

Prozessvalidierung aus Sicht der FDA – Teil II



Autorin:
Dr. Christine Oechslein
Harpolingen

Neue Begriffe und Definitionen in der FDA-Leitlinie zur Prozessvalidierung

Im Januar 2011 veröffentlichte die FDA die Revision der *Guidance for Industry „Process Validation: General Principles and Practices“*.

In dieser Leitlinie wird die Prozessvalidierung als 3-stufiges Lebenszyklus-Modell dargestellt, in dem die grundlegenden Prinzipien der ICH-Leitlinien Q8(R2), Q9 und Q10 wiederzufinden sind (siehe *Prozessvalidierung aus Sicht der FDA -Teil I* in [LOGFILE Nr. 6](#)).

Neben diesen an sich nicht neuen, aber von der FDA neu zusammengefassten Grundprinzipien werden in der Leitlinie etliche Fachausdrücke neu eingeführt oder mit anderen Inhalten belegt. Die wichtigsten Neuerungen sind folgende:

- Der Begriff „Qualifizierung“ wird auch für Prozesse verwendet
- Prozesse müssen sowohl validiert, als auch qualifiziert werden. Dabei ist die „Prozessvalidierung“ der Oberbegriff über alle Aktivitäten im Produktlebenszyklus, während die „Prozessqualifizierung“ die zweite Stufe im Prozessvalidierungsablauf darstellt
- Der Begriff der „Prozessqualifizierung“ wird als Oberbegriff für die zweite Prozessvalidierungsstufe eingeführt. Er schließt einerseits die Gebäude- und Anlagenqualifizierung und andererseits eine sogenannte Prozessleistungsqualifizierung (PPQ) ein
- Die „Prozessleistungsqualifizierung“ (Process Performance Qualification, PPQ) entspricht im Wesentlichen den

bisher mit „Prozessvalidierung“ bezeichneten Inhalten. Dieser Ausdruck wurde von der FDA erst in der endgültigen Fassung der Leitlinie eingeführt – als Reaktion auf zahlreiche Einwände gegen den ersten Entwurf, in dem die „Process Qualification“ (Stufe 2) eine für den Anwender schwer durchschaubare Vermischung aus Anlagenqualifizierung und klassischer Prozessvalidierung vorsah.

Auf den ersten Blick scheinen die neuen Begriffe alles bisher Bekannte über den Haufen zu werfen. Vergleicht man jedoch die neuen drei Validierungsstufen direkt mit dem bekannten Vorgehen, wie in Abbildung 1 (siehe S. 2) grafisch dargestellt, kann man beruhigt feststellen, dass sich im Endergebnis nur die Vokabeln geändert haben.

Nicht mehr verwendete Begriffe

Einige vertraute Fachbegriffe aus dem Themenkomplex der Validierung tauchen in der FDA-Leitlinie nicht mehr auf:

– **Prospective / retrospective/ concurrent Validation:**

die Form der retrospektiven Validierung dürfte der Vergangenheit angehören und wird von der FDA nicht mehr erwähnt. Der Begriff der begleitenden Validierung wurde durch „begleitende Marktfreigabe von PPQ-Chargen“ ersetzt. Damit wird deutlich, dass es nicht mehr verschiedene Vorgehensweisen zur Prozessvalidierung gibt, sondern nur noch eine einzige: das Lebenszyklus-Modell. Innerhalb dieser Strategie gibt es – unter sehr strengen und im Einzelfall zu rechtfertigenden Randbedingungen – die Option, Validierungschargen schon für den Markt freizugeben, bevor die Stufe 2 „Prozessqualifizierung“ abgeschlossen ist.

– **IQ / OQ:**

Qualifizierung von Räumen und Ausrüstung ist gemäß Lebenszyklus-Konzept Bestandteil der Prozessvalidierung (s.u.). Die FDA-Leitlinie macht jedoch zu Details der Anlagenqualifizierung und ihren einzelnen Phasen keine Aussagen – wohl weil dafür bereits gute und bewährte

Methoden etabliert sind, sodass derzeit kein weiterer Interpretationsbedarf seitens der FDA besteht.

