

Qualifizierung im Überblick

Ein Auszug aus Praxisbuch GMP-Anlagenqualifizierung in der Pharmaindustrie

von Thomas Peither, Dr. Petra Rempe, Winfried Büßing

Grundlegende GMP-Anforderung

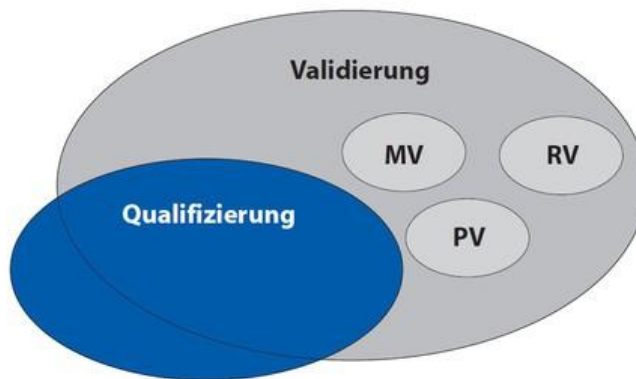
Die Qualifizierung bzw. Validierung stellt nur einen Teil der Qualitätssicherungsmaßnahmen dar, die zu GMP gehören (vgl. auch Abbildung 1).



Abbildung 1: GMP und deren Qualitätssicherungselemente

Die Einbindung der Qualifizierung von technischen Systemen in die Gesamtsystematik der GMP wird in Punkt I¹/1.3 des EU-GMP-Leitfadens beschrieben. Die Textpassage verdeutlicht, dass mit der Validierung (I/1.3.ii) bzw. Qualifizierung (I/1.3.iv – 1.3.vii) nur ein kleiner Teilbereich von GMP abgedeckt wird. Jedoch stellt die Qualifizierung eine Voraussetzung für Validierung und somit für die Umsetzung der Guten Herstellungspraxis im Unternehmen dar. Dies bedeutet, dass eine GMP-Konformität ohne Qualifizierung nicht erreichbar ist.

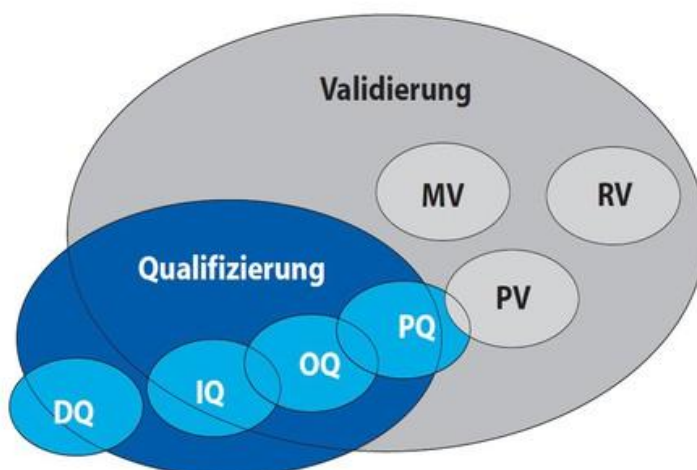
¹ Die Referenzen beziehen sich ausschließlich auf den Teil I des EU-GMP-Leitfadens, der die grundlegenden Anforderungen an Arzneimittel und Tierarzneimittel definiert. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass im Teil II des Leitfadens entsprechende Vorgaben für Wirkstoffe formuliert sind.



PV = Prozessvalidierung
 RV = Reinigungsvalidierung
 MV = Methodvalidierung

Abbildung 2: Zusammenspiel von Qualifizierung/ Validierung (PV, RV, MV)

Gegenstand der Qualifizierung sind die Anlagen, Geräte und Systeme. Basierend auf den Ergebnissen der Qualifizierung betrachtet die Validierung ausschließlich Prozesse und wird üblicherweise unterteilt im Herstellbereich in Prozessvalidierung (PV) und Reinigungsvalidierung (RV) sowie Methodvalidierung im Laborbereich (MV). Obwohl die Qualifizierung Voraussetzung für die Durchführung weiterer Validierungstätigkeiten ist, kann es in verschiedenen Bereichen zu Überschneidungen kommen. Die Qualifizierung steht am Beginn der Validierungsaktivitäten. Ohne qualifizierte Anlagen ist eine PV, RV und MV, d.h. die anforderungsgerechte Überprüfung der Prozesse als solche auf ihre Prozesssicherheit, nicht möglich.



