung, für Prüfpläne und Methoden nach dem aktuellen Stand der Technik (der Nachweis von Mikroorganismen in geringen Zahlen in der Probe muss sichergestellt sein)
- Herstellvorschrift, Dokumente aus der Scale-Up Phase, Sicherung mikrobiologisch relevanter Prozessphasen und einzelner Prozessparameter wie pH-Wert, Temperatur, Löslichkeit usw., Sicherung wasserbasierter Rohstoffvorlösungen, Abgleich mit Routineprozess

Es existieren beschriebene und umgesetzte Abläufe zu:

- Prozesssteuerung, Dokumentation
- Hygienemonitoring
- Reinigung und Desinfektionsmaßnahmen
- mikrobiologischen Inprozessprüfungen, Prüfpläne
- Endproduktfreigabe (Musterziehungsplan, Rückstellmuster, Analysen, Methoden, Spezifikationen)
- Umgang mit nicht konformen Endprodukten, Sperrung, Fehleranalyse
- Ablauf zur Behandlung oder Vernichtung kontaminierter Produkte, Bewertung der Marktfähigkeit
- Rückruf vom Markt
- Umgang mit Lieferanten, Kunden, Lohnherstellern
 - Kritische Prozessabläufe, Qualitätsvereinbarungen usw.

Eine sorgfältige Planung und das systematische einfließen lassen von Erfahrungsdaten erlauben es, Fehlerkosten dauerhaft zu vermeiden. Eine kontinuierliche Verbesserung der Prozesse (KVP) gehört zu jeder Qualitätssicherung. Die entsprechende Planung und Umsetzung benötigen aber auch Zeit, die zur Verfügung gestellt werden muss.

Beispiele für KVP (kontinuierlicher Verbesserungsprozess)

- Einkaufsmanagement:
 - Rohstoff/Packmittel: optimale Balance zwischen Kosten und Qualität finden, konkrete Vereinbarungen mit Lieferanten im Vorfeld treffen
 - Nicht einfach nur Angebot vergleichen – Veränderungen erfordern möglicherweise auch Zusatzprüfungen
- Scale up: hierbei muss sichergestellt werden, dass bei der Übertragung einer Entwicklungsrezeptur auf den Produktionsmaßstab keine Fehler generiert werden

- Change Control (firmeninterne Änderungen bestehender Vorgaben – sicherstellen, dass mögliche Auswirkungen auf andere Prozesse/Prozesseile Berücksichtigung finden)
 - Bei Rohstoffen/Packmittel/Rezepturen (Scale Up) je nach Prozess und Herstellweise (z.B. Umstellung auf kontinuierliche Herstellung)
 - Bei Personal (z.B. systematische Schulungen, auch von Leihkräften)
 - Bei Anlagen (neue Aggregate oder auch Reparaturen)
- Mikrobiologische Untersuchungen wie aufgebaut?
 - Identifizierung bei Wachstum, Überprüfung ob eine Vermehrung möglich ist; bei Abweichungen den Ablauf an den Befund anpassen.
 - Frühzeitiges Abgrenzen von betroffenen Chargen Dank der Ergebnissen von Untersuchungen ermöglichen
 - Rechtzeitiges Einleiten von Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen ermöglichen
 - Verfahrensanweisung für konforme und nichtkonforme Endprodukte ggf. aktualisieren
 - Trendanalysen (Routine/Monitoring)
- Offene Kommunikation
 - Schnittstellenkommunikation sicherstellen, jeder Bereich trägt zum Gesamtergebnis bei. Ggf. externe Partner berücksichtigen.

Auf Basis der ermittelten Maßnahmen zur Vermeidung potentieller Fehlermöglichkeiten (Fehlerverhütungskosten) und abgeleiteter Verfahrensanweisungen und Prüfungen (Prüfkosten), entsteht ein Konzept, das spätere Fehler und Fehlerfolgekosten zu vermeiden hilft. Für diese Umsetzung kann der PDCA Circle (plan, do, check, act) eingesetzt werden:



4. Begrenzung von Fehlerkosten (bei unvermeidbaren Fehlern)

Wenn Fehler eintreten, gilt die Regel, diese so schnell wie möglich festzustellen, um einen Anstieg der entstandenen Fehlerkosten (siehe Zeignerregel) zu vermeiden. Hier können „einfache Mechanismen“ sich sehr positiv auswirken, wenn diese in einem Unternehmen gefördert werden. Es ist einer der Schlüssel für eine hohe Effizienz.