– **Critical Quality Attribute (CQA) / Critical Process Parameter (CPP):**

Die FDA Leitlinie unterscheidet explizit nicht zwischen „kritischen“ und „unkritischen“ Eigenschaften oder Prozessparametern. Stattdessen soll die „Kritikalität“ fortlaufend im Produktlebenszyklus risikobasiert bewertet werden. Diese Betrachtungsweise ist nachvollziehbar, allerdings weicht sie von den Ausführungen der ICH Q8 (R2) ab: dort wird der Identifizierung von kritischen Materialeigenschaften und Prozessparametern und deren Zuordnung zu qualitätsbestimmenden Produkteigenschaften im Rahmen der Entwicklung große Bedeutung beigemessen – nämlich als Voraussetzung für die Festlegung des „Design Spaces“.

– **Worst Case:**

Die Untersuchung bzw. Betrachtung nur von Extremwerten oder Extremfällen erübrigt sich in einem Konzept, welches tiefgreifendes, wissenschaftliches Prozessverständnis voraussetzt.

Qualifizierung als Teil der Prozessvalidierung

Inhaltlich tatsächlich neu und etwas gewöhnungsbedürftig ist die Verschiebung der Raum- und Anlagenqualifizierung in den Prozessvalidierungszyklus. Wurde der Nachweis der Eignung von Räumen, Installationen und Ausrüstung bisher als notwendige *Voraussetzung* für die Prozessvalidierung gesehen, so ist er gemäß FDA-Konzept jetzt als deren integraler *Bestandteil* zu betrachten. Das ist nachvollziehbar, wenn man sich von dem Gedanken löst, die drei Stufen des FDA-Prozessvalidierungsmodells als strenge zeitliche Abfolge anzusehen. Betrachtet man die drei Stufen eher als logische Folge von Aktionen, die einander bedingen, dann wirkt diese Neuordnung weniger befremdlich: denn auch bei der etablierten Vorgehensweise der Prozessvalidierung muss im Rahmen der Validierungsplanung überprüft und im Validierungsplan dokumentiert werden, ob sich die für den betrachteten Prozess benötigten Räume, Anlagen und Ausrüstungen im qualifizierten Zustand befinden.