DQ = Designqualifizierung
 IQ = Installationsqualifizierung
 OQ = Funktionsqualifizierung
 PQ = Leistungsqualifizierung
 PV = Prozessvalidierung
 GEP = Good Engineering Practice

Abbildung 3: Erklärungsmodell

Qualifizierungsphasen

Gemäß dem Lebenszyklusmodell der Qualifizierung (siehe Abbildung 4) unterteilt sich die Qualifizierung in die folgenden vier Phasen:

1. Designqualifizierung (DQ, Design Qualification)
2. Installationsqualifizierung (IQ, Installation Qualification)
3. Funktionsqualifizierung (OQ, Operational Qualification)
4. Leistungsqualifizierung (PQ, Performance Qualification)

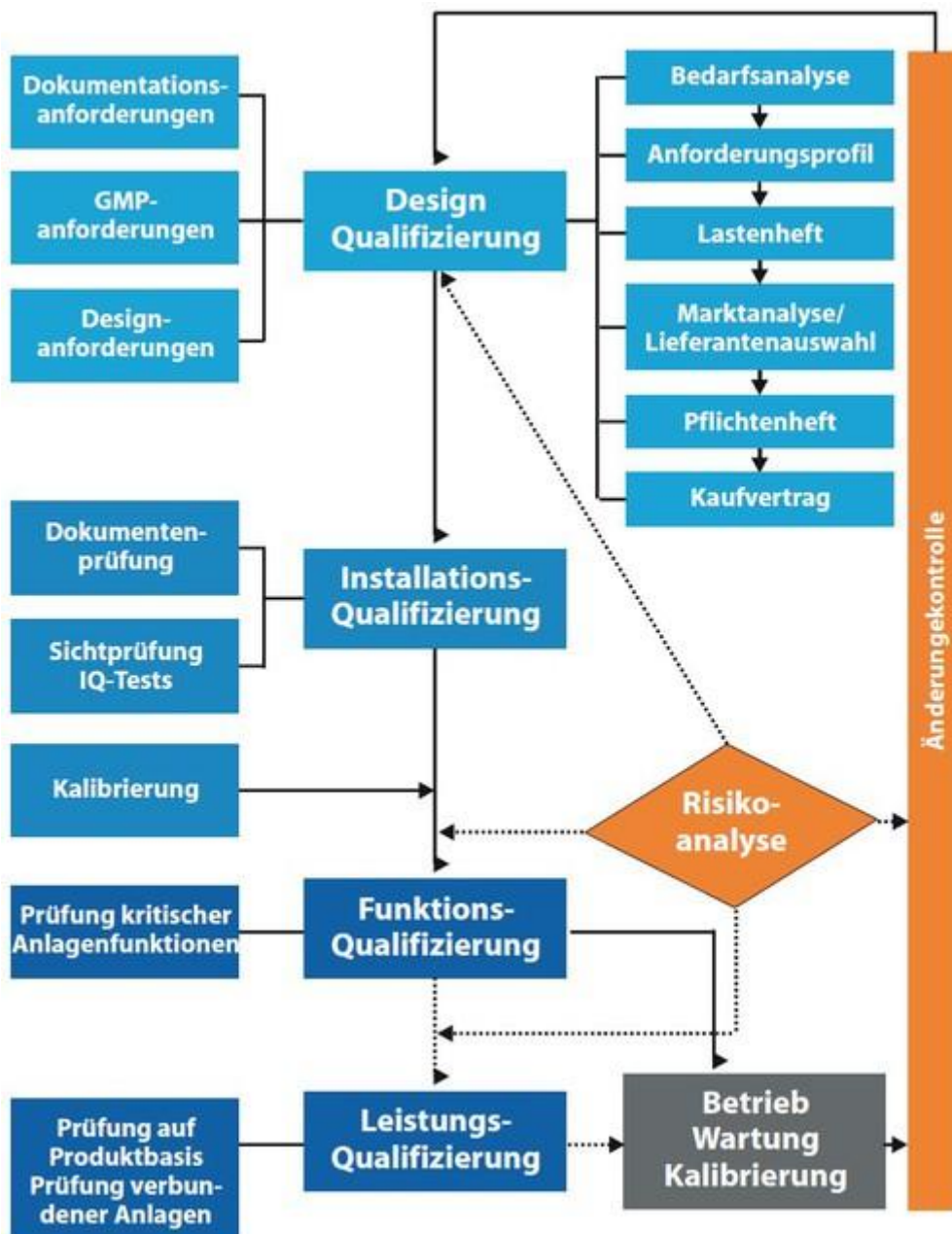


Abbildung 4: Lebenszyklusmodell (Quelle: Aide mémoire 07121104: Inspektion von Qualifizierung und Validierung in pharmazeutischer Herstellung und Qualitätskontrolle, ZLG)

In der Praxis ist eine formale Unterteilung in die vier Phasen nicht immer angebracht. Bei modifizierten Vorgehensweisen sind diese in entsprechenden Arbeitsanweisungen (SOPs) oder in Validierungs- oder Qualifizierungsmasterplänen nachvollziehbar zu dokumentieren.

Auf Basis der Ergebnisse von Risikoanalysen kann auch eine Differenzierung von Vorgehensweisen erfolgen, z. B. vereinfachte Anforderungen an die Qualifizierung „einfacher Ausrüstung“ im Gegensatz zur Qualifizierung kritischer Anlagen und Systeme.

Die Grundlage für die Qualifizierungsaktivitäten und damit den Beginn der DQ bildet das Lastenheft, im IT-Bereich auch Nutzeranforderung (User requirements specification, URS) genannt. Als Teil des Erstellungsprozesses des Lastenheftes kann eine erste Risikoanalyse oder mitunter auch ein so genanntes Process Mapping für den Gesamtprozess aufgenommen werden. Ausgehend vom Gesamtprozess leitet man die Anforderungen an die einzelnen Anlagen ab.