In dem Zusammenhang sei erwähnt, dass durch regelmäßige Mitarbeitermotivation sofortige Reaktionen ermöglicht werden. Das Vertrauensverhältnis zwischen Vorgesetzten und Mitarbeitern ist hierfür eine wichtige Voraussetzung

- Mitarbeiter trauen sich Abweichungen zu melden
- Meldekettens sind bekannt und definiert, damit jederzeit an die richtige Entscheidungsstelle gemeldet wird.

Ein konkretes Beispiel:

Bei der Bulk-Herstellung fällt eine Kunststoffschaufel in den Ansatzkessel.

- **Fall 1:** Mitarbeiter meldet dies sofort, es entfällt eine Ursachenforschung. Der Schaden kann schnell eingegrenzt werden.
- **Fall 2:** Meldet er dies nicht sofort, kann der Fehler im Extremfall erst durch Kundenreklamation (Fremdkörper im Produkt) auffallen und zu einem Rückruf führen.

5. Qualitätskosten – Einsparungspotentiale

5.1 Allgemeine Betrachtungen

Mit dem in dieser Arbeit gestellten Ziel, Qualitätskosten zu reduzieren geht es in erster Linie darum, Fehlerkosten/Fehlerfolgekosten, die durch mikrobiologische Fehler entstehen können, zu vermeiden. Im zweiten Schritt müssen die Kosten ermittelt werden, die durch die Maßnahmen entstehen. Sinnvollerweise unterteilt man in Fehlerverhütungskosten, Prüfkosten und aufgetretene Fehler- / Fehlerfolgekosten.

In einem weiteren Schritt wird ein mögliches Einsparungspotential von Fehlerverhütungskosten und Prüfkosten und die Realisierung kostenoptimierter Maßnahmen betrachtet.

Erst wenn routinemäßig über einen längeren Zeitraum belegt werden kann, dass der gesamte Qualitätsplanungs-, Entwicklungs- und Herstellprozess zu gleichbleibend guten Ergebnissen bezüglich mikrobiologischer Reinheit und Stabilität des Endproduktes führt, darf über eine Optimierung von Maßnahmen im Sinne einer Kostenoptimierung nachgedacht werden. Die willkürliche Reduzierung von Fehlerverhütungsmaßnahmen und des Prüfumfanges ist nicht zielführend und kann zu fatalen Folgen führen. Sauber durchdachte, auf das Umfeld angepasste, richtig definierte Prozesse erlauben es, Kosten einzusparen.

Wie das Beispiel aus der Praxis zeigt (s. Tabelle 1), muss die Reduktion von Fehlerverhütungsmaßnahmen und des Prüfaufwandes mit Augenmaß betrieben werden. Schulungen dienen der Fehlerverhütung und Motivation der Mitarbeiter, sich für die hygienischen Belange im Herstellbetrieb

einzusetzen. An Mitarbeiterschulungen beispielsweise sollte niemals gespart werden. Aus dem geschilderten Fall lässt sich ableiten, dass es ratsam ist, die Herstellabläufe in kritische und weniger kritische Prozessabläufe einzuteilen, diese zu bewerten und entsprechend abzusichern.

Es ist sinnvoll bestehende Prozesse regelmäßig zu hinterfragen und an aktuelle Gegebenheiten anzupassen. Wenn Prozesse neu definiert werden, gibt es verschiedene Möglichkeiten durch sorgfältige Planung, Abläufe optimal zu gestalten und unnötige Schritte zu vermeiden.

