

# Insulin mit langer Wirkung

## Informationssysteme zur Überwachung der Lantus Insulinproduktion

**Über 142 Millionen Menschen leiden weltweit an Diabetes. Nach Angabe der Weltgesundheitsorganisation wird bis zum Jahr 2025 eine Verdoppelung dieser Zahl erwartet. Die American Diabetes Association schätzt die Summe der direkten und indirekten jährlichen Kosten der Krankheit auf 98 Mrd. US-\$ allein in den USA. Der Bedarf an Human-Insulin liegt weltweit bei über sechs Tonnen pro Jahr. Nach übereinstimmenden Studien aus den 90-er Jahren ist der Weltbedarf an Human-Insulin durch natürlich produziertes und dann modifiziertes Insulin nicht mehr zu decken. Daher wurden Alternativmethoden entwickelt, mit denen Insulin gentechnisch hergestellt werden kann.**

Aventis gehört bereits seit 80 Jahren zu den führenden Anbietern von Insulinpräparaten. In Deutschland wurde das Produkt „Lantus“ im Juni 2000 eingeführt. Die Einführung in den USA erfolgte im Mai 2001. Dieses Insulin erlaubt dem Diabetiker erheblich einfacher seinen Blutzuckerspiegel über längere Zeit zu kontrollieren und verringert das Risiko einer Unterzuckerung über einen Zeitraum von 24 Stunden. Durch das hohe Umsatzwach-

stum (bereits 2002 Umsatz von 299 Mio. €) war man sehr schnell gezwungen, die vorhandenen Produktionskapazitäten zu erweitern. So wurde neben den bereits vorhandenen Betrieben der Bau einer weiteren Anlage am Standort Höchst/Frankfurt mit einem Investitionsvolumen von rd. 150 Mio. € durchgeführt. Die Anlage befindet sich jetzt in der Inbetriebnahme. Mit der regulären Produktion wird im Jahre 2004 begonnen.

### Anforderung

Die aktuellen Anforderungen gemäß GAMP 4 für das integrierte EDV-Konzept müssen berücksichtigt werden. Auch soll eine weitgehend papierlose Dokumentation der Herstellung sowie Qualitätsüberwachung erfolgen.

Damit Daten nicht mehrfach erfasst, mit hohem Aufwand nochmals geprüft und Übertragungsfehler zwischen den Systemen vermieden werden, ist ein hoher Integrationsgrad der unterschiedlichen Systeme (Betriebsdateninformationssystem BDIS, Prozessleitsystem PLS, Laborinformationssystem LIMS, Chromatographiedaten-system CDS) notwendig. Da die gentechnische Produktion ohne Unterbrechungen erfolgen muss, ist eine Systemverfügbarkeit von > 99 % erforderlich. Sollte es doch zu einem Ausfall der Kommunikation zwischen den Systemen kommen, so muss ein manuell

er Betrieb möglich sein. Währenddessen werden die Daten so lange zwischengepuffert, bis die Verbindung wieder vorhanden ist und sich die Systeme wieder automatisch synchronisieren.

Tech verwendet. Hierbei kommen u.a. die Komponenten InfoPlus21 und Batch 21 zum Einsatz.

### c) Prozessleitebene

Auf dieser Ebene wird zur Produktionsüberwachung das System Centum CS3000 von Yoko-

gawa, bestehend aus einem Netzwerk aus Prozessleitsystem (PLS), Speicherprogrammierbaren Steuerungen (SPS), Motorsteuerungen (MCCs) und Package Units (PU) eingesetzt.

### d) Laborleitebene

Auf dieser Ebene werden das Labor-Informationssystem LIMS LABS/Q von iCD GmbH sowie das Chromatographiedatensystem CDS Chromeleon der Firma Dionex eingesetzt.