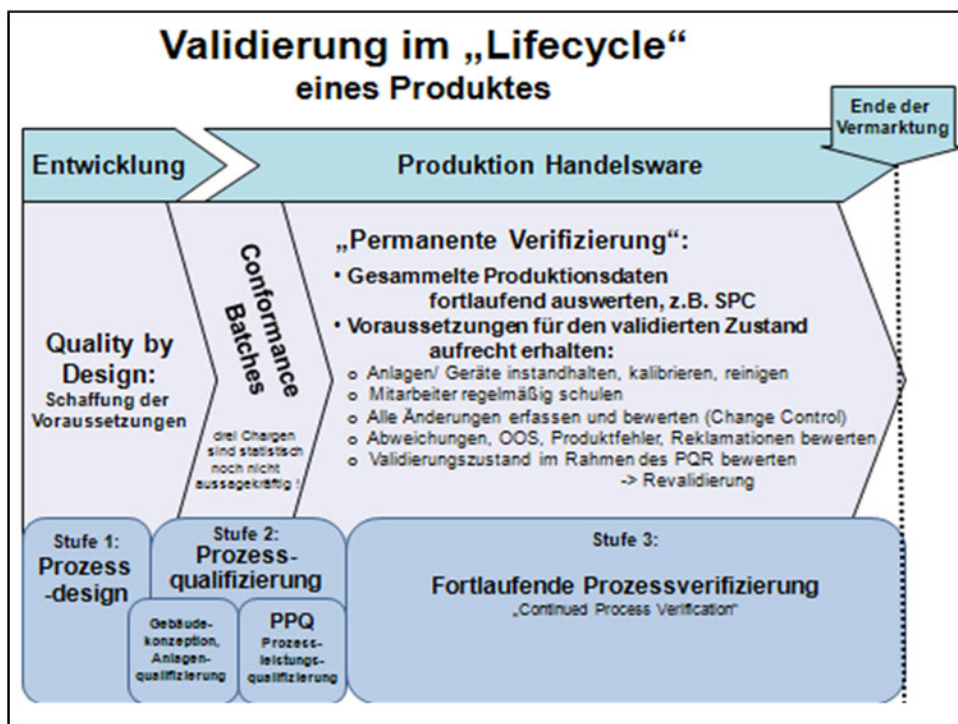


Abbildung 1
Interpretation:
Validierung im
Lebenszyklus
eines Produktes
(Dr. C. Oechslein)

Trotzdem wirft die von der FDA vorgeschlagene neue Zuordnung der Anlagenqualifizierung in „Stufe 2“ die Frage auf, ob die vorgeschaltete „Prozessdesign“-Stufe denn *ohne* qualifizierte Räume und Anlagen sinnvoll oder möglich ist. Schließlich sollte - sofern unter „Prozessdesign“ mehr als eine theoretische mathematische Versuchsplanung zu verstehen ist - nach gängiger GMP-Auffassung die in dieser Phase verwendete Entwicklungsausrüstung ebenfalls für ihren Zweck geeignet sein, wobei die Eignung üblicherweise durch die Qualifizierung nachzuweisen ist. Nur so kann man die daraus gewonnenen Daten für die weiteren Validierungsphasen nutzen!

Andererseits beziehen sich die Erläuterungen der FDA-Leitlinie zur Stufe „Gebäudekonzeption und Anlagenqualifizierung“ nicht speziell auf Produktionsanlagen, sondern sind so allgemein gehalten, dass sie auch für Entwicklungsausrüstung Anwendung finden können. Das bedeutet aber, dass die Raum- und Anlagenqualifizierung praktisch eben doch nicht so eindeutig als Bestandteil der zweiten Prozessvalidierungsstufe zu sehen ist, sondern - wie gehabt – *Voraussetzung* für sämtliche Validierungsaktivitäten bleibt.

Besondere Schwerpunkte der FDA-Leitlinie

Abgesehen von den geänderten Begrifflichkeiten und der Darstellung der Prozessvalidierung als Drei-Stufen-Konzept setzt die FDA in ihrer Leitlinie einige Schwerpunkte, die in Zukunft bei der Planung, Durchführung und Inspektion von Prozessvalidierungen eine Rolle spielen werden:

- **Zu untersuchende Eigenschaften und Parameter**

Wurden in der Vergangenheit bei der Validierung meist primär Eigenschaften und Parameter von *Prozessen* betrachtet, so weitet die FDA den Fokus der Validierung nun ausdrücklich auf Produkt-, Material- und Qualitätseigenschaften, sowie Prozess-, Betriebs- und Ausrüstungspara-

meter aus. Dabei sollen Eigenschaften und Parameter nicht binär in „kritische“ und „unkritische“ unterteilt werden. Im Produkt- bzw. Prozess-Lebenszyklus ist die Erkenntnis, wie „kritisch“ etwas anzusehen ist, im fortlaufenden Wandel begriffen und jeweils risikobasiert neu zu bewerten. Die Begriffe „Critical Quality Attribute“ (kritisches Qualitätsmerkmal) oder „Critical Process Parameter“ (kritischer Prozessparameter) tauchen in der FDA-Leitlinie daher gar nicht auf.

- **Variabilitäten**

Schon die Urväter des Qualitätsmanagementgedankens haben die Bedeutung von Streuungen für die Qualität erkannt („Variation is the enemy of quality“, E. Deming). Da jedoch sämtliche Prozesse im belebten und unbelebten Universum mit Schwankungen ablaufen, es also unmöglich ist, Streuungen komplett zu vermeiden, kommt es in erster Linie darauf an, diesen nicht ohnmächtig ausgeliefert zu sein, sondern sie „unter Kontrolle“ zu haben.