Aktivitäten von Mikrobiologie und Hygiene stellen präventive Maßnahmen dar. Darüber hinaus müssen sie als wirksames System verstanden werden – d.h. die Wirksamkeit liegt im Zusammenspiel aller Maßnahmen, so dass es kaum möglich, den Beweis für die Notwendigkeit von Einzelmaßnahmen anzutreten. Es ist entsprechend auch falsch, an dieser Stelle willkürlich Prüfaufwände so zu reduzieren, dass Probleme nicht mehr frühzeitig erkannt und Trends nicht mehr verfolgt werden können. Selbst wenn über Jahre hinweg nur ein minimaler Aufwand für die mikrobiologische Qualitätssicherung betrieben wurde und trotzdem alles „gut ging“, kann ein einziger großer Vorfall durch Rückruf der kontaminierten Ware und Imageverlust das „Aus“ für ein Unternehmen bedeuten.

Vielmehr sollten daher Aufwandskosten für mikrobiologisch-hygienische Maßnahmen systematisch aufgelistet und durch fachlich erfahrene Personen bezüglich ihres Beitrags zur mikrobiologischen Produktsicherung basierend auf den Erfahrungen des verwendeten Systems (ganzheitliche Betrachtung) bewertet werden. Nur so kann das Optimierungspotential unter Aufrechterhaltung größtmöglicher Produktsicherheit ermittelt werden.

5.2 Ermittlung von Einsparungspotentialen

Es empfiehlt sich, Einsparungspotentiale auf Basis definierter Prozessabläufe aufzulisten und zu bewerten.

5.2.1 Optimierung von Prüfkosten / Überwachung 5.2.1.1 Beispiel aus der Produktentwicklung

a) Entwicklung

In der Entwicklungsphase eines Kosmetikums wird die Produktstabilität über verschiedene mikrobiologische Prüfungen abgesichert.

Keimzahlbestimmung (total viable count = TVC)

- Verwendete Rohstoffe
- Verwendetes Wasser
- Labormuster Produkt / Zwischenprodukte

Konservierungsbelastungstests (KBT)

- Laborfrischmuster in der vorgesehenen Primärverpackung
- Laborlagermuster in der vorgesehenen Primärverpackung
- TVC für Gebrauchstestmuster vor und nach der Verwendung (min. 50 Muster)
- TVC für Marktakzeptanzmuster

b) Scale-up Phase

- TVC Rohstoffqualitäten + Wasser
- Absicherung wasserbasierter Rohstoffvorlösungen (ggf. KBT)
- Endprodukt aus Scale-up Phase (TVC, KBT)

c) Routineproduktion

- Bulk / Zwischenprodukte (TVC)
- Endprodukt (TVC, spez. MO; KBT)
- Marktmuster / Reklamationen (TVC)

Einsparung:

Wie lässt sich dieser Aufwand minimieren?

- Keine Minimierung bei neuartigen Rezepturentwicklungen
- Bei marginalen Produktänderungen (z.B. Farbe und Parfum werden geändert, Prozessablauf und Aufteilung der wasserbasierten Premixes bleiben erhalten):
 - Prüfungen aus **a** bleiben unverändert,
 - TVC-Prüfungen aus **b** und **c** bleiben unverändert
 - **b** KBT für Endprodukt mit reduziertem Keimpektrum durchführen, schwächste Keimreduzierungsrate aus **a** berücksichtigen
 - **c** KBT für Endprodukt mit reduziertem Keimpektrum durchführen

Achtung: Bei Änderung der Produktionsweise (z.B. Umstellung von Kessel auf kontinuierliche Anlage) muss unbedingt eine erneute Scale-Up Phase mit allen Detailprüfungen vorgesehen werden.

5.2.1.2 Beispiel aus der Produktentwicklung**Eingangsprüfungen für mikrobiologisch anfällige Rohstoffe****a) Rohstoffe ohne oder mit schlechter Liefererfahrung**

Es ist die Anzahl der Prüfungen nach festgelegtem Stichprobenplan durchzuführen.

Bei Prüfung und Bewertung sind die Anforderungen der ISO Norm 17516 „microbial limits“ zu berücksichtigen (TVC und Anwesenheit spez. Mikroorganismen). Kosten für diesen Aufwand ermitteln.

- Wie hoch ist der max. Rohstoffanteil (%) in der Produktpalette? - Die Rezeptur mit dem höchsten Rohstoffanteil wird bewertet.
- Wie groß ist das Risiko für das Endprodukt, wenn der nicht spezifikationsgerechte Rohstoff dennoch verarbeitet wird?

