

LOGFILE Leitartikel 1/2024

## Risikokontrolle bei der Validierung des Herstellprozesses von endsterilisierten Arzneimitteln

Ein Auszug aus dem [GMP-BERATER, Kapitel 12.C.3.7](#)

von Martin Mayer

### Validierung

Die Validierung von Prozessen ist ein elementarer Bestandteil des Qualitätssicherungssystems eines pharmazeutischen Herstellungsbetriebs und eng verknüpft mit dem Risikomanagement. Die Validierung soll belegen, dass die eingesetzten Prozesse unter Kontrolle sind und reproduzierbar zu Arzneimitteln führen, die die spezifizierte Qualität aufweisen.

Vor der Validierung des Herstellungsprozesses eines endsterilisierten Arzneimittels müssen die **Rahmenbedingungen** des zu validierenden Prozesses definiert sein:

- Spezifizierung der Qualität der Ausgangsstoffe
- Vorliegen von Inprozesskontroll- und Endkontroll-Spezifikationen
- Vorliegen einer gültigen, genehmigten Herstellungsvorschrift
- erfolgreicher Nachweis der Eignung der Reinräume (Qualifizierung)
- erfolgreicher Nachweis der Eignung der Ausrüstungsgegenstände (Qualifizierung)
- erfolgreicher Nachweis der Eignung und Qualität der Medien wie z. B. Wasser, Prozessgase (Qualifizierung)
- Validierung der verwendeten Analysemethoden
- Erfolgreicher Nachweis der Eignung aller Nebenprozesse, die den zu validierenden Prozess beeinflussen, wie z. B. Wasch-, Reinigungs-, Sanitisierungs-, Sterilisationsprozesse etc. (Validierung)

Im Rahmen der Prozessvalidierung sollte die normale Variabilität der Prozesse / Prozessparameter und Qualitätsattribute mittels statistischer Verfahren bestimmt werden. Es sollte mindestens die Konformität der Validierungschargen mit den Inprozess- und Endkontroll-Spezifikationen geprüft werden, jedoch können gegenüber der Routinequalitätskontrolle erhöhte Probenmengen/Probenzahlen notwendig sein. Mögliche Auswirkungen der Filtrationsschritte (Aufnahme von Stoffen aus dem Produkt durch das Filtermaterial / Abgabe von Stoffen an das Produkt) sowie des Sterilisationsprozesses auf die chemisch-physikalischen Eigenschaften und auf die Integrität des Behälter-Verschluss-Systems, die die vorgesehene Haltbarkeit des Produktes (Stabilität) beeinträchtigen können, sind im Rahmen der Validierung zu überprüfen.

### Risikokontrolle

Die GMP-Regularien fordern, dass kritische Schritte eines Prozesses zu validieren sind. Zur Identifizierung der kritischen Prozessschritte und der kritischen Prozessparameter wird eine *Risikoanalyse* durchgeführt. Jeder in der Herstellungsvorschrift genannte Herstellungsschritt sollte auf potenzielle Qualitätsrisiken hin bewertet werden. Im Rahmen der

Risikoanalyse sollten Daten aus der Prozess-/Produktentwicklung, ggf. Daten und Informationen aus dem Technologietransfer, die Prozessführungs- und Kontrollstrategie sowie die relevanten Aspekte der im vorherigen Abschnitt aufgelisteten Rahmenbedingungen berücksichtigt werden. Mit der Risikoanalyse sollte festgelegt werden, welche Prozessparameter und Qualitätsattribute in welchem Herstellungsschritt mittels welcher Methoden statistisch bewertet bzw. auf Spezifikationskonformität hin überprüft werden sollen.

Die Validierungstests und die dafür gezogenen Proben für Inprozess- oder freigaberelevante Qualitätskontrollprüfungen sollen repräsentativ für den Herstellungsprozess der gesamten Charge sein. Zur Bestimmung der Übereinstimmung der Charge mit der Endkontroll-Spezifikation werden Behältnisse vom Anfang einer Charge, aus der Mitte und von deren Ende gezogen.

Beispiele für im Rahmen der Validierung zu überprüfende **Parameter** sind in Abbildung 1 genannt.

#### validierungsrelevante Prozessparameter und Qualitätsattribute (Beispiele)

- min./max. Bereiche von Prozessparametern
  - Temperaturen
  - Rührzeiten
  - Rührgeschwindigkeiten
  - Homogenisationszeit/-druck
- Wirkstoffgehalte – Homogenität
- max./min. Chargengrößen
- max. Haltezeiten
- Füllvolumen/Dosiergenauigkeit
- Integrität des Behälter-Verschluss-Systems
- Bioburden
- Prüfung auf Endotoxine
- Prüfung auf Partikel
- Prüfung auf Sterilität

Abbildung 1 Validierungsrelevante Prozessparameter

Autor

Martin Mayer  
Vice President bei Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
E-Mail: [martin.mayer@fresenius-kabi.com](mailto:martin.mayer@fresenius-kabi.com)

## GMP-BERATER

Sie sind in Ihrem Arbeitsumfeld auf aktuelle GMP-Informationen angewiesen?  
Gehen Sie kein Risiko ein.



Der GMP-BERATER vereint laufende Aktualisierungen globaler Regelwerke mit Empfehlungen unserer Fachleute aus der Praxis. Damit steht Ihnen bei der Umsetzung der Good Manufacturing Practice das weltweit größte GMP-Wissensportal zur Seite.

Lernen Sie [hier den GMP-BERATER](#) kostenlos und unverbindlich kennen.

[>>> Mehr Informationen und Bestellung](#)



Verpassen Sie nicht die aktuellen News und Artikel:  
[Melden Sie sich hier für unseren kostenlosen Newsletter LOGFILE an!](#)