Systeme gewährleistet. Die Datensicherung aller Cluster erfolgt über einen räumlich getrennten Sicherungsroboter. Die Komplexität wird am Beispiel der Qualitätsprüfungen aufgezeigt. Auf Basis der Produktionsschritte (Schrittketten) werden im Prozessleitsystem auch Qualitätsprüfungen ausge-

führt. Entscheidend bei der Planung und Auswahl der Systeme war, dass diese die notwendigen Arbeitsprozesse (Geschäftsprozesse) optimal und flexibel unterstützen, zwischen den Systemen jeder notwendige Informationsaustausch erfolgt, die Anforderungen an EDV Systeme im GMP-Umfeld abgedeckt werden und die Partner über ausreichend Projekterfahrung im GxP-Umfeld verfügen.

Durch den Einsatz von mehreren Windows 2000 Cluster-Servern sowie mehrfachen parallelen Netzwerken werden die Anforderungen an die Verfügbarkeit und Sicherheit der

Systeme gewährleistet. Die Datensicherung aller Cluster erfolgt über einen räumlich getrennten Sicherungsroboter. Die Komplexität wird am Beispiel der Qualitätsprüfungen aufgezeigt. Auf Basis der Produktionsschritte (Schrittketten) werden im Prozessleitsystem auch Qualitätsprüfungen ausge-

führt. Die Informationen werden den entsprechenden online angebundene Messgeräten/-systemen zur Verfügung gestellt.

d) Sind chromatographische Prüfungen durchzuführen, werden die Informationen dem CDS bereitgestellt. Dabei handelt es sich einmal um die Informationen zur Probe (Prüfmuster) sowie den aktuellen Status der Prüf- und Messmittel.

e) Das CDS übernimmt diese Daten. Auf Basis eines qualifizierten und freigegebenen Prüfmittels werden dann die entsprechenden Prüfungen eingeplant. Diese Informationen werden an das LIMS gemeldet und die Daten zum Prüfmittel sowie Prüfauftrag aktualisiert.

g) Der Prüfauftrag wird bewertet und gemäß den GMP-Anforderungen freigegeben.

h) Die Ergebnisse sowie ein Qualitätsentscheid wird vom LIMS an das BDIS übertragen. Zusätzlich werden, wenn benötigt, die qualitätsrelevanten Gebindeetiketten erstellt.

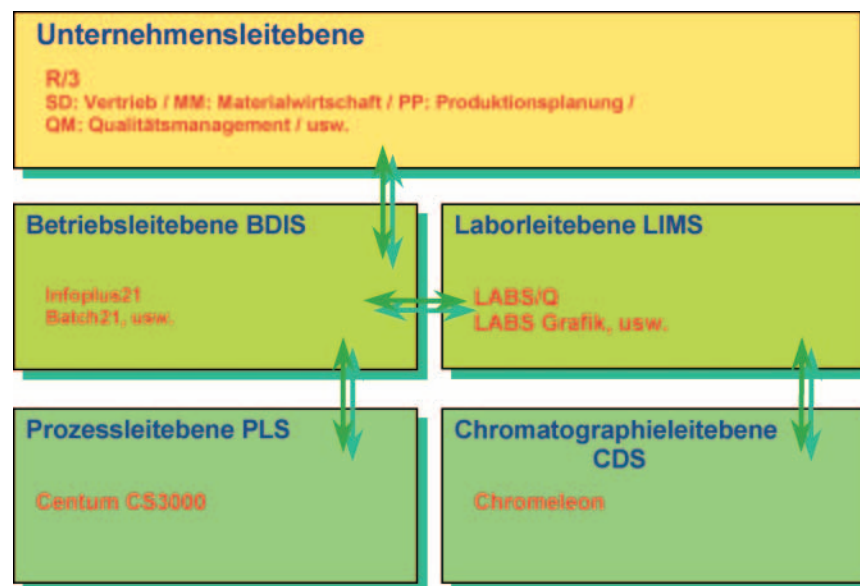
i) Die vom PLS benötigten Laboraten sowie der Qualitätsentscheid werden an das PLS übermittelt und dort der nächste Prozessschritt ausgelöst.

j) Das BDIS dient als zentrales Informationssystem und bietet umfangreiche Auswertmöglichkeiten und Trendabfragen. Über das LIMS werden bis auf die mikrobiologischen Prüfungen und Endkontrollen des fertigen Produkts alle Prüfungen durchgeführt.