Einsparung:

Dieser Aufwand kann reduziert werden, wenn nur zuverlässige Lieferanten mit spezifikationsgerechter Ware zugelassen werden. Hierbei ist zu beachten, dass auch Lieferanten nicht immer jede Charge überprüfen bzw. ggf. auch einen risikobehafteten Ansatz liefern.

b) Rohstoffe mit guter Liefererfahrung

Reduzierung der Prüfmuster auf Anzahl X:

- min. 1 Muster pro Charge oder
- Intervallprüfung (z.B. jede 5. Lieferung) oder
- Freigabe über Zertifikat (nur nach Überprüfungen und Abgleich der Untersuchungsmethode möglich – s. GMP 6.5.3).

Einsparung:

- Wie groß ist das Einsparungspotential im Vergleich zur Vorgehensweise für Lieferanten ohne Liefererfahrung oder schlechte Liefererfahrung?
- Wie groß ist das Risiko für das Endprodukt, wenn kontaminierte Rohstofflieferungen nicht rechtzeitig bemerkt werden?
- Ist das Risiko akzeptabel (Qualität und Sicherheit)?

5.2.1.3 Überwachung des Prozesswassers

Üblicherweise wird die Qualität des Prozesswassers an mehreren Stellen des Systems überwacht: beispielsweise am Wassereingang vor und nach dem Filter, Wasserqualität vor und nach dem Entkeimungsaggregat, Qualität an den Verbraucherstellen der Herstellung, Qualität an den Entnahmestellen für Reinigungsmaßnahmen. Die Probenahmestellen sind so im System zu positionieren, dass frühestmöglich Verkeimungsprobleme erkannt werden können (Kontrollen allein an den Entnahmestellen für die Herstellung sind nicht ausreichend).

Es ist absolut notwendig, interne Spezifikationen festzulegen (Keimgehaltsspezifikation so niedrig wie möglich, mindestens aber <100 KBE/ml). Hilfreich ist es, Warn- und Aktionsgrenzen zu definieren, regelmäßig präventiv das Wassersystem zu reinigen, „tote Enden“ zu entfernen, Ventile und Verteiler auf Undichtigkeit zu prüfen, adäquate Reinigungsmethoden auszuwählen und zu verifizieren.

Bei Verkeimung:

Fehlerursache finden, umfangreiche mikrobiologische Untersuchungen einleiten. System desinfizieren.

Einsparung:

Das Wasserentkeimungssystem mit Alarmsignal und automatischem Wasserstop ausstatten. Im Falle des Ausfalls der Anlage wird das Risiko einer Verkeimung minimiert.

Bei gleichbleibend guter Prozesswasser-Qualität kann die Anzahl der Prüfintervalle und ggf. auch die Anzahl der

Prüfmuster reduziert werden. Es sollte aber zumindest die Wasserqualität nach dem Entkeimungsaggregat und an den Verbraucherstellen routinemäßig (zum Beispiel wöchentlich) überwacht werden.

Bei der Analyse größerer Wasservolumina empfiehlt es sich, die Filtrationsmethode anzuwenden (s. ISO Norm), Metho-

den mit Eintauchmedien sind viel zu ungenau (zeigen nur Keimzahlen >1000/ml an).

Bei Abweichung von der Spezifikation unbedingt die Bulk- und Endprodukte, die mit nicht spezifikationsgerechtem Wasser produziert wurden, sperren und umfangreicher als üblich prüfen, ..=