Weiter wird in der DQ geprüft, ob die Anforderungen des Lastenheftes bei der technischen Umsetzung Berücksichtigung fanden. Der Auftraggeber vergleicht die Pflichtenhefte der Lieferanten (intern und extern) mit seinem Lastenheft. Gegebenenfalls werden auch Risikoanalysen durchgeführt, die dabei helfen abzuschätzen, welche kritischen Auswirkungen auf die Produktqualität des Arzneimittels die offerierten Lösungen aus Angeboten/ Pflichtenheften haben können.

Liegen die Ergebnisse und Lösungen aus dem Konstruktionsprozess vor, sollte nochmals eine Betrachtung durchgeführt werden, ob während der Konstruktion zusätzliche Qualitätsrisiken für das Arzneimittel entstanden sind.

In der IQ wird im Wesentlichen die Übereinstimmung der installierten Anlage mit den Anforderungen aus der DQ und der vorliegenden Dokumentation, z. B. Protokolle der kalibrierungspflichtigen Messstellen, überprüft. Das Ergebnis sind so genannte As-built-Dokumentationen.

Im Gegensatz zur IQ stehen bei der OQ konkrete Prüfungen insbesondere kritische Anlagefunktionen im Vordergrund. Einer der Hauptaspekte ist dabei, ob das Zusammenspiel innerhalb der Anlage entsprechend den Planungen funktioniert. Im Sinne eines Gesamttests des Zusammenspiels von Anlage(n), Materialien und Produkt wird die PQ üblicherweise bei komplexen technischen Systemen durchgeführt. Beispiele sind mehrere miteinander verkettete Anlagen (z. B. Abfülllinien, Verpackungslinien) oder Anlagen, die über einen langen Zeitraum überprüft werden müssen wie Lüftungsanlagen oder Wasseranlagen. Die Notwendigkeit einer umfassenden Dokumentation besteht auch bei der Qualifizierung:



Abbildung 5: Dokumentarische Phasenbegleitung

Der Text ist ein Auszug aus dem Praxisbuch [GMP-Anlagenqualifizierung in der Pharmaindustrie](#), Kapitel 1.4 Qualifizierung im Überblick.

Autoren

Thomas Peither

Vorstand & Redaktionsleitung Maas & Peither AG, Schopfheim

Dr. Petra Rempé

Regierungspharmaziedirektorin, Bezirksregierung Münster

Winfried Büßing

Compliance-Manager GxP/EHS und Validierungsbeauftragter in Site-Engineering & Technology, Boehringer Ingelheim