Des Weiteren können über die Lagerverwaltung des LABS/Q die Seedampullen, Rückstellmuster und Chemikalien des Labors verwaltet werden. Seedampullen dürfen erst nach eingehender Prüfung und Freigabe im Rahmen der Produktion von Arzneimitteln eingesetzt werden. Im vorliegenden Fall handelt es sich dabei um gentechnisch veränderte Organismen, die den entsprechenden Auflagen des Gentechnik-Gesetzes unterliegen.

► Dr. Andrea Zickgraf-Tolzin  
Qualitätsleiterin beim Projekt Lantus  
Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt  
andrea.zickgraf@aventis.com  
www.aventis.com

### Lösungskonzept:



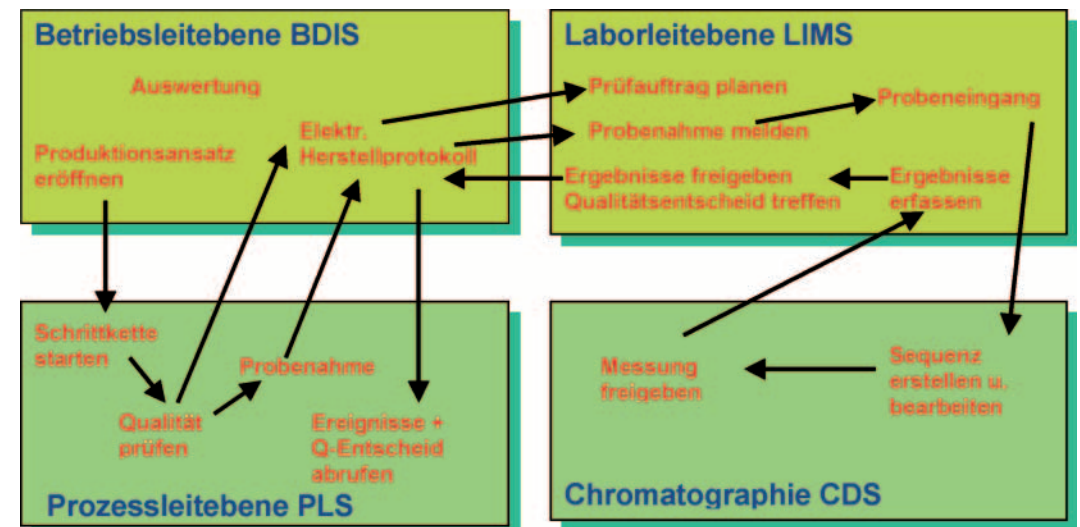
### a) Unternehmensleitebene

Auf der Unternehmensleitebene wird SAP R/3 mit seinen Komponenten MM (Materialwirtschaft), PP (Produktionsplanung), QM (Qualitätsmanagement), SD (Vertrieb), usw. eingesetzt.

### b) Betriebsleitebene:

Auf der Betriebsleitebene wird zur Erstellung der elektronischen Herstdokumentation das Betriebsdateninformationssystem BDIS von Aspen-

### Typischer Geschäftsprozess:



a) Beim Auslösen einer entsprechenden Aktivität, werden Informationen vom PLS über das BDIS an das LIMS übertragen. Auf Basis dieser Informa-

f) Nach Abschluss der chromatographischen Prüfung und Freigabe werden die Daten sowie das Chromatogramm vom CDS an das LIMS übertragen.

► Informationen zum LIM-System  
Tel.: 02234/96634-0  
labsq@icd-gmbh.de  
www.icd-gmbh.de