Ereignisse/ Prozessverlauf	Fehler	Erforderliche Verbesserungen	Zusätzliche Fehlerverhütungskosten (xx) / Fehlerfolgekosten FFK
<p>Container-Vorbereitung In einem kosmetischen Unternehmen werden IBC Container (1t-Kunststoff-Transport-Container) zunächst manuell, dann mit Hochdruckreiniger innen gereinigt und danach mit Isopropanol desinfiziert (Sprühdesinfektion). Ein ungeschulter Leasing Mitarbeiter hilft in dem Bereich aus. Er steht unter Zeitdruck. Der Container wird komplett gereinigt, es verbleibt jedoch Restwasser im Innenraum. Nach Einsprühen mit Isopropanol steht dann der Container 4 Tage in dem Zwischenlagerbereich, bevor er eingesetzt wird.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Container nicht geeignet, da eine verlässliche R&D nicht möglich 2. MA nicht ausreichend geschult 3. Keine Kontrolle der Arbeit des Leasing-MA 4. Validiertes R&D-Verfahren fehlt 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Geeignete Container 2. Ausreichende Einweisung/ Schulung des Leasing-MA 3. Kontrollen durch Aufsichtführendes Personal 4. R&D-Verfahren durch validierbares/ automatisiertes Verfahren ersetzen 	<p>(1.Investition: andere Container) 2. Einweisung/ Schulung 15 Min. = 20€</p> <p>3. Grundsätzlicher Ablauf 4. Grundsätzlicher Ablauf / Investition</p>
<p>Tag 1 (der Duschgel-Campagne) Herstellung: Duschgel Var. 1 (3 t, Herst.-Charge 1-1). Bulk wird in den Container (s.o.) und 2 weitere Container gefüllt.</p>	<p>Der Container wird nicht erneut desinfiziert <i>(Container nicht komplett zu trocknen. Im Restwasser können sich MO vermehren)</i></p>	<p>Grundsätzlich sollte wegen der schlechten R&D-Situation nach Lagerung ein erneuter Desinfektionsschritt erfolgen.</p>	<p>Zusätzliche Desinfektion 115 Minuten/Container = 3 Container = 60€</p>
<p>Tag 2 Bulk (Ch. 1-1) wird in 3 Containern per LKW in ein Schwesterunternehmen zur Abfüllung transportiert.</p>			
<p>Tag 4 Abfüllung: Duschgel Var. 1 (Ch. 1-1) Hierzu werden die 3 Container in einen 3 t -Lagertank umgefüllt und von dort in 300ml-Flaschen abgefüllt. Herstellung: Duschgel Var. 2 (3 to, Herst.-Charge 2-1). Duschgel Var. 3 (3 to; Herst.-Charge 3-1) Duschgel Var. 4 (3 to; Herst.-Charge 4-1)</p> <p>Duschgele unterscheiden sich nur durch den Farbstoff voneinander. Bulk-Ware wird jeweils in Container gefüllt und zur Abfüllung transportiert (s.o.).</p> <p>Mikrob. Untersuchung 1: Abfüllung Ch. 1-1</p>	<p>Keine mikrobiologische Prüfung der Bulkware in den Containern vor Einsatz zum Abfüllen</p>	<p>Gelagerte/transportierte Bulkware sollte mikrobiologisch vor der Abfüllung untersucht werden</p>	<p>3 mikrobiologische Untersuchungen der Container-Ware 12 Container = 240€</p>
<p>Tag 5 Abfüll-Vorbereitung: Bulk Var.2 (Ch. 2-1) wird in 3 t-Lagertank (vorher benutzt für Charge 1-1) gefüllt. Tank und Abfüllanlage wurden nur mit Wasser gespült. Das Tensidprodukt lässt sich hiermit leicht entfernen.</p>	<p>Erhöhtes Risiko bei Benutzung der Anlage für alle Produkt-Varianten, da noch keine Erfahrung mit jeweiligem Vorprodukt vorliegt.</p>	<p>Anlagen sollten desinfiziert werden, wenn keine mikrobiologische Information/ Erfahrung zu Vorprodukt vorliegt.</p>	<p>R&D Kosten für die Anlagen: 3 Std 3 maliger Produktwechsel = 900€</p>
<p>Tag 6 Abfüllung: Duschgel Var.2 (Ch. 2-1) Abfüllung: Duschgel Var. 3 (Ch. 3-1) Zur Abfüllung wird bei allen Varianten der gleiche Vorlagetank und gleiche Abfüllanlage benutzt. Tank und Abfüllanlage werden jeweils bei Wechsel nur durch Zwischenspülung gereinigt. Mikrob. Ergebnisse/Unters.1: Abfüllung Var. 1 (Ch. 1-1) liegen vor - 20 KBE/g. Werte sind innerhalb der internen Grenzwertvorgaben. Mikrob. Untersuchung 2: Abfüllung Ch. 2-1 Mikrob. Untersuchung 3: Abfüllung Ch. 3-1</p>	<p>Untersuchung erfolgt ohne Identifizierung der gefundenen MO (Risiko-Abschätzung wird erschwert)</p>	<p>Bei positiven Ergebnissen sollte eine Identifizierung erfolgen, um eine aussagekräftige Risikobewertung zu ermöglichen</p>	<p>Identifizierung gefundener MO: 4 Befunde = 120€</p>