Um Streuungen in den Griff zu bekommen, sind folgende Maßnahmen erforderlich:

- Verständnis für die Ursachen der Variabilitäten
- Erkennung ihres Auftretens und ihres Ausmaßes
- Verständnis ihrer Auswirkungen auf den Prozess und auf die Produkteigenschaften
- Reaktion und Steuerung in einer Weise, die dem Qualitätsrisiko angemessen ist.

Die FDA-Leitlinie betont, wie wichtig es ist, Prozesse und ihre Variabilitäten im Rahmen der Entwicklung und Validierung genau kennenzulernen, um aus dieser Kenntnis die passenden Regelungsmechanismen („Strategy for Process Control“) für die Routineproduktion abzuleiten. Dazu gibt die FDA die Empfehlung: „Für Eigenschaften oder Parameter, die ein hohes Risiko darstellen, ist ein hohes Maß an Beherrschung erforderlich.“

- **Verstärkter Einsatz statistischer Methoden**

Die Anwendung statistischer Methoden zur Beurteilung der Variabilität von Charge zu Charge wird von der FDA bereits seit 1978 in der CFR-Präambel und in 21 CFR 211.110(b) verbindlich gefordert. Die Leitlinie zur Prozessvalidierung nennt nun explizit Anwendungsbeispiele im Validierungsablauf, bei denen die FDA eine Anwendung statistischer Verfahren voraussetzt. Welche Aspekte in welcher Lebenszyklusphase mit Hilfe statistischer Methoden zu untersuchen sind, ist in der folgenden Übersicht zusammenfassend dargestellt.

Stufe 1: Process Design:

- Versuchsplanung und Auswertung, z.B. im Rahmen von „Design of Experiments“ (DoE)

**Stufe 2:
Process Performance Qualification (PPQ):**

- Festlegung der Probenzahl, die während der PPQ gezogen werden müssen
- Auswertung aller gesammelten Daten und Aussagen über die Prozessfähigkeit

**Stufe 3:
Continued Process Verification:**

- im Verlauf der kommerziellen Routineherstellung kann der Bemusterungs- und Monitoringumfang im Vergleich zur PPQ-Phase reduziert werden, wenn die Datenlage dies erlaubt
- die Verfahren bzw. Anweisungen für die fortlaufende Prozessüberwachung sollen auf Basis statistischer Überlegungen erarbeitet werden

Fazit

Die FDA-Leitlinie zur Prozessvalidierung hat die wesentlichen Trends der ICH-Leitlinien Q8-10 aufgegriffen und macht damit wissenschaftlich fundierte Entwicklung, Risikomanagement und Qualitätsmanagement zu Grundpfeilern im Lebenszyklus der Produktvalidierung. Allerdings geht die FDA über eine reine Zusammenführung dieser Grundgedanken hinaus, indem sie einige neue Begriffe einführt, aber auch etablierte Begriffe neu definiert oder gar nicht mehr aufgreift. Es bleibt abzuwarten, ob diese neuen Begrifflichkeiten und Zuordnungen auch in die europäischen Regularien übernommen werden.

Quellen / Literatur:

FDA-Guidance for Industry „Process Validation: General Principles and Practices“, Januar 2011

Autorin:

Dr. Christine Oechslein
c.oechslein@gmp-praxis.de
 Tel. 07763 /80 19 14
 Unterm Rain 12
 79713 Harpolingen
 Deutschland

Ergänzende Links:

- [Originalrichtlinie: FDA Process Validation Guideline](#)
- [LOGFILE Nr. 6/2011 - Prozessvalidierung aus Sicht der FDA - Teil I](#)
- [LOGFILE Nr. 10/2010 – FDA Prozessvalidierung & Audits](#)
- [FDA Process Validation – A Lifecycle Approach](#)
- [Synopsis: FDA Process Validation Guidance](#)