Tabelle 1: Praxisbeispiel: Fehlerkosten

Ereignisse/ Prozessverlauf	Fehler	Erforderliche Verbesserungen	Zusätzliche Fehlerverhütungskosten (xx) / Fehlerfolgekosten FFK
<p>Tag 7 Abfüllung: Duschgel Var. 4 (Ch. 4-1) (Vorbereitung: wie vorher beschrieben)</p> <p>Mikrob. Ergebnisse/Unters. 2: Abfüllung Var.2 (Ch. 1-2) (Vorablesung) - 50 KBE/g.</p> <p>Mikrobiol. Ergebnisse/Unters. 3: Abfüllung Var. 3 (Ch. 3-1)(Vorablesung) - 2000 KBE/g.</p>		Wiederholte positive Befunde mit z.T. deutlich erhöhten Werten sollten hier bereits weitere Entscheidungen auslösen (Sperrung/ Herstell-Stopp). Dies gilt für das gesamte Projekt, da Ursache noch nicht ermittelt wurde.	
<p>Tag 8 Mikrob. Ergebnisse/ Nachunters. 3: 2 weitere Proben zeigen einheitlich > 30.000 KBE/g. Produktion wird gestoppt. Alle abgefüllte Ware des Duschgels (Var.3 und Var.4) wird gesperrt. Da der Kunde auf die Ware wartet und eine Konventionalstrafe droht - Artikel war in einer Werbung –, werden die Varianten 1 und 2 (Chargen 1-1 und 2-1) freigegeben. Grund: vorhandene Befunde waren niedrig im Limit-Bereich. Die Ursachenforschung startet. Es erfolgt eine umfangreiche Reinigung und Desinfektion von Vorlagetank und Abfüllanlage, die erfolgreich verläuft.</p>	Auch die 2 ersten Chargen dürfen trotz des geringen Befundes nicht freigegeben werden. Da Ursache nicht klar, muss Vorgang als Ganzes betrachtet werden.		<p>FFK: Gesperrt sind 2 Chargen 60.000 Flaschen = Material Kosten = 20,000€</p> <p>FFK: Cleaning/disinfection of the equipment 3 Stunden = 300€</p>
<p>Tag 12 Ursachenforschung zeigt, dass Herkunft der Kontamination mit großer Wahrscheinlichkeit der Transportcontainer (s. Containervorbereitung) war. Container waren noch nicht gereinigt worden und konnten daher untersucht werden.</p>			<p>FFK: Ursachenanalyse mit Dokumentenüberprüfung und mikrobiologischen Untersuchungen ca. 700€</p>
<p>Tag 14 Mikrob. Ergebnisse: von Rückstellmustern der 2 ersten Chargen (Ch.1-1 und 2-1) liegen vor - auch hier sind nun sehr hohe Befunde nachzuweisen.</p> <p>Die (freigegebene) Ware muss zurückgerufen werden. Glücklicherweise war die Ware noch in den Einzellägern der Märkte vorhanden.</p> <p>Kunde will die Ware nicht mehr.</p>			<p>FFK: mikrobiologische Nachuntersuchungen ca. 350€</p> <p>FFK: Gesperrt insgesamt 120,000 Flaschen = 40,000€</p> <p>Rückholung / Rückversandkosten = 30,000€ Konventionalstrafe = 40,000€ Vernichtungskosten = 5,500€ ----- GESAMT: 115,000€</p>
<p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Diverse mikrobiologische Nachuntersuchungen</p> <p>Interne Bearbeitung (versch. Bereiche)</p> <p>Imageschaden <i>(bei Lohnhersteller: kann existenzbedrohend sein)</i></p>			<p>FFK: 1,000€</p> <p>FFK: 20 MA / 20 AT = 25,000€</p> <p>unbezahlbar</p>
		Gesamt-Bilanz:	<p>Sinnvolle zusätzliche Verhütungskosten: ca. 2,000€</p> <p>resultierende direkte Folgekosten: ca. 115,000 - 120,000€</p>

Tabelle 1: Praxisbeispiel: Fehlerkosten - fortgesetzt

5.2.1.4 Mikrobiologische Inprozessprüfungen

Die mikrobiologische Überwachung im laufenden Prozess umfasst die routinemäßige Prüfung von Rohstoffen, Produktionswasser, wasserbasierten Rohstoffvorlösungen, Bulkprodukt, Lagerung in Zwischenlagerbehältern, Endprodukt.

Einsparung:

Wie lässt sich dieser Aufwand minimieren?

- Bei nachweislich gut gesicherter Herstellweise (Keimzahlbestimmungen aus den genannten Prozessphasen bewegen sich über einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum auf einem gleichbleibend niedrigen Niveau) kann die Anzahl der Muster reduziert werden.
- Musterziehung aus Kessel, Lagertank (Bulk): Muster entnehmen, Prüfung aber nur bei nachgewiesener Verkeimung des Endproduktes durchführen
- Prüfung des Fertigproduktes am Anfang, der Mitte und dem Ende einer Schicht. Bei guter Erfahrung, d.h. es werden keine erhöhten Keimzahlen erwartet, kann eine Einsparung durch die Untersuchung von Mischmustern erfolgen. Nur bei positiven Ergebnissen wird der Verlauf über die Untersuchung von Einzelmustern sowie das Rückhaltemuster aus dem Bulk (Kessel oder Lagertank) analysiert.

WICHTIG: es muss immer mindestens ein Muster pro Charge mikrobiologisch untersucht werden. Ein Übertrag von Ergebnissen aus vorangehenden Chargen ist nicht möglich.

Die Freigabe erfolgt gemäß der intern festgelegten Spezifikationen, die mindestens den Anforderungen der ISO-Norm 17516 „Keimzahl-Limits“ entsprechen muss.

Bei positivem Keimnachweis innerhalb der Spezifikation muss bewiesen werden, dass kein Anstieg der Keimzahl stattfindet, Identifizierung, Ursachenforschung und Risikobewertung sind verpflichtend die Folge.

Dieser Aufwand kann reduziert werden, wenn der Prozess so gut gesichert ist, dass ein Keimlimit von <10KBE/g (Nachweisgrenze der Keimzahlmethode), bzw. nicht nachweisbar in 1 g (Nachweisgrenze der Anreicherungsmethode) erreicht wird.

Da die Produktion von Kosmetika keine Sterilproduktion ist, empfiehlt es sich, erste Untersuchungen erst 8-24h nach der Abfüllung vorzunehmen, da in diesem Zeitraum häufig sehr geringe Keimzahlwerte nicht mehr nachweisbar sind und dadurch Folgeuntersuchungen unterbleiben können.

Ein alternativer Ansatz ist auch das frühzeitige Erkennen von eingetragenen Mikroorganismen zur Fehlervermeidung durch sehr zeitnahe Untersuchen.

Beispiel aus der Praxis:

Zu viel Aufwand an falscher Stelle:

Ursache: Planungsfehler

Es erfolgte eine Untersuchung nach ISO 17516 an 3 Proben pro Charge, aber bei Wachstum unter dem Grenzwert erfolgte keine Identifizierung und keine Nachuntersuchung, dafür aber viele Untersuchungen von Halbfertigwaren, jedoch kein Wassermonitoring.

In diesem Fall sollte eine VA die notwendigen Maßnahmen im Falle eines detektierten Wachstums unterhalb des gesetzten Limits beschreiben sowie alle Maßnahmen zur Aufdeckung möglicher Kontaminationsquellen auflisten.

5.2.1.5 Hygienemonitoring

Die Untersuchung im Rahmen des Umgebungsmonitorings einer offensichtlich verschmutzten Stelle gibt keinen zusätzlichen Mehrwert, da schon vor der Untersuchung feststeht, dass die Stelle nicht ordnungsgemäß gereinigt wurde und somit mikrobiologische, chemische oder physikalische Verunreinigungen der darauffolgenden Charge verursachen kann. Bei Stellen mit stehendem Wasser in direktem Produktkontakt ist immer von einem Risiko auszugehen. Oft sind regelmäßige Kurzbegehungen unter Einbeziehung Verantwortlicher und MA vor Ort effizienter als ein sehr umfangreiches Monitoring-Programm.

Ein auf Gefahrenanalysen beruhendes System, mit variablen Monitoring- Punkten, kann helfen einen größeren Bereich mit weniger Punkten abzudecken.

5.2.2 Optimierung von Reinigungskosten

- Frequenz von Reinigungsmaßnahmen optimieren / Belegung von Anlagen genau auf Rezepturen (mikrobiologische Stabilität, Rezepturtyp und Prozess/Anlagen-Risiko) anpassen, wenn möglich mehrere Chargen einer Rezeptur hintereinander ohne Zwischenreinigung verarbeiten.

Achtung: Stillstandszeiten von mehr als 24h bewerten. Kann eine Kontamination stattfinden, z.B. über die Kolben einer Abfüllanlage, Ventile, Verteiler, Schläuche, Kondensatwasser?

- Frequenz von Desinfektions-Maßnahmen an die Gegebenheiten anpassen. Ist eine Kontamination möglich (Risikobetrachtung)? Bei geringem Risiko nur am Ende/zu Beginn einer Kampagne, mindestens aber wöchentlich desinfizieren, wenn das Produkt nicht risikoarm ist (aw-Wert, pH-Wert...).
- Investition in CIP Systeme (kein Auseinanderbauen, definierte, reproduzierbare Reinigungsabläufe möglich)

- Investition in Molchsysteme (Saubere Chargentrennung möglich, Reinigungskosten (Produkt/Wasser-Mischungen) werden minimiert, Produktverlust durch Reinigungsabläufe wird minimiert)
- Optimale Kombination von chemischen Mitteln/Temperaturen/ manueller Reinigungsaufwand (wenn keine CIP Möglichkeit)
 - Vorher: W/O Creme: 3 MA 5 Stunden
 - 1 MA, 2 Stunden, wenn Abläufe optimiert sind.
 - Hilfreich können Reinigungsmittelberatungen sein.

Achtung:

Bei Reinigungsmaßnahmen auf die Wasserqualität achten

- es wird sehr oft gereinigt, das verwendete Wasser ist jedoch mikrobiologisch nicht geprüft oder kommt von einem alten nicht desinfizierten System. Stehendes Wasser nach der Reinigung, wenn nicht mit Dampf gereinigt wurde, ist innerhalb von einigen Stunden eine große Gefahr für Produktkontamination.
- eindeutige Hygiene-Schwachstelle wird nicht beseitigt: viele Maßnahmen werden durchgeführt, aber Schwachstelle bleibt. Ein Umbau ist hier oft günstiger als stetiges Reinigen und Messen.

6. Schlussbetrachtung

Die hier aufgeführten Beispiele für die Einsparung von Kosten können bei genauer Analyse und Bewertung in den einzelnen Betrieben erweitert werden. Festgelegte Maßnahmen dürfen nicht punktuell reduziert werden, es müssen immer auch die potentiellen Folgen für das Endprodukt betrachtet werden. Es empfiehlt sich daher, eine systematische Vorgehensweise unter Abwägung aller Eventualitäten anzuwenden.

In Kombination mit systematischen risikobasierten Analysen zur Vermeidung von Fehlerkosten kann ein sehr kosteneffektives mikrobiologisches Qualitätsmanagement aufgebaut werden.

Autoren

Für die
Für die DGK Fachgruppe „Mikrobiologie und Betriebshygiene

Joelle Nussbaum

BAV Institut GmbH | Offenburg | Deutschland
Joelle.nussbaum@bav-